

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

(21) **PI0614581-7 A2**

(22) Data de Depósito: 11/08/2006
(43) Data da Publicação: 05/04/2011
(RPI 2100)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/4196
A61K 31/4427
A61K 31/4523
A61K 31/497
A61P 5/06
A61P 5/08

(54) Título: **DERIVADOS DE TRIAZOL COMO LIGANTES ANÁLOGOS DE GRELINA DOS RECEPTORES DE SECRETAGOGO DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO**

(30) Prioridade Unionista: 16/08/2005 EP 05017732.8, 15/08/2005 US 60/707,941, 31/03/2006 US 60/787,543, 16/08/2005 EP 05017732.8, 16/08/2005 EP 05017732.8, 15/08/2005 US 60/707,941, 15/08/2005 US 60/707,941, 31/03/2006 US 60/787,543

(73) Titular(es): AETERNA ZENTARIS GMBH

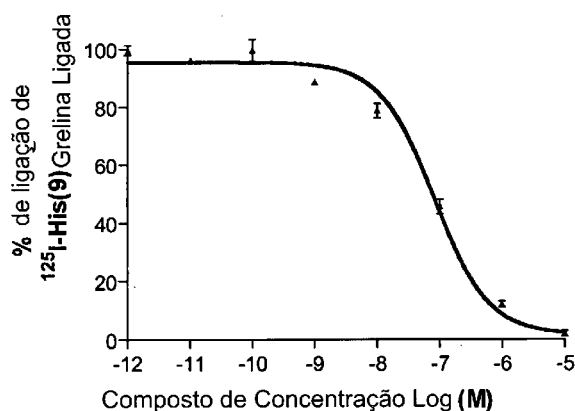
(72) Inventor(es): ALINE MOULIN, DAMIEN BOEGLIN, DANIEL PERRISSOUD, JEAN MARTINEZ, JEAN-ALAIN FEHRENTZ, LE CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE, LUC DEMANGE, UNIVERSITY OF MONTPELLIER I, UNIVERSITÉ MONTPELLIER II, UNIVERSITÉ MONTPELLIER II, UNIVERSITÉ MONTPELLIER II

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006007945 de 11/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/020013 de 22/02/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE TRIAZOL COMO LIGANTES ANÁLOGOS DE GRELINA DOS RECEPTORES DE SECRETAGOGO DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO. A presente invenção refere-se a novos derivados de triazol como ligantes análogos de grelina de receptores de secretagogo de hormônio de crescimento de acordo com a fórmula (1) que são úteis no tratamento ou profilaxia de condições fisiológicas e/ou patofisiológicas em mamíferos, preferivelmente seres humanos que são mediados por receptores de GHS. A presente invenção também fornece agonistas e antagonistas de receptor de GHS que podem ser empregados para modulação destes receptores e são úteis para tratamento sobre condições, em particular retardamento de crescimento, caquexia, regulação de curta, média e/ou longa duração de equilíbrio de energia, regulação de curta, média e/ou longa duração (estímulo e/ou inibição) de ingestão de alimento, adipogênese, adiposidade e/ou obesidade; redução e/ou ganho de peso corporal; diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo II, proliferação celular de tumor, inflamação, efeitos inflamatórios, ileo pós-operatório gástrico, gastrectomia e/ou ileo pós-operatório (terapia de deposição de grelina)".



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE TRIAZOL COMO LIGANTES ANÁLOGOS DE GRELINA DOS RECEPTORES DE SECRETAGOGO DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO**".

Descrição

5 Campo técnico

A presente invenção refere-se a novos derivados de triazol que agem como ligantes análogo de grelina do receptores de secretagogo do hormônio de crescimento. Estes compostos são úteis na modulação de níveis de plasma de hormônio de crescimento em mamíferos bem como no
10 tratamento e/ou regulamento de várias condições fisiológicas e patofisiológicas, tal como retardamento de crescimento, obesidade, ingestão de alimento, equilíbrio de energia, proliferação celular de tumor, cicatrização de ferimento/queimadura, distúrbios metabólicos e inflamação.

Técnica anterior

15 Grelina, um peptídeo de 28 aminoácidos com uma modificação de octanoíla única em Ser-3 (Kojima M e outros, Nature 1999, 402: 656-660), foi identificada como um ligante endógeno para o receptor de secretagogo do hormônio de crescimento tipo 1a (GHS-R 1a), uma receptor acoplado à proteína G (Howard AD e outros, Science 1996, 273: 974-977). Grelina
20 é produzido essencialmente no estômago/trato intestinal superior porém quantidades mais baixas também foram detectadas no intestino, pâncreas, rim, o sistema imune, placenta, testículos, pituitária, pulmão e no hipotálamo (Van der Lely AJ e outros, Endocrine Rev. 2004, 25: 426-457; Cowley M e outros, Neuron 2003, 37: 649-661).

25 Em humanos, grelina estimula o hormônio de crescimento (GH) por uma trilha independente a partir do receptor de GHRH e em sinergia com GHRH na secreção de GH (Arvat E e outros, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, 86: 1169-1174). Além disso, também estimula ACTH, prolactina, cortisol, aldosterona e secreção de epinefrina (Arvat E e outros, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, 86: 1169-1174; Nagaya N e outros, Am. J. Physiol. Regul.
30 Integr. Comp. Physiol. 2001, 280: R1483-1487; Takaya K e outros, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85: 4908-4911).

Pensa-se que grelina participa no regulamento do metabolismo e gasto de energia, assim expressão e secreção de grelina na circulação geral do estômago são esperadas ser influenciadas por hormônios metabólicos. Em humanos obesos, níveis de grelina de plasma são reduzidos, sugerindo
5 que níveis de leptina ou a insulina elevados de indivíduos obesos diminuam a secreção de grelina (Tschop M e outros, Diabetes 2001, 50: 707-709).

Acredita-se que a liberação do hormônio de crescimento em humanos e animais trata condições fisiológicas ou patofisiológicas caracterizadas por uma deficiência na secreção do hormônio de crescimento como
10 também trata essas condições que são melhoradas pelos efeitos anabólicos do hormônio de crescimento.

Inicialmente, aplicações clínicas com GH foram limitadas ao tratamento de crianças deficientes em GH, mas a comercialização do hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH) permitiu muitos estudos que
15 mostraram outros usos clínicos potenciais de GH (Strobl JS e outros, Farmacol. Rev. 1994, 46: 1-34; Torosian MH, J. Pediatr. Endocrinol. 1993, 6: 93-97). rhGH mostrou promessa no tratamento de pacientes com queimaduras, ferimentos, fraturas de osso e mais recentemente na reversão dos efeitos catabólicos de glicocorticóides, quimioterapia e AIDS como também na mo-
20 dificação da composição do corpo (Rudman D e outros, N. Engl. J. Med. 1990, 323: 1-6; Papadakis MA e outros, Ann. Interno. Med. 1996, 124: 708-716; Welle S e outros, J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996, 81: 3239-3243).

GH, sintetizado e armazenado na glândula pituitária, é liberado sob controle de dois hormônios hipotalâmicos conhecidos: hormônio de libe-
25 ração do hormônio de crescimento (GHRH) e o hormônio inibidor somatostatina (SRIF). Na maioria dos casos, deficiência de GH é referida a um defeito hipotalâmico e não a uma deficiência pituitária em GH. Portanto, como um tratamento alternativo para rhGH, os pacientes deficientes de GH podem da mesma forma ser tratados com qualquer composto que liberta GH endógeno
30 a partir da glândula pituitária. Isto pode ser realizado com GHRH que estimula a liberação de GH mas também com secretagogos de hormônio de crescimento sintético (GHS).

Muitos GHS de peptidila e não peptidila, sintéticos tais como GHRPs 1, 2 e 6, Hexarelina, MK-0677, EP-01572, foram mostrados especificamente para ligar ao receptor órfão "receptor de GHS" - vários deles muito tempo depois que o receptor de grelina e grelina/GHS foi descoberto (vide

5 "Camanni F e outros, Front Neuroendocrinol. 1998, 19: 47-72"; Casanueva FF e outros, Trends Endocrinol. Metab. 1999, 10: 30-38"; "van der Lely AJ e outros, Endocrine Rev. 2004, 25: 426-457" para referências adicionais). GHS também mostra ação de liberação de GH potente e têm as mesmas atividades biológicas como mencionado acima para grelina.

10 GHS foram da mesma forma descritos nas patentes seguintes ou pedidos de patente (nenhuma lista exaustiva): US 6.071.926. US 6.329.342, US 6.194.578, US 2001/0041673, US 6.251.902, US 2001/0020012, US 2002/0013320, US 2002/0002137, WO 95/14666, WO 96/15148, WO 01/96300.

15 Enquanto a secreção de GH induzida por grelina/GHS é mediada pela ativação do receptor de grelina/GHS tipo 1a (GHS-R 1a), há evidência até agora que pelo menos alguns dos outros efeitos de grelina e GHS são da mesma forma mediados por receptores diferentes da família do receptor GHS ou até mesmo sítios de ligação diferentes em um determinado

20 receptor de GHS.

Receptores de GHS são concentrados na área do hipotálamo-pituitária mas parece ser da mesma forma distribuídos em outros tecidos centrais e periféricos (Hattori N e outros, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, 86: 4284-4291; Gnanapavan S e outros, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002, 87: 2988-2991; Muccioli G e outros, J. Endocrinol. 2000, 157: 99-106; Muccioli G e outros, Ann. Endocrinol. 2000, 61: 27-31; Muccioli G e outros, Eur. J. Pharmacol. 2002, 440: 235-254; Papotti M e outros, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85: 3803-3807; Cassoni P e outros, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, 86: 1738-1745; Guan XM e outros, Brain Res. Mol. Brain Res. 1997, 48: 23-

25 29; Bluett-Pajot MT e outros, Endocrine 2001, 14: 1-8; Korbonits M e outros, J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998, 83: 3624-3630).

30

Dois receptores de GHS tipo 1 foram identificados, GHS-R 1a e

GHS-R 1b, que em humano são expressados presumivelmente por um único gene e alternativamente unidos (van der Lely AJ e outros, *Endocrine Rev.* 2004, 25: 426-457; Howard AD e outros, *Science* 1996, 273: 974-977; Smith RG e outros, *Endocr. Rev.* 1997, 18: 621-645; Smith RG e outros, *Endocrine* 2001, 14: 9-14; McKee KK e outros, *Mol. Endocrinol.* 1997, 11: 415-423; Petersenn S, *Minerva Endocrinol.* 2002; 27: 243-256). Entre as espécies mamíferas, um grau alto de identidade de sequência foi relatado para GHS-R 1a (Petersenn S, *Minerva Endocrinol.* 2002; 27: 243-256: entre 91,8% e 95,6%).

Receptor de motilina, foi descoberto como um membro da família do receptor de GHS, tendo 52 % de identidade (Smith RG e outros, *Endocrine* 2001, 14: 9-14; McKee KK e outros, *Genomics* 1997, 46: 426-434). Receptor de motilina gastrointestinal 1a e GHS-R 1a mostram uma semelhança alta (Smith RG e outros, *Endocrine* 2001, 14: 9-14; Feighner SD e outros, *Science* 1999, 284: 2184-2188).

Outros membros da família do receptor de GHS parecem ser receptor de neurotensina, receptor de TRH, GPR38 (FM1), GPR39 (FM2) e FM3 (Smith RG e outros, *Endocr. Rev.* 1997, 18: 621-645; Smith RG e outros, *Horm. Res.* 1999, 51 (Suppl. 3): 1-8; Tan CP e outros, *Genomics* 1998, 52: 223-229; Howard AD e outros, *Science* 1996, 273: 974-977). Outros subtipos de receptor de GHS parecem existir em uma ampla variedade larga de tecidos centrais e periféricos (van der Lely AJ e outros, *Endocrine Rev.* 2004, 25: 426-457). Por exemplo, um GHS-R cardíaco foi relatado (Bodart V e outros, *Circ. Res.* 1999, 85: 796-802) com uma sequência predita similar àquela de CD36, um receptor multifuncional conhecido como glicoproteína IV (Bodart V e outros, *Circ. Res.* 2002, 90: 844-849). Cassoni e outros (*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86: 1738-1745) relatam a existência de subtipos de GHS-R em células mamárias neoplásticas que são ativadas por ligantes em sítios de ligação específicos diferentes do GHS-R clássico tipo 1. Além disso, dados reunidos por estes autores suportam a hipótese que até mesmo subtipos de sítio de ligação diferentes existem para GHS-R em órgãos periféricos, que são possivelmente devido a sua natureza endócrina ou não endócrina, mas da mesma forma em sua natureza normal ou neoplástica.

A onipresença de sítios de ligação de GHS explica que independentemente a partir de suas propriedades de secretagogo de hormônio de crescimento forte, grelina como também GHS sintéticos são implicados em várias condições patofisiológicas e fisiológicas importantes.

5 Conseqüentemente, aplicações clínicas potenciais incluem entre outros

a) Regulamento a curto, médio e a longo prazo de equilíbrio de energia e/ou ingestão de alimento (Tschop M e outros, *Nature* 2000, 407: 908-913; Asakawa A e outros, *Gut* 2003, 52: 947-952; US 2001/0020012; 10 Kojima M e outros, *Curr. Opin. Pharmacol.* 2002, 2: 665-668; Horvath TL e outros, *Curr. Pharm. Des.* 2003, 9: 1383-1395; Wren AM e outros, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86: 5992-5995)

Expressão de GHS-R1a foi mostrada em neurônios de núcleo paraventricular do hipotálamo. Estes neurônios enviam eferentes sobre circuitos hipotalâmicos fundamentais para o controle de ingestão de alimento, 15 como o núcleo arqueado que produz o mediador NPY. Pensa-se que a estimulação da ingestão de alimento por grelina e/ou GHS é mediada por um aumento de NPY no núcleo arqueado (Willesen MG e outros, *Neuroendocrin.* 1999, 70: 306-316). Administração única (icv ou ip) de IgG antigrelina 20 suprimiu a alimentação aguda em ratos magros (Bagnasco M e outros, *Regul. Pept.* 2003, 111: 161-167). Administração icv duas vezes diárias crônica de IgG antigrelina reduziu o peso corporal durante um período de cinco dias (Murakami N e outros, *J. Endocrinol.* 2002, 174: 283-288).

Um recente estudo empregando-se um antagonista GHS-R 1a 25 peptídico, [D-Lys-3]-GHRP-6, mostrou uma redução da ingestão de alimento e ganho de peso corporal em camundongos obesos induzidos por dieta (Asakawa A e outros, *Gut*, 2003, 52: 947-952). O fato que compostos de peptídila, inicialmente caracterizados como secretagogos de hormônio de crescimento, podem estimular a seletivamente a ingestão de alimento em ratos 30 sem induzir a secreção do hormônio de crescimento, sugere a existência de um subtipo de GHS-R diferente de GHS-R1a no hipotálamo (Torsello A e outros, *Neuroendocrin.* 2000, 72: 327-332; Torsello A e outros, *Eur. J. Far-*

macol. 1998, 360: 123-129).

b) Tratamento de adipogênese, adiposidade e/ou obesidade e redução do peso corporal (Tschop M e outros, *Nature* 2000, 407: 908-913; Asakawa A e outros, *Gut* 2003, 52: 947-952)

5 Administração crônica de grelina e/ou GHS em ratos e camundongos com alimentação livre resulta em peso corporal aumentado e utilização de gordura diminuída (Tschop M e outros, *Nature* 2000, 407: 908-913). Além disso, foi relatado que grelina e grelina de des-octanoíla promovem adipogênese in vivo (Tompson NM e outros, *Endocrinol.* 2004, 145: 234-242) e inibem lipólise induzida por isoproterenol em adipócitos de rato por um
10 GHS-R não tipo 1a (Muccioli G e outros, *Eur. J. Farmacol.* 2004, 498: 27-35). Por outro lado, há da mesma forma um relato que descreve que a expressão do GHS-R1a em adipócitos de rato aumenta com a idade e durante a adipogênese (Choi K e outros, *Endocrinol.* 2003, 144, 754-759).

15 c) Tratamento de proliferação celular de tumor

 Como no caso para outros membros do eixo do hipotálamo-pituitária que regula a secreção do hormônio de crescimento, evidência está emergindo para indicar que grelina e receptores de GHS podem desempenhar um papel autócrino/parácrino importante em alguns cânceres (Jeffery
20 PL e outros, *Citokine Growth Factor Rev.* 2003, 14: 113-122). Sítios de ligação específicos para grelina, GHS de peptidíla e não peptidíla estão presentes em tecidos tumorais, como linhagem celular de câncer de próstata PC3 (Jeffery PL e outros, *J. Endocrinology* 2002, 172: R7-R11), tecido da tireóide (Cassoni P e outros, *J. Endocrinol.* 2000, 165: 139-146), células de carcinoma
25 pulmonar CALU-1 (Ghè C e outros, *Endocrinol.* 2002, 143: 484-491) e carcinomas de mama (Cassoni P e outros, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86: 1738-1745).

 No caso de mama, os sítios de ligação específicos para GHS foram encontrados no tecido tumoral enquanto o parênquima mamário nor-
30 mal não revelou tais receptores. GHS sintéticos foram relatados para inibir a proliferação celulares de carcinoma pulmonar CALU-1 (Ghè C e outros, *Endocrinol.* 2002, 143: 484-491) e que de linhagens celulares de carcinoma de

mama (Cassoni P e outros, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, 86: 1738-1745).

Tanto a grelina quanto a grelina não acilada ligam-se a tecidos tumorais. Porque a grelina não acilada não pode ligar-se a GHS-R1a, é provável que o sítio de ligação de GHS aos tecidos tumorais é diferente de GHS-R1a. A partir destes dados, alguém pode se antecipar que o sítio de ligação em tecidos tumorais reconhece ligantes de GHS-R1a e, além disso, outras estruturas químicas ainda não caracterizadas. Ligantes sintéticos de GHS-R1a podem ter, portanto, o potencial de inibir a proliferação celular de tumor que expressam subtipos do receptores de GHS.

10 d) Tratamento de efeitos antiinflamatórios / inflamação

O efeito antiinflamatório da grelina contra peptídeo-2 liberador de hormônio de crescimento (GHRP-2) em artrite crônica com manifestações clínicas de hipermetabolismo e caquexia foi demonstrado (Granado M e outros, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2005, 288: E486-492). Estes dados sugerem que a ação antiinflamatória de GHRP-2 é mediada por ativação do receptores de grelina expressos por células competentes imunes.

e) Tratamento de caquexia

O efeito anticaquético de hormônio de crescimento recombinante administrado em um modelo animal de caquexia (Roubenoff R e outros, Arthritis Rheum. 1997, 40(3): 534-539) pode ser demonstrado (Ibanez de Caceres I e outros, J. Endocrin. 2000, 165(3): 537-544). As descobertas estão da mesma forma em linha com dados de pacientes com artrite reumatóide (Roubenoff R e outros, J Clin Invest. 1994, 93(6): 2379-2386).

f) Tratamento de gastrectomia (terapia de reposição de grelina)

25 O hormônio gástrico grelina foi dado aos camundongos submetidos à gastrectomia ou operação simulada (Dornonville de la Cour C e outros, Gut 2005, 54(7): 907-913). Os resultados apresentados mostram que terapia de reposição de grelina pelo menos parcialmente em gastrectomia reversa induziu a redução no peso corporal e gordura corporal.

30 g) Tratamento de íleo pós-operatório (gástrico)

O efeito de grelina sobre a função motora do trato gastrointestinal em rato foi avaliado. Pode ser mostrado que grelina reverte a evacuação

gástrica atrasada e é um agente procinético forte útil para o tratamento/reversão de íleo gástrico pós-operatório (Trudel L e outros, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002, 282(6): G948-G952).

h) Tratamento de diabetes (diabetes tipo I e tipo II)

5 O efeito da separação de grelina em camundongos deficientes de leptina foi estudado (Sun e outros, *Cell Metabolism* 2006, 3: 379-386). Os resultados mostram que a deleção de grelina aumenta a secreção de insulina com respeito ao desafio de glicose indicando que a inibição de grelina ou cancelamento de sua atividade pode ser um possível modo para o tratamento de diabetes que inclui seus subtipos I e II (vide da mesma forma WO 10 03/051389).

Outros campos de aplicação compreendem aceleração da recuperação de pacientes que têm sofrido cirurgia principal (por exemplo, US 6.194.578); aceleração da recuperação de pacientes com queimadura (por exemplo, US 6.194.578); enfraquecimento da resposta catabólica à proteína 15 depois de uma operação principal (por exemplo, US 6.194.578); redução da caquexia e perda de proteína devido à doença aguda ou crônica (por exemplo, US 6.194.578); tratamento de distúrbios do sistema nervoso central de pacientes que sofrem um procedimento médico em combinação com antidepressivos (por exemplo US 2002/0002137 A1); aceleração do reparo de fratura 20 óssea e crescimento de cartilagem (por exemplo, US 6.194.578); tratamento ou prevenção de osteoporose; estimulação do sistema imune; aceleração da cicatrização de ferimento (por exemplo, US 6.194.578); tratamento do retardo do crescimento associado com a síndrome de Prader-Willi, síndrome 25 de Turner e obesidade; tratamento de retardo de crescimento intra-uterino, displasia óssea, hipercortisolismo e síndrome de Cushing; tratamento de osteocondrodisplasias, síndrome de Noonan, esquizofrenia, depressões e doença de Alzheimer; tratamento de disfunção pulmonar e dependência de ventilador; tratamento de hiperinsulinemia incluindo nesidioblastose; 30 tratamento adjuvante para indução da ovulação; prevenção de declínio relacionado à idade de função tímica; melhoria na mobilidade e resistência muscular (por exemplo, US 6.194.578); manutenção de densidades de pele

(por exemplo, US 6.194.578); melhoria da qualidade do sono (por exemplo, US 6.071.926); prevenção apenas de insuficiência cardíaca congestiva (por exemplo, US 6.329.342; US 6.194.578) e em combinação com antagonistas de fator liberador de corticotropina (por exemplo, US 2001/0041673); homeostasia metabólica ou homeostasia renal (por exemplo, no idoso frágil)(por exemplo, US 6.194.578); melhoria no controle glicêmico (por exemplo, US 6.251.902); tratamento de lúpus eritematoso sistêmico e doença inflamatória do intestino (por exemplo, US 2002/0013320); tratamento ou prevenção de fragilidade associada com envelhecimento ou obesidade (por exemplo, US 6.194.578); bem como estímulo de osteoblastos.

Animais não foram esquecidos nas aplicações potenciais tal como estímulo de ingestão de alimento (Wren AM e outros, Diabetes 2001, 50: 2540-2547), estímulo do sistema imune em animais de companhia e tratamento de distúrbio do envelhecimento, promoção de crescimento em gado e estímulo de crescimento de lã em ovelha.

Compostos que contêm porções de triazol foram amplamente reconhecidos na química medicinal devido às suas várias atividades biológicas. As seguintes famílias de patente estão todas direcionadas a compostos heterocíclicos que são referidos para mostrar certas ações biológicas para uso em indicações medicinais diferentes. Porções de Triazol estão implicitamente ou explicitamente contidas. Porém, nenhum destas famílias de patente menciona ligantes de análogo de grelina da família do receptor de GHS nem modulação destes receptores nem propriedades de secretagogos de GH ou similares.

WO 2004/111015 descreve moduladores do receptor de glicocorticóide. WO 2004/052280 descreve compostos anti-angiogênicos como inibidores de atividade de tirosina cinase do receptores de VEGF e seu uso no câncer. WO 2004/096795 da mesma forma descreve inibidores de tirosina cinase, preferivelmente inibidores de C-FMS. WO 03/011831 e WO 03/011210 ambos descrevem derivados de heteroarileteroalquilamina como inibidores de óxido nítrico sintase. WO 02/00651 é direcionado a inibidores de Fator XA para uso em distúrbios tromboembólicos. WO 01/94318 e WO

01/94317 ambos descrevem bibliotecas químicas de derivados de azol substituídos e métodos de sua síntese para uso na avaliação de alto rendimento de descoberta de fármaco. Eles porém, não fornecem qualquer atividade biológica ou qualquer uso medicinal nem nomeiam compostos específicos.

- 5 WO 00/76971 e WO 00/76970 ambos reivindicam inibidores de serina protease úteis como agentes antitrombóticos. WO 01/36395 descreve derivados de triazol como inibidores de farnesil transferase. WO 96/33176 e US 5.703.092 são direcionados a compostos de ácido hidroxâmico como inibidores de TNF e metaloprotease. WO 93/09095 descreve derivado de 2-
- 10 heterociclicetilamina e seu uso em distúrbios neurodegenerativos e neurológico.

- WO 2004/103270 reivindica compostos para o tratamento de trombose, em particular, inibidores de Fator XIa. WO 98/38177, US 6.506.782, US 6.849.650 e US 2003/0130188 todos descrevem compostos
- 15 heterocíclicos como inibidores de liberação de peptídeo beta-amilóide ou sua síntese para uso na doença de Alzheimer.

Compostos heterocíclicos que podem da mesma forma ser úteis como GHS foram descritos na literatura.

- WO 00/54729, por exemplo, descreve compostos aromáticos
- 20 heterocíclicos como secretagogos de GH que são referidos para estimular a produção endógena e/ou liberação de GH e podem da mesma forma conter porções de triazol. Além disso, um método para aumentar níveis crescentes de GH endógeno ou aumentar a produção endógena ou liberação de GH administrando tal GHS é descrito. Além disso, um método é fornecido para
- 25 prevenir ou tratar a osteoporose (melhorando a resistência e/ou densidade óssea), ou tratar a obesidade, ou aumentar a massa muscular e/ou resistência muscular e função em humanos idosos, ou reversão ou prevenção de fragilidade em humanos idosos administrando tal GHS.

- Entretanto, embora reivindicando a liberação de GH *in vivo*, WO
- 30 00/54729 fracassa ao comprovar na verdade tal efeito. Nem dados *in vitro* nem *in vivo* estão contidos, os quais demonstram qualquer estímulo de ou aumento na produção endógena e/ou liberação de GH.

Além disso, WO 00/54729 fracassa ao descrever e mostrar a ação desses compostos reivindicados em qualquer alvo biológico, isto é, compostos reivindicados não são mostrados/descritos ser ligantes de um ou mais receptores específicos, por exemplo de uma família do receptor, que
5 liga-se a eles e modulam sua atividade.

Além disso, WO 00/54729 fracassa ao descrever e demonstrar atividade antagonística e/ou inibidora de compostos reivindicados. De fato, tais compostos não são mostrados para diminuir níveis de GH endógeno e/ou inibir ou diminuir a produção endógena e/ou liberação de GH. Nem é
10 uma ação inibidora em qualquer receptor mencionado nem tornou-se óbvio.

US 6.525.203, US 6.518.292, US 6.660.760 são os membros da mesma família de patente como WO 00/54729 que, porém, não compreendem porções de triazol como matéria objeto reivindicada ainda. Com respeito à atividade biológica, os fatos declarados acima quanto à WO
15 00/54729 aplicam-se.

WO 2004/021984 descreve secretagogos de GH de compostos aromáticos heterocíclicos que são referidos ser úteis na estimulação de produção endógena ou liberação de GH. Porém, compostos reivindicados consistem em anéis aromáticos bi- a tetracíclicos e não contém triazóis.

20 Análogo a WO 00/54729, liberação de GH *in vivo* é reivindicada, mas nem dados *in vitro* nem *in vivo* estão contidos os quais demonstram qualquer estímulo de ou aumentam na produção endógena e/ou liberação de GH. Com respeito à atividade biológica, os mesmos fatos declarados quanto a WO 00/54729 aplicam-se.

25 WO 97/23508 reivindica compostos de natureza mimética de peptídeo como GHS e são referidos por agir diretamente em células pituitárias *in vitro* para libertar GH destas e mostrar propriedades melhoradas, tal como resistência melhorada à degradação proteolítica e biodisponibilidade melhorada. Além disso, compostos reivindicados podem da mesma forma
30 ser administrados *in vivo* para aumentar a liberação de GH. Os compostos são derivados de peptídeo e não contêm explicitamente porções de triazol.

Entretanto, mais uma vez e em analogia a WO 00/54729 e WO

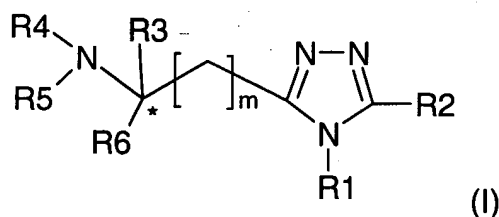
2004/021984 anteriores, WO 97/23508 não exibe quaisquer dados *in vitro* ou *in vivo* que demonstrem os efeitos reivindicados tal como ação direta sobre células pituitárias, GH libera-se dessas e propriedades melhoradas. Além disso, com respeito aos alvos biológicos e atividade inibidora/antagonística, os fatos declarados acima quanto a WO 00/54729 aplicam-se.

US 6.127.391, US 5.977.178 e US 6.555.570 são os membros da mesma família patente como WO 97/23508. Os fatos como declarado para WO 97/23508 aplicam-se.

Descrição da invenção

A presente invenção tem o objetivo de fornecer novos compostos que podem ser empregados para o tratamento de condições fisiológicas e/ou patofisiológicas em mamíferos, em particular humanos que são mediados por receptores de GHS. É outro objeto da invenção subjacente fornecer compostos para o tratamento anterior onde o tratamento é obtido por modulação de receptores de GHS. Um outro objetivo da presente invenção é fornecer os antagonistas de receptores de GHS para esses tratamentos. Ainda é outro objetivo da invenção subjacente fornecer agonistas de receptores de GHS para esses tratamentos.

O objetivo da invenção foi resolvido surpreendentemente em um aspecto para fornecer compostos de acordo com a fórmula (I)



em que:

R1 e R2 são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, alquilsulfonila, arilsulfonila, arilalquilsulfonila" que são opcionalmente substituídos no grupo alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila heterociclila e/ou heterociclilalquila independentemente por até 3 substituintes seleciona-

- dos a partir do grupo que consiste em "halogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR₇R₈, -OH, -NO₂, alquila, arila, arilalquila, -O-alquila, -O-arila, -O-arilalquila"; e preferivelmente selecionado a partir do grupo que consiste em "alquila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila" opcionalmente sendo
- 5 substituídos por até 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em "halogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR₇R₈, -OH, -NO₂, alquila, arila, arilalquila, -O-alquila, -O-arila, -O-arilalquila";
- um dos radicais R₃ e R₄ é um átomo de hidrogênio, considerando que o outro radical é selecionado a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, alquila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, -alquil-O-arila, -alquil-O-arilalquila, -alquil-O-heteroarila, -alquil-O-heteroarilalquila, -alquil-O-heterociclila, alquil-O-heterociclilalquila, -alquil-CO-arila, -alquil-CO-arilalquila, -alquil-CO-heteroarila, -alquil-CO-heteroarilalquila, -alquil-CO-heterociclila, -alquil-CO-heterociclilalquila, -alquil-C(O)O-arila, -alquil-C(O)O-arilalquila, -alquil-C(O)O-heteroarila, -alquil-C(O)O-heteroarilalquila, -alquil-C(O)O-heterociclila, -alquil-C(O)O-heterociclilalquila, -alquil-CO-NH₂, -alquil-CO-OH, -alquil-NH₂, -alquil-NH-C(NH)-NH₂, alquilsulfonila, arilsulfonila, arilalquilsulfonila, alquil-S-alquila, alquil-S-H" que são opcionalmente substituídos no grupo arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, heterociclila e/ou heterociclilalquila por
- 10 até 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em "halogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR₇R₈, -OH, -NO₂, alquila, arila, arilalquila, -O-alquila, -O-arila, -O-arilalquila"; e preferivelmente são selecionados a partir do grupo que consiste em "arilalquila, heteroarilalquila, heterociclilalquila, -alquil-O-arila, -alquil-O-arilalquila, -alquil-O-heteroarila, -alquil-O-heteroarilalquila, -alquil-O-heterociclila, alquil-O-heterociclilalquila, -alquil-CO-arila, -alquil-CO-arilalquila, -alquil-CO-heteroarila, -alquil-CO-heteroarilalquila, -alquil-CO-heterociclila, alquil-CO-heterociclilalquila, -alquil-C(O)O-arila, -alquil-C(O)O-arilalquila, -alquil-C(O)O-heteroarila, -alquil-C(O)O-heteroarilalquila, -alquil-C(O)O-heterociclila, -alquil-C(O)O-heterociclilalquila, -alquil-CO-NH₂, -alquil-CO-OH, -alquil-NH₂, -alquil-NH-C(NH)-NH₂," opcionalmente sendo substituído no grupo arila, heteroarila,
- 15
- 20
- 25
- 30

arilalquila, heteroarilalquila, heterociclila e/ou heterociclilalquila por até 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em "halogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR₇R₈, -OH, -NO₂, alquila, arila, arilalquila, -O-alquila, -O-arila, -O-arilalquila";

- 5 R₅ é selecionado a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, -CO-alquila, -CO-cicloalquila, -CO-cicloalquilalquila, -CO-arila, -CO-arilalquila, -CO-heteroarila, -CO-heteroarilalquila, -CO-heterociclila, -CO-heterociclilalquila, -CO-
- 10 C*(R₉R₁₀)-NH₂, -CO-CH₂-C*(R₉R₁₀)-NH₂, -CO-C*(R₉R₁₀)-CH₂-NH₂, alquil-sulfonila, arilsulfonila, arilalquilsulfonila" que são opcionalmente substituídos por até 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em "halogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR₇R₈, -OH, -NO₂, alquila, arila, arilalquila, -O-alquila, -O-arila, -O-arilalquila"; e preferivelmente
- 15 é selecionado a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, -CO-alquila, -CO-cicloalquila, -CO-arila, -CO-heteroarila, -CO-arilalquila, -CO-heteroarilalquila, -CO-heterociclila, -CO-C*(R₉R₁₀)-NH₂, -CO-CH₂-C*(R₉R₁₀)-NH₂, -CO-C*(R₉R₁₀)-CH₂-NH₂, opcionalmente sendo substituído por até 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo
- 20 que consiste em "halogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR₇R₈, -OH, -NO₂, alquila, arila, arilalquila, -O-alquila, -O-arila, -O-arilalquila";

R₆ é selecionado a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila" e preferivelmente é um átomo de hidrogênio;

- 25 R₇ e R₈ são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila" e preferivelmente são átomo de hidrogênio;

- R₉ e R₁₀ são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, alquila, cadeia lateral de alfa-aminoácido natural, cadeia lateral de alfa-aminoácido não natural" e
- 30 preferivelmente são selecionados a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, alquila";

m é 0, 1 ou 2 e preferivelmente é 0; e

* significa um átomo de carbono de configuração R ou S quando quiral;

que pode ser empregado para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de condições fisiológicas e/ou patofisiológicas em mamíferos que são mediados por receptores de GHS.

Em uma modalidade preferida, compostos de acordo com a fórmula (I) acima são fornecidos, onde

R3 é selecionado a partir do grupo que consiste em "-alquil-CO-arila, -alquil-CO-arilalquila, -alquil-CO-heteroarila, -alquil-CO-heteroarilalquila, -alquil-CO-heterociclila, alquil-CO-heterociclilalquila, -alquil-C(O)O-arila, -alquil-C(O)O-arilalquila, -alquil-C(O)O-heteroarila, -alquil-C(O)O-heteroarilalquila, -alquil-C(O)O-heterociclila, -alquil-C(O)O-heterociclilalquila, -alquil-CO-NH₂, -alquil-CO-OH, -alquil-NH-C(NH)-NH₂, alquil-S-alquila, alquil-S-H", e preferivelmente é selecionado a partir do grupo que consiste em "-alquil-CO-arilalquila, -alquil-C(O)O-arilalquila, -alquil-CO-NH₂, -alquil-CO-OH",

que pode ser empregado para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de condições fisiológicas e/ou patofisiológicas em mamíferos que são mediados por receptores de GHS.

Em outra modalidade preferida, compostos de acordo com a fórmula (I) acima são fornecidos, onde

R4 é um átomo de hidrogênio;

R5 é selecionado a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, alquilsulfonila, arilsulfonila, arilalquilsulfonila, -CO-cicloalquila, -CO-cicloalquil-alquila, -CO-arila, -CO-arilalquila, -CO-heteroarila, -CO-heteroarilalquila, -CO-heterociclila, -CO-heterociclilalquila";

com a condição que se R5 for "-CO-heteroarilalquila", "heteroarila" não seja imidazol; e

com a condição que se R5 for "-CO-heterociclila" e "heterocicli-

la", contenha apenas átomos de nitrogênio como heteroátomos, em que pelo menos dois átomos de nitrogênio estejam contidos em "heterociclila"; e

com a condição que se R5 for "-CO-heterociclilalquila" e "heterociclila" contenha apenas átomos de nitrogênio como heteroátomos, em que, no caso em que um ou dois átomos de nitrogênio estão contidos em "heterociclila", nenhum átomo de nitrogênio está posicionado na posição 1 de "heterociclila", que é o átomo que liga diretamente "heterociclila" ao grupo carbonila "-CO-";

onde "alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, alquilsulfonila, arilsulfonila, arilalquilsulfonila, -CO-cicloalquila, -CO-cicloalquilalquila, -CO-arila, -CO-arilalquila, -CO-heteroarila, -CO-heteroarilalquila, -CO-heterociclila e/ou -CO-heterociclilalquila" são opcionalmente substituídos por até 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em "halogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR₇R₈, -OH, -NO₂, alquila, arila, arilalquila, -O-alquila, -O-arila, -O-arilalquila";

com a condição que se R5 for "-CO-cicloalquila" ou "-CO-cicloalquilalquila", R5 não seja substituído com NR₇R₈ na posição 1 de "cicloalquila", que é o átomo de C que liga diretamente "cicloalquila" ao grupo carbonila "-CO-" no caso de R5 = "-CO-cicloalquila" ou na "alquila" no caso de R5 = "-CO-cicloalquilalquila"; e

com a condição que se R5 for "-CO-arila" ou "-CO-arilalquila" e "arila" for fenila/benzeno e for apenas substituído com um substituinte, este substituinte não seja -NR₇R₈;

R6 é um átomo de hidrogênio;

R7 e R8 são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila" e preferivelmente são um átomo de hidrogênio; e

m é 0, 1 ou 2, e mais preferivelmente é 0;

que pode ser empregado para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de condições fisiológicas e/ou patofisiológicas em mamíferos que são mediados por receptores de GHS.

Em um outro aspecto, o objetivo da invenção foi obtido surpreendentemente fornecendo-se compostos de acordo com a fórmula (I), onde

R1 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, metila, (2-metoxifenil)-metila, (3-metoxifenil)-metila, (4-metoxifenil)-metila, (3-metoxifenil)-etila, (4-metoxifenil)-etila, fenila, fenil-metila, fenil-etila, (4-etilfenil)-metila, (4-metilfenil)-metila, (4-fluorofenil)-metila, (4-bromofenil)-metila, (2,4-dimetoxifenil)-metila, (3,5-dimetoxifenil)-metila, 2,2-difenil-etila, naftalina-1-il-metila, 1*H*-indol-3-il-metila, 2-(1*H*-indol-3-il)-etila, 3-(1*H*-indol-3-il)-propila, 4-metil-fenila, 4-etil-fenila, n-hexila, (3,4-diclorofenil)-metila, (4-nitro-fenil)-metila, (piridina-2-il)-metila, (piridina-3-il)-metila, (piridina-4-il)-metila, (tiofeno-2-il)-metila, (tiofeno-3-il)-metila, (furan-2-il)-metila, (furan-3-il)-metila";

R2 é selecionado a partir do grupo que consiste em "metila, 1*H*-indol-3-il-metila, 2-(1*H*-indol-3-il)-etila, 3-(1*H*-indol-3-il)-propila, 2-fenil-etila, 3-fenil-propila, 4-fenil-butila, 2-metóxi-fenilmetila, 3-metóxi-fenilmetila, 4-metóxi-fenilmetila, 2-metóxi-feniletila, 3-metóxi-feniletila, 4-metóxi-feniletila";

R3 é selecionado a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, metila, propan-2-ila, 2-metil-propan-1-ila, butan-2-ila, butan-1-ila, -CH₂-SH, -(CH₂)₂-S-CH₃, 1*H*-indol-3-il-metila, fenil-metila, 2-fenil-etila, -CH₂-O-CH₂-fenila, -CH₂-CO-CH₂-fenila, -(CH₂)₂-CO-CH₂-fenila, -CH₂-C(O)O-fenila, -(CH₂)₂-C(O)O-fenila, hidróxi-metila, 1-hidróxi-etan-1-ila, -CH₂-CO-NH₂, -(CH₂)₂-CO-NH₂, (1-hidróxi-benzeno-4-il)-metila, -CH₂-CO-OH, -(CH₂)₂-CO-OH, -(CH₂)₄-NH₂, (1*H*-imidazol-5-il)-metila, -(CH₂)₃-NH-C(NH)-NH₂, -(CH₂)₃-NH₂, -(CH₂)₃-NH-CO-NH₂", e preferivelmente é selecionado a partir do grupo que consiste em "1*H*-indol-3-il-metila, -CH₂-CO-CH₂-fenila, -(CH₂)₂-CO-CH₂-fenila, -CH₂-C(O)O-fenila, -(CH₂)₂-C(O)O-fenila";

R4 é um átomo de hidrogênio;

R5 é selecionado a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, -CO-CH₂-NH₂ (resíduo de Gly), -CO-CH₂-CH₂-NH₂ (resíduo de beta-Ala), -CO-CHCH₃-NH₂ (resíduo de D- e/ou L-alfa-Ala), -CO-(pirrolidina-2-il) (resíduo de D- e/ou L-Pro), 2-amino-2-carbonil-propano (resíduo de 2-aminoácido isobutírico/Aib), 4-carbonil-1*H*-piperidina, 3-carbonil-1*H*-

piperidina, R-(3-carbonil-1*H*-piperidina), S-(3-carbonil-1*H*-piperidina), 2-carbonil-1*H*-piperidina, R-(2-carbonil-1*H*-piperidina), S-(2-carbonil-1*H*-piperidina), 1-amino-2-carbonil-benzeno, carbonil-cicloexano, 2-acetil-piridina, 3-acetil-piridina, 4-acetil-piridina, 2-propionil-piridina, 3-propionil-piridina, 4-propionil-piridina, (R-1-amino)-2-carbonil-cicloexano, (S-1-amino)-2-carbonil-cicloexano, 2-carbonil-1*H*-imidazol, 2-carbonil-piridina, 3-carbonil-piridina, 4-carbonil-piridina, 2-amino-3-carbonil-piridina, 2-carbonil-pirazina, 2-carbonil-4-hidróxi-1*H*-pirrolidina, 4-carbonil-1*H*,3*H*-diazacicloexano, metil-sulfonila, fenilsulfonila, 1-carbonil-1-amino-2-feniletano, fenilmetila, 1-carbonil-4-azida-benzeno, 2-carbonil-2,5-diidro-1*H*-pirrol, 2-carbonil-piperazina, 2-carbonil-1*H*-pirrolidina, 2-aminoetano, carbonil-benzeno, 2-carbonil-pirazina, 3-carbonil-pirazina, 4-carbonil-oxacicloexano, 4-metil-fenilsulfonila, fenilmetil-sulfonila";

R6 é um átomo de hidrogênio; e
m é 0;

que pode ser empregado para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de condições fisiológicas e/ou patofisiológicas em mamíferos que são mediados por receptores de GHS.

Em uma modalidade preferida, compostos de acordo com a fórmula (I) acima são fornecidos, onde

R3 é selecionado a partir do grupo que consiste em "-CH₂-CO-CH₂-fenila, -(CH₂)₂-CO-CH₂-fenila, -CH₂-CO-NH₂, -(CH₂)₂-CO-NH₂, -CH₂-CO-OH, -(CH₂)₂-CO-OH, -(CH₂)₃-NH-C(NH)-NH₂, -CH₂-SH, -(CH₂)₂-S-CH₃".

que pode ser empregado para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de condições fisiológicas e/ou patofisiológicas em mamíferos que são mediados por receptores de GHS.

Em uma modalidade preferida, compostos de acordo com a fórmula (I) acima são fornecidos, onde

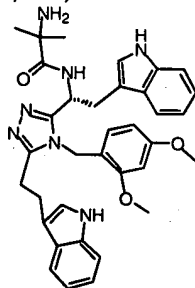
R5 é selecionado a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, metilsulfonila, fenilsulfonila, carbonil-cicloexano, (R-1-amino)-2-carbonil-cicloexano, (S-1-amino)-2-carbonil-cicloexano, 2-carbonil-piridina, 3-carbonil-piridina, 4-carbonil-piridina, 2-acetil-piridina, 3-acetil-piridina, 4-

acetil-piridina, 2-propionil-piridina, 3-propionil-piridina, 4-propionil-piridina, 2-amino-3-carbonil-piridina, 2-carbonil-1H-imidazol, 2-carbonil-pirazina, 4-carbonil-1H,3H-diazacicloexano",

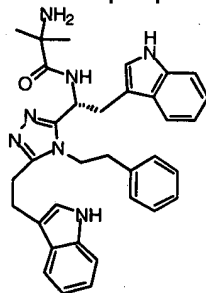
- que pode ser empregado para a fabricação de um medicamento
5 para o tratamento ou profilaxia de condições fisiológicas e/ou patofisiológicas em mamíferos que são mediados por receptores de GHS.

Em um outro aspecto, o objetivo da invenção foi obtido surpreendentemente fornecendo-se novos compostos de triazol selecionados a partir do grupo que consiste em:

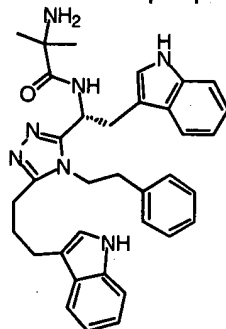
- 10 Composto 1 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



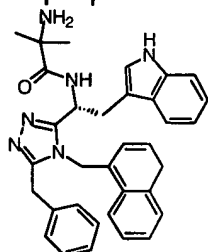
- Composto 2 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



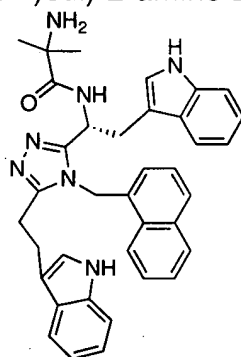
- Composto 3 - (*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



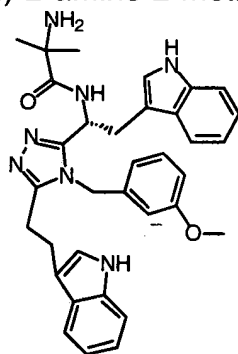
Composto 4 - (*R*)-*N*-(1-(5-benzil-4-(naftalen-1-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



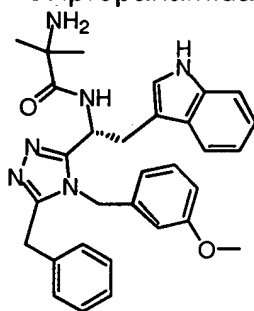
Composto 5 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(naftalen-1-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



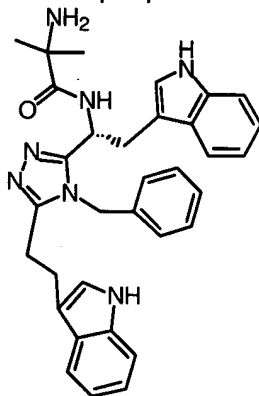
5 Composto 6 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



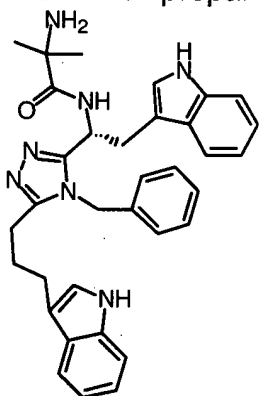
Composto 7 - (*R*)-*N*-(1-(4-(3-metoxibenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



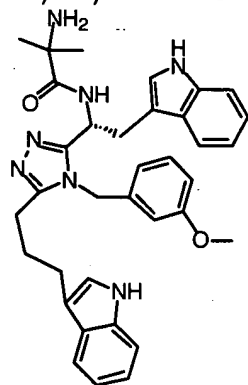
Composto 8 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



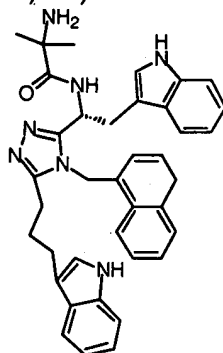
Composto 9 - (*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



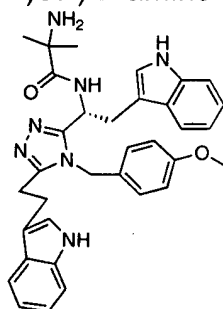
5 Composto 10 - (*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-(3-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



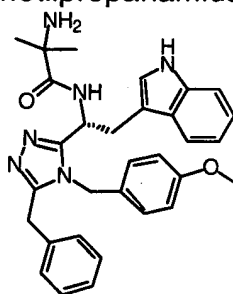
Composto 11 - (*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-(naftalen-1-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



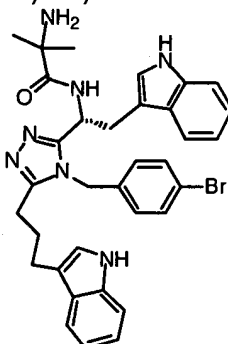
Composto 12 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



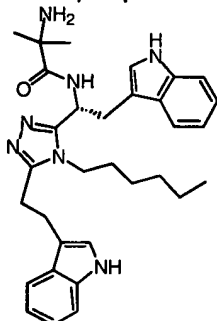
5 Composto 13 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



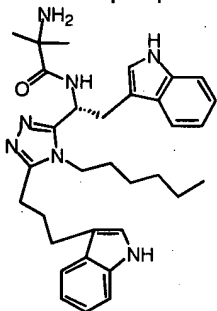
Composto 14 - (*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-(4-bromobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



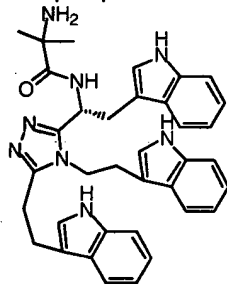
Composto 15 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-hexil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



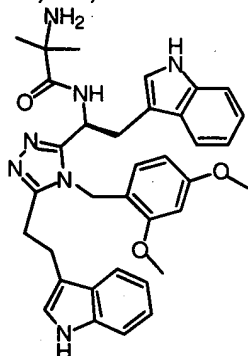
Composto 16 - (*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-hexil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



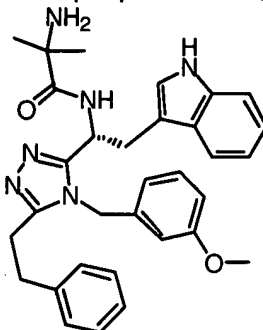
5 Composto 17 - (*R*)-*N*-(1-(4,5-bis(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



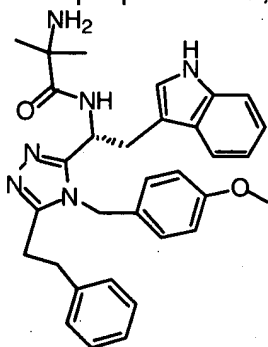
Composto 18 - (*S*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



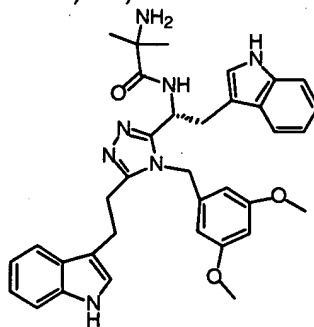
Composto 19 - (*R*)-*N*-(1-(4-(3-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



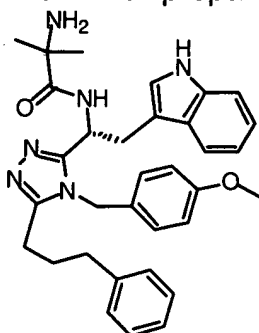
Composto 20 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



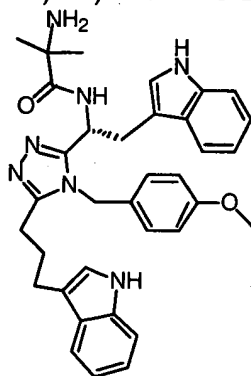
5 Composto 21 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3,5-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



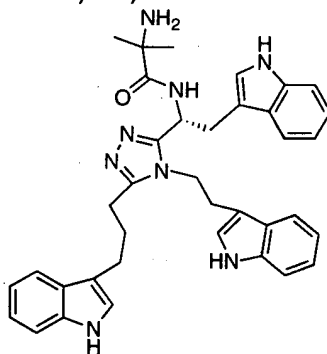
Composto 22 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-(3-fenilpropil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



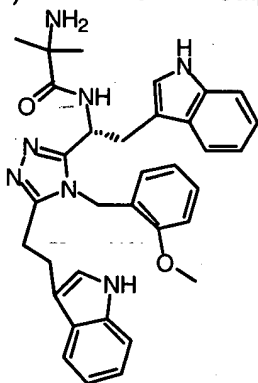
Composto 23 - (*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



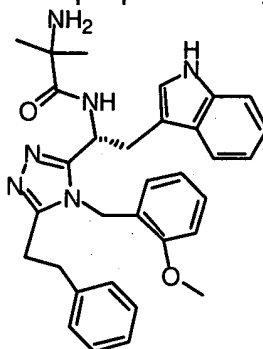
Composto 24 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



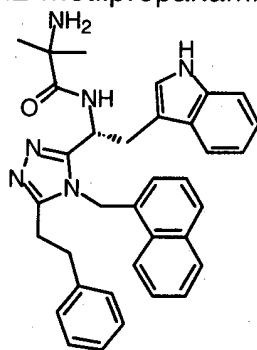
5 Composto 25 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2-metoxi)benzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



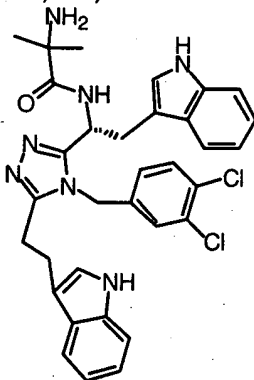
Composto 26 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



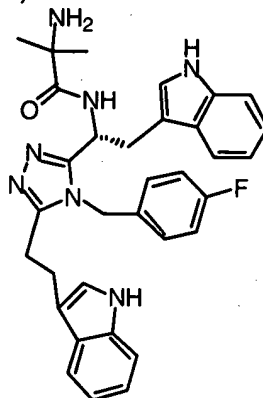
Composto 27 - (*R*)-*N*-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-(naftalen-1-ilmetil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



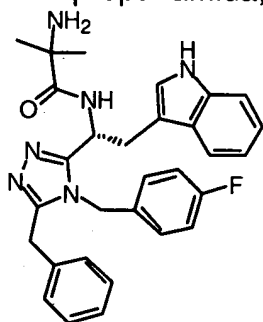
5 Composto 28 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3,4-diclorobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



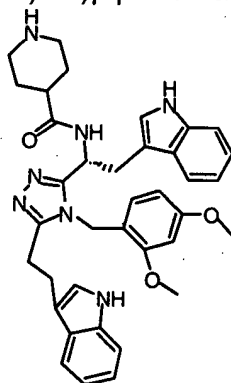
Composto 29 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-fluorobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



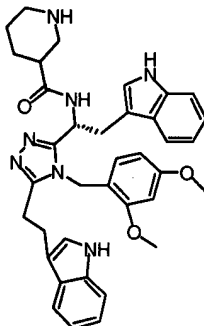
Composto 30 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-fluorobenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



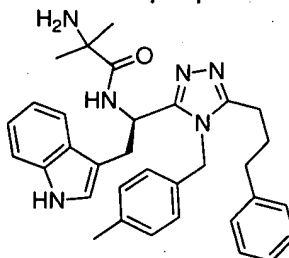
5 Composto 31 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,



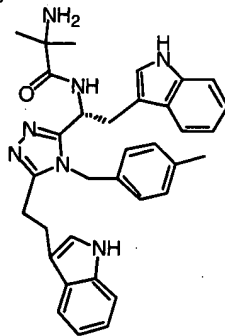
Composto 32 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida,



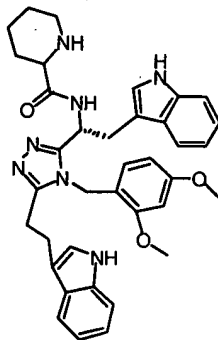
Composto 33 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metilbenzil)-5-(3-fenilpropil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



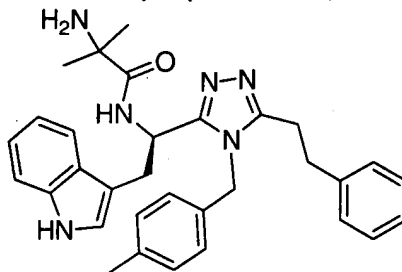
5 Composto 34 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metilbenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



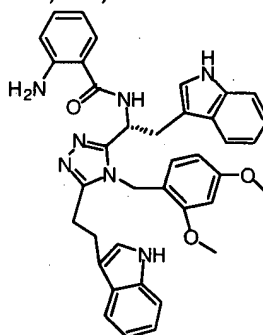
Composto 36 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida,



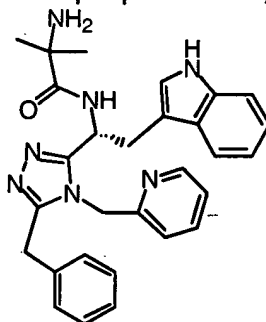
Composto 37 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



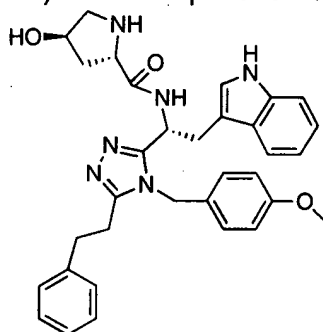
Composto 38 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminobenzamida,



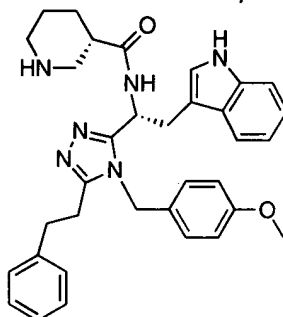
5 Composto 39 - (*R*)-*N*-(1-(5-benzil-4-(piridin-2-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



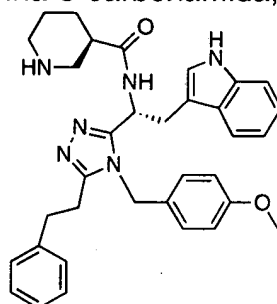
Composto 40 - (2*S*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida,



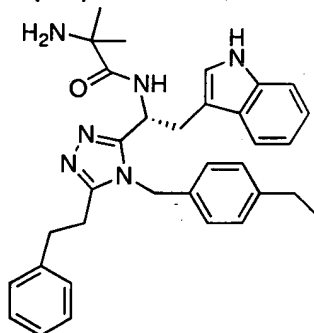
Composto 41 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida,



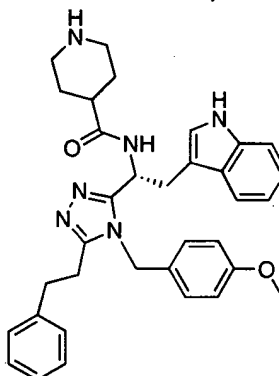
Composto 42 - (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida,



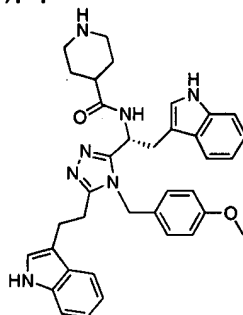
5 Composto 43 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



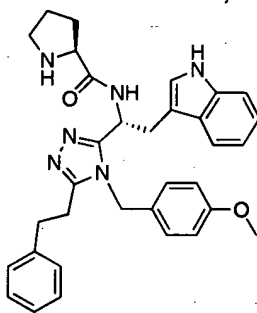
Composto 44 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,



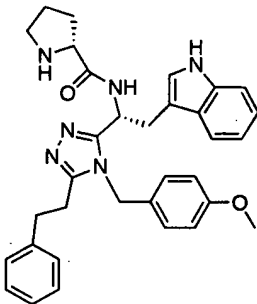
Composto 45 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,



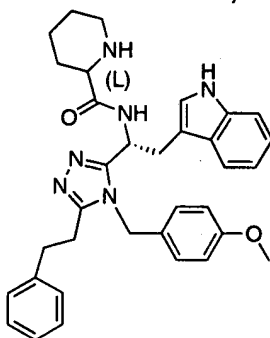
Composto 46 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,



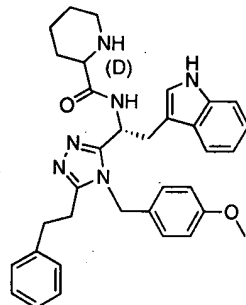
5 Composto 47 - (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,



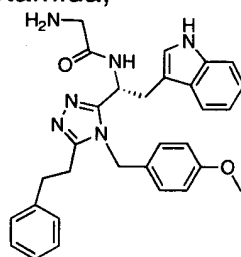
Composto 48 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida,



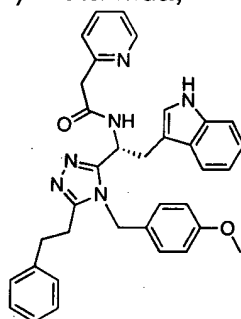
Composto 49 - (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida,



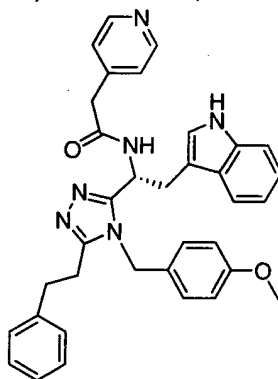
Composto 50 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,



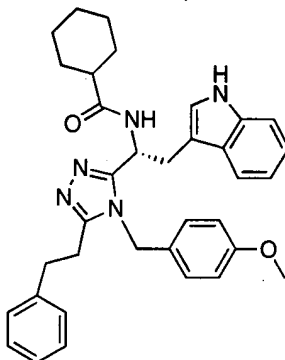
5 Composto 51 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida,



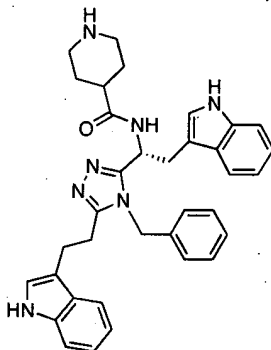
Composto 52 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-4-il)acetamida,



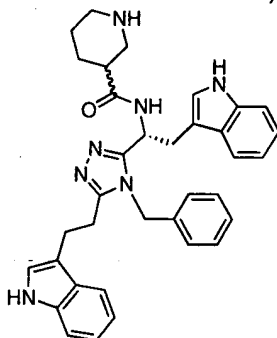
Composto 53 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)cicloexanocarboxamida,



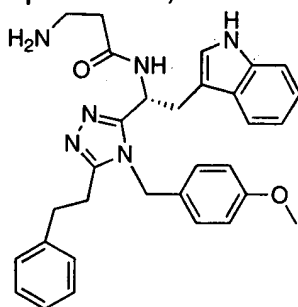
Composto 54 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,



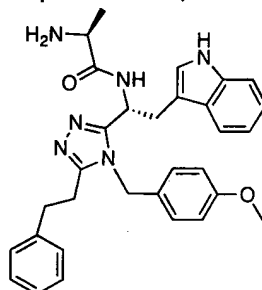
5 Composto 55 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida,



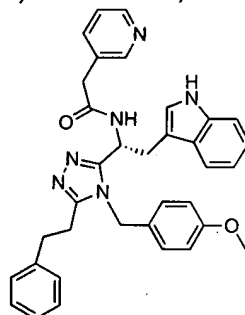
Composto 56 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-3-aminopropanamida,



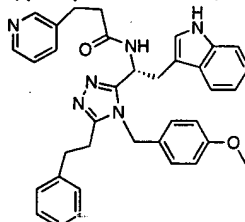
Composto 57 - (S)-N-((R)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-aminopropanamida,



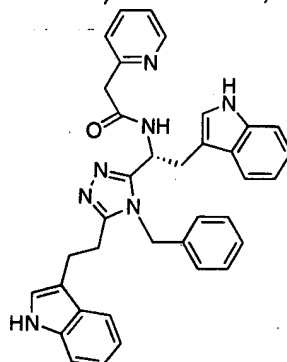
Composto 58 - (R)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(piridin-3-il)acetamida,



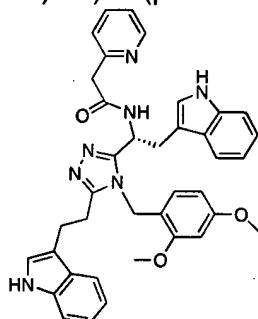
5 Composto 59 - (R)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-3-(piridin-3-il)propanamida,



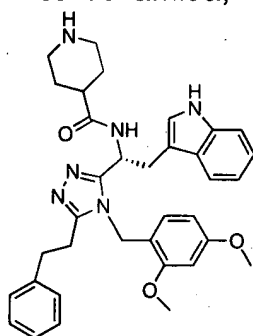
Composto 60 - (R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida,



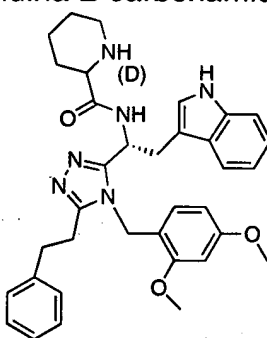
Composto 61 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida,



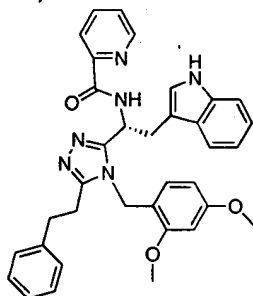
Composto 62 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,



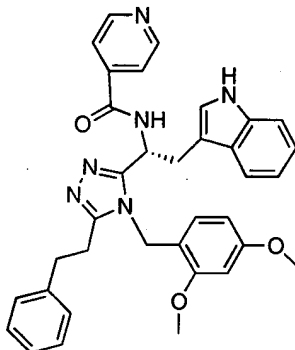
5 **Composto 63** - (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida,



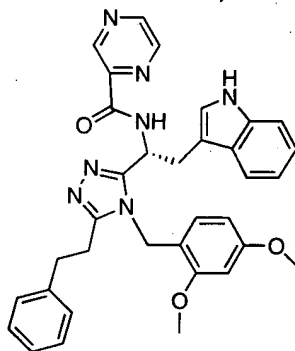
Composto 64 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,



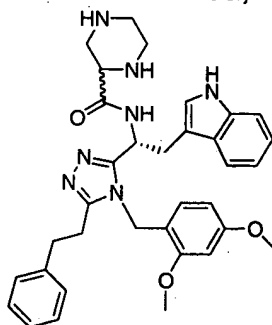
Composto 65 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)isonicotinamida,



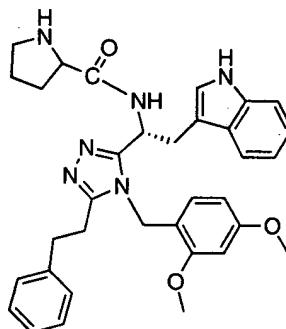
Composto 66 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida,



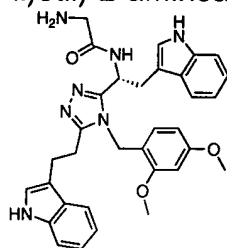
5 Composto 67 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperazina-2-carboxamida,



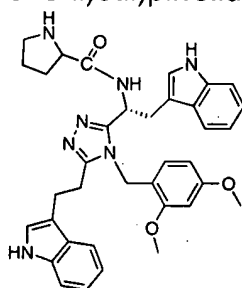
Composto 68 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,



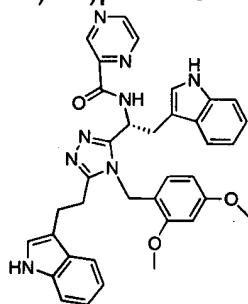
Composto 69 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,



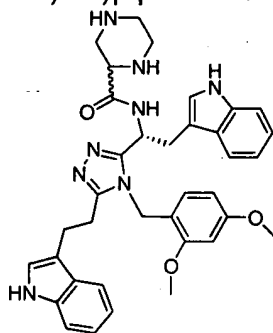
Composto 70 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,



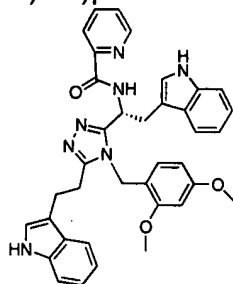
5 Composto 71 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida,



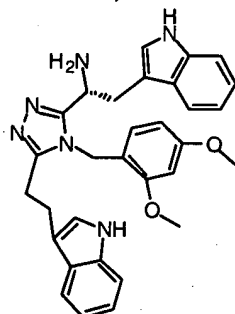
Composto 72 - (*R*)-*N*-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperazina-2-carboxamida,



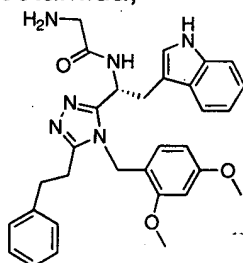
Composto 73 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,



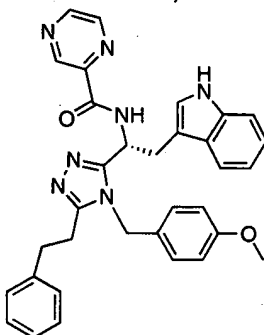
Composto 74 - (*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etanamina,



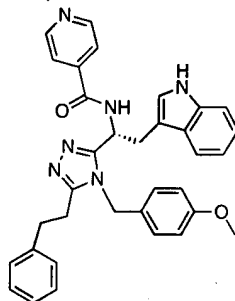
5 Composto 75 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,



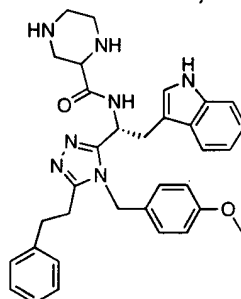
Composto 76 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida,



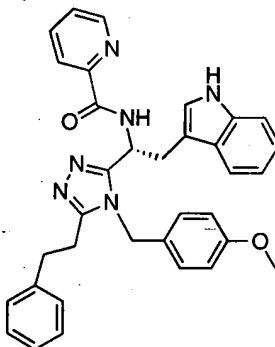
Composto 77 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)isonicotinamida,



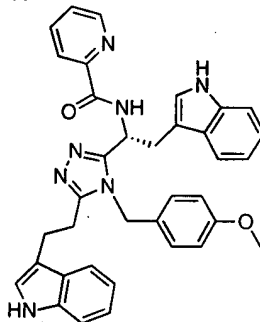
Composto 78 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperazina-2-carboxamida,



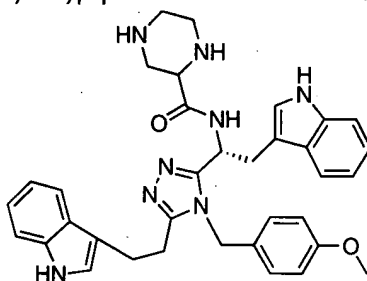
5 Composto 79 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,



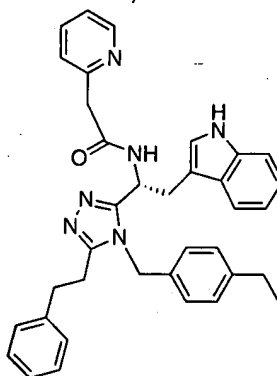
Composto 80 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,



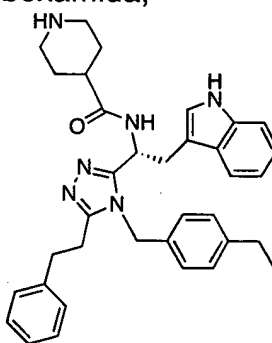
Composto 81 - (*R*)-*N*-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperazina-2-carboxamida,



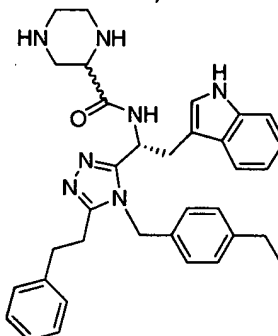
Composto 82 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida,



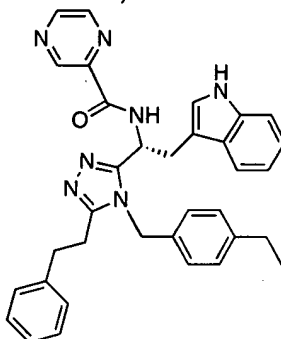
5 Composto 83 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,



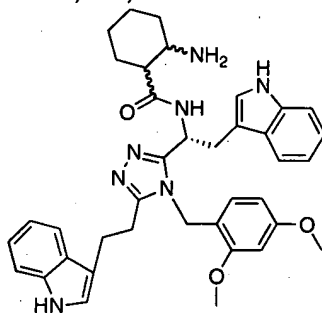
Composto 84 - (*R*)-*N*-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperazina-2-carboxamida,



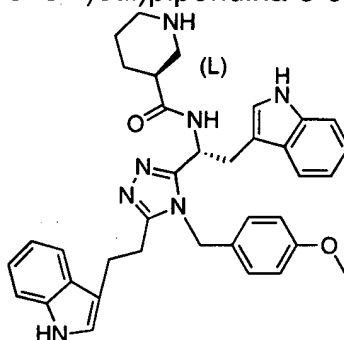
Composto 85 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida,



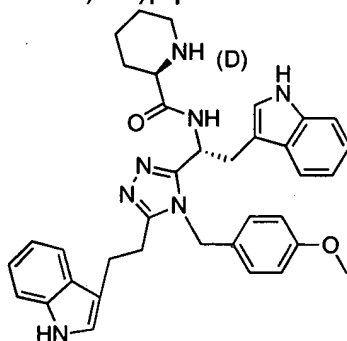
Composto 86 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-cis-aminocicloexanocarboxamida,



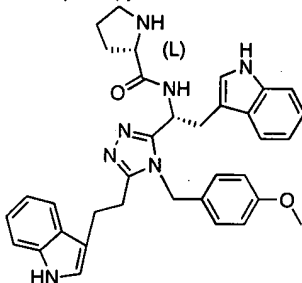
5 Composto 87 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida,



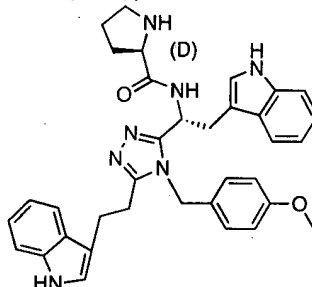
Composto 88 - (*R*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida,



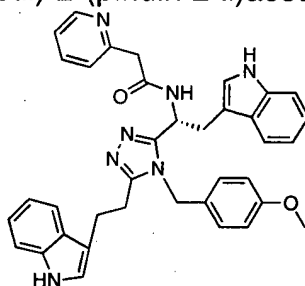
Composto 89 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,



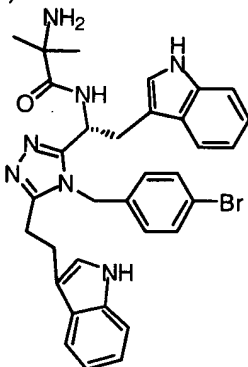
Composto 90 - (*R*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,



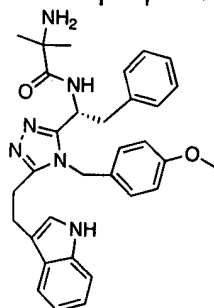
5 Composto 91 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida,



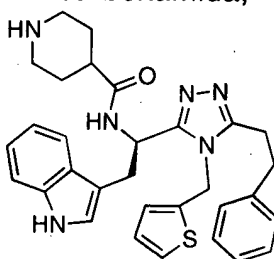
Composto 92 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-bromobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



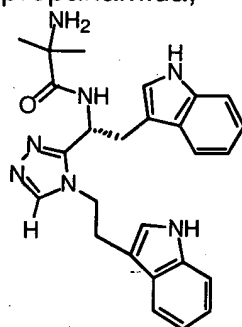
Composto 93 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-feniletil)-2-amino-2-metilpropanamida,



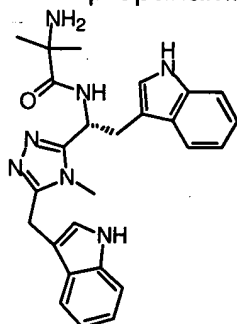
Composto 94 - (*R*)-*N*-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-(tiofen-2-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,



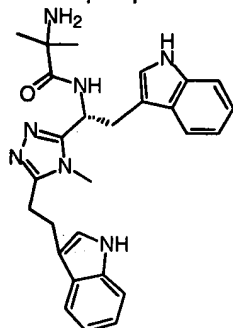
5 Composto 95 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



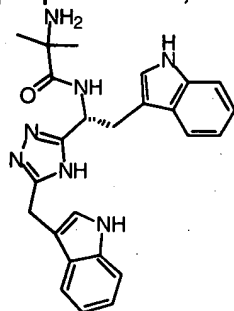
Composto 96 - (*R*)-*N*-(1-(5-((1*H*-indol-3-il)metil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



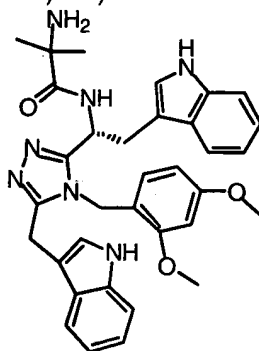
Composto 97 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



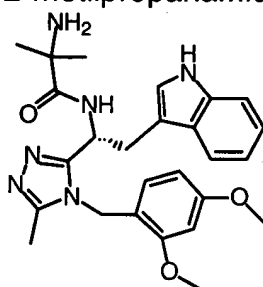
Composto 98 - (*R*)-*N*-(1-(5-((1*H*-indol-3-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



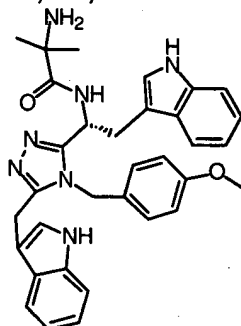
5 Composto 99 - (*R*)-*N*-(1-(5-((1*H*-indol-3-il)metil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



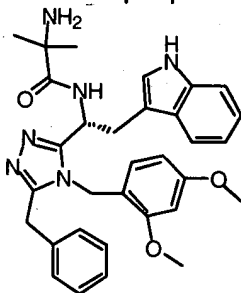
Composto 100 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



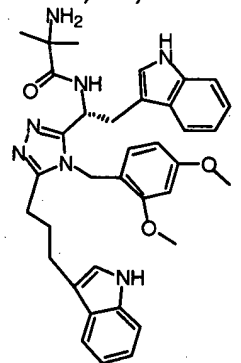
Composto 101 - (*R*)-*N*-(1-(5-((1*H*-indol-3-il)metil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



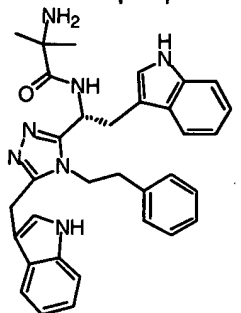
Composto 102 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



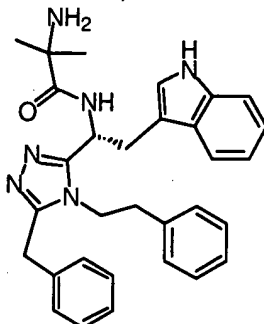
5 Composto 103 - (*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



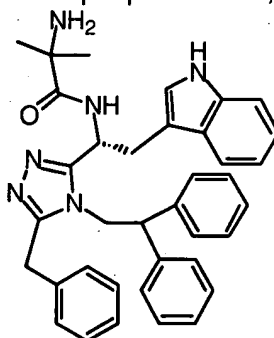
Composto 104 - (*R*)-*N*-(1-(5-((1*H*-indol-3-il)metil)-4-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



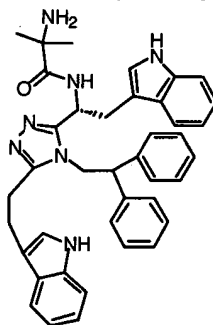
Composto 105 - (*R*)-*N*-(1-(5-benzil-4-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



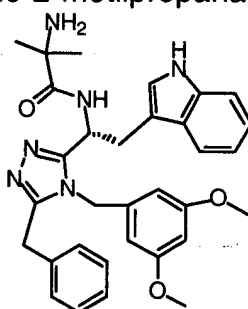
Composto 106 - (*R*)-*N*-(1-(5-benzil-4-(2,2-difeniletil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



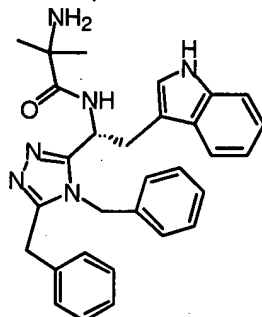
5 Composto 107 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,2-difeniletil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



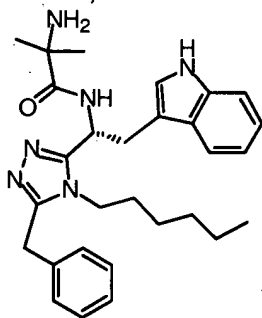
Composto 108 - (*R*)-*N*-(1-(4-(3,5-dimetoxibenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



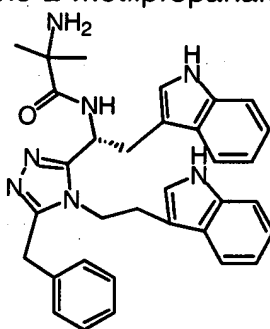
Composto 109 - (*R*)-*N*-(1-(4,5-dibenzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



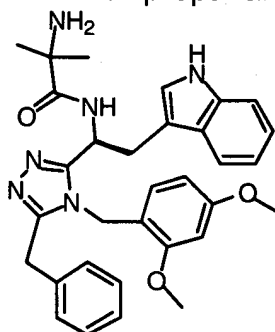
Composto 110 - (*R*)-*N*-(1-(5-benzil-4-hexil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



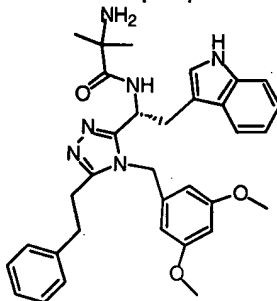
5 Composto 111 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



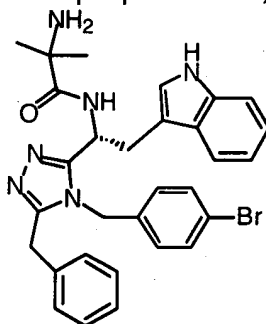
Composto 112 - (*S*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



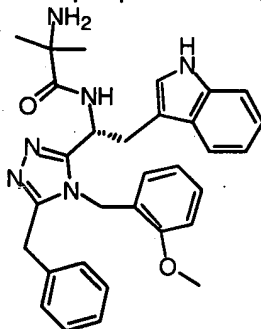
Composto 113 - (*R*)-*N*-(1-(4-(3,5-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



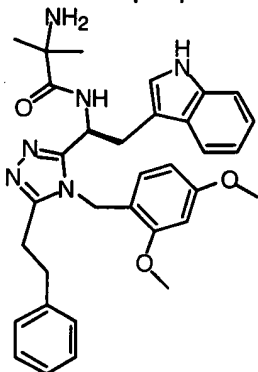
Composto 114 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-bromobenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



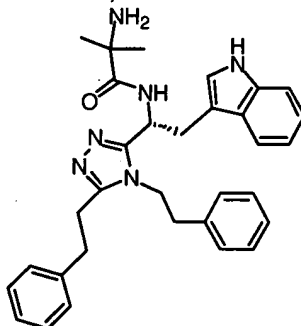
5 Composto 115 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2-metoxibenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



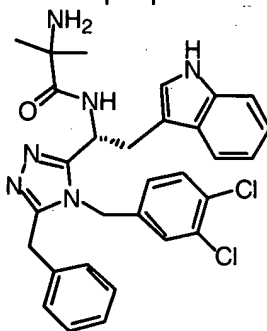
Composto 116 - (*S*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



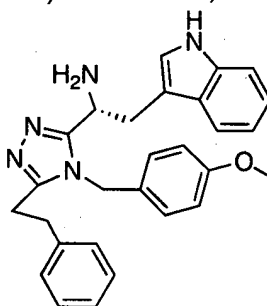
Composto 117 - (*R*)-*N*-(1-(4,5-difenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



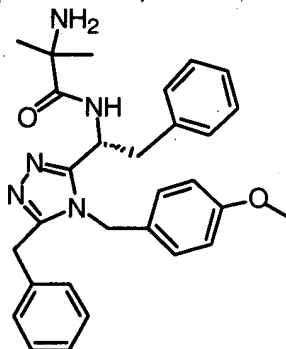
Composto 118 - (*R*)-*N*-(1-(4-(3,4-diclorobenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



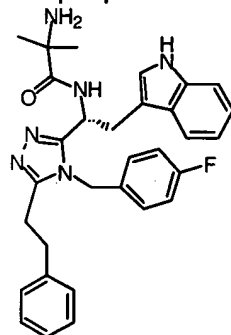
5 Composto 119 - (*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etanamina,



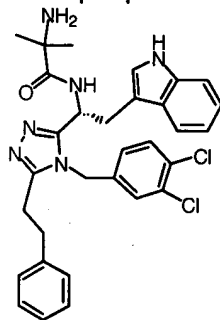
Composto 120 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-feniletil)-2-amino-2-metilpropanamida,



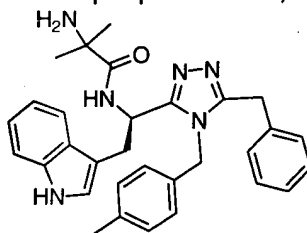
Composto 121 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-fluorobenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



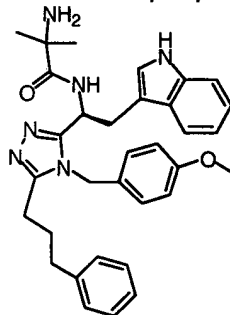
Composto 122 - (*R*)-*N*-(1-(4-(3,4-diclorobenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



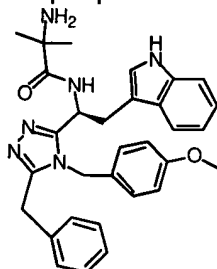
5 Composto 124 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metilbenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



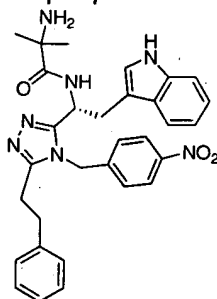
Composto 125 - (*S*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-(3-fenilpropil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



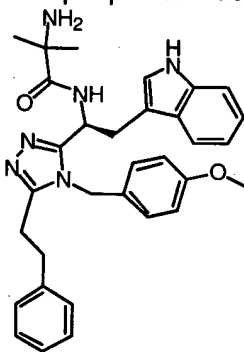
Composto 126 - (S)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



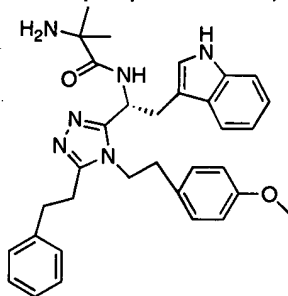
Composto 128 - N-((R)-1-(4-(4-nitrobenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



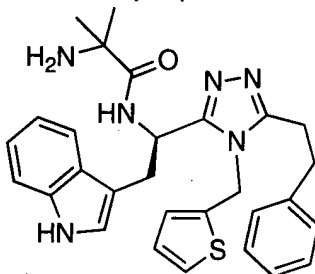
5 Composto 129 - (S)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



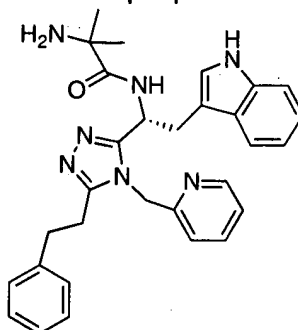
Composto 130 - (R)-N-(1-(4-(4-metoxifenetil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



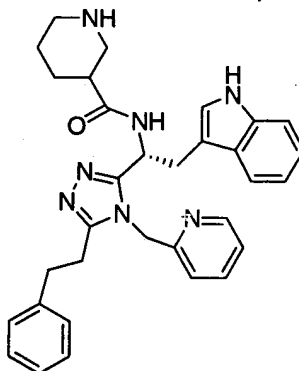
Composto 131 - (*R*)-*N*-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-(tiofen-2-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



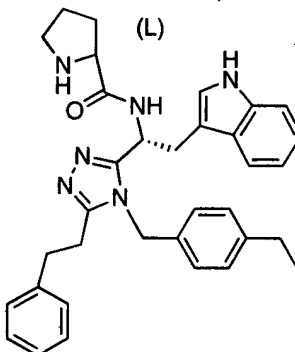
Composto 132 - (*R*)-*N*-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-(piridin-2-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



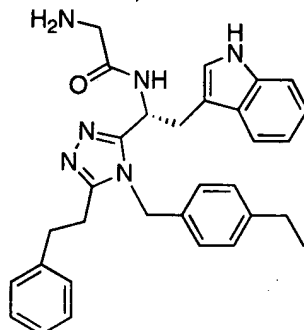
5 Composto 133 - (*R*)-*N*-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-(piridin-2-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida,



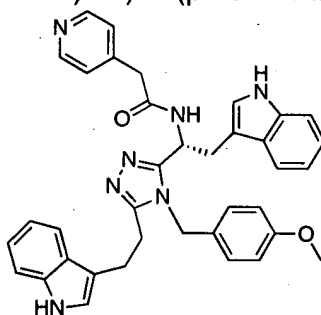
Composto 134 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,



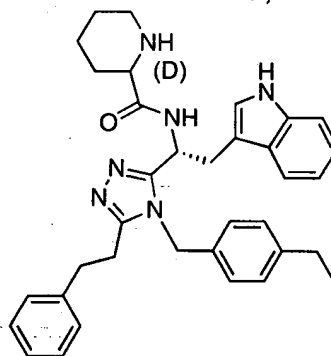
Composto 135 - *N*-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,



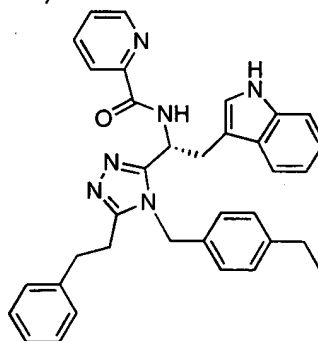
Composto 136 - *N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-4-il)acetamida,



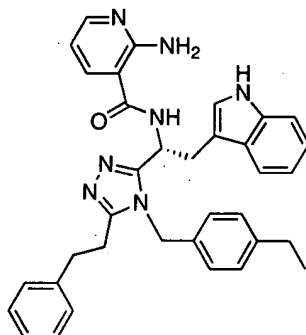
5 Composto 137 - (2*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida,



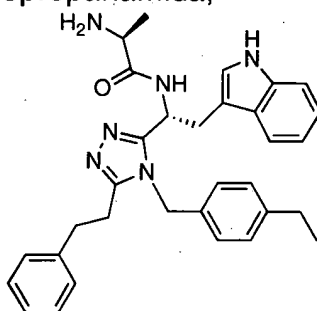
Composto 138 - *N*-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,



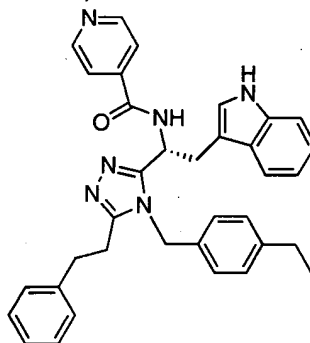
Composto 139 - *N-((R)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-aminopiridina-3-carboxamida,*



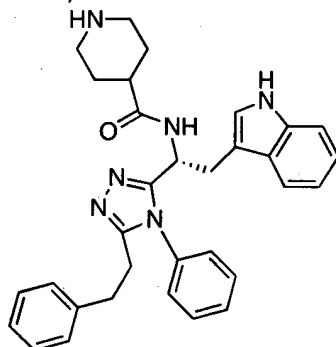
Composto 140 - *(2S)-N-((R)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-aminopropanamida,*



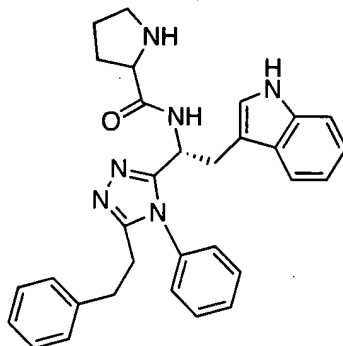
5 Composto 141 - *N-((R)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)isonicotinamida,*



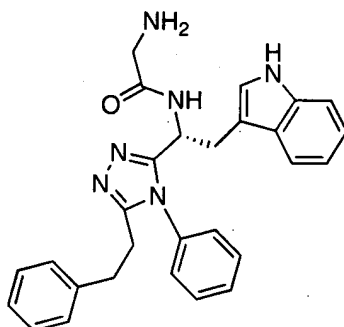
Composto 142 - *N-((R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,*



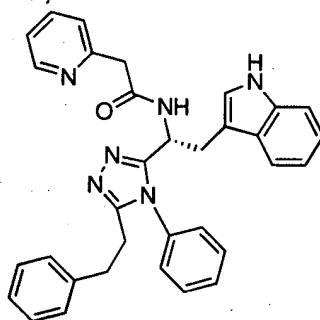
Composto 143 - (2S)-N-((R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,



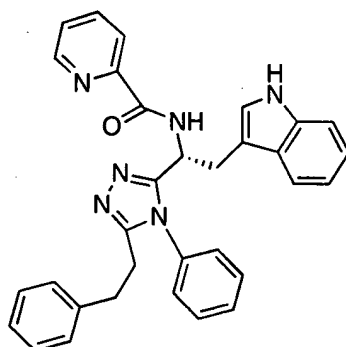
Composto 144 - N-((R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,



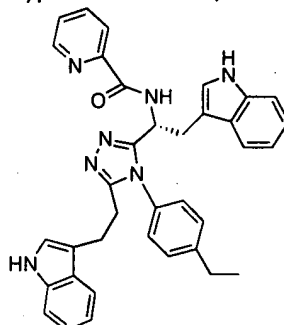
5 Composto 145 - N-((R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida,



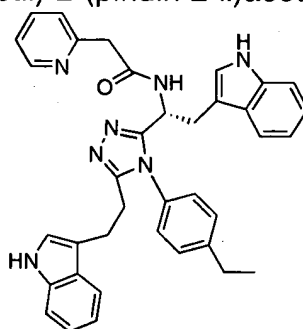
Composto 146 - N-((R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)picolinamida,



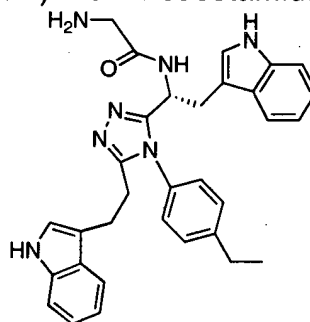
Composto 147 - *N-((R)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-etilfenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,*



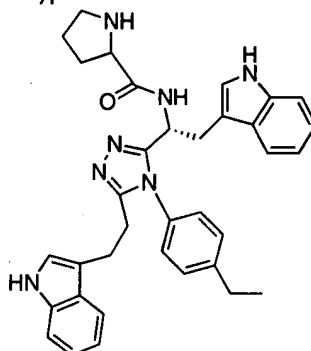
Composto 148 - *N-((R)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-etilfenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida,*



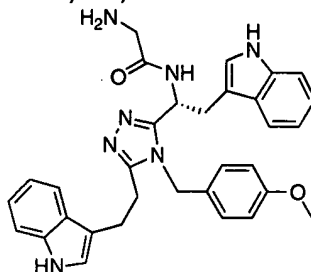
5 Composto 149 - *N-((R)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-etilfenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,*



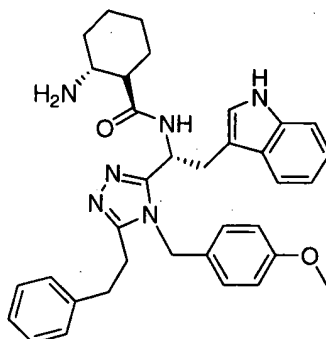
Composto 150 - *(2*S*)-N-((R)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-etilfenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,*



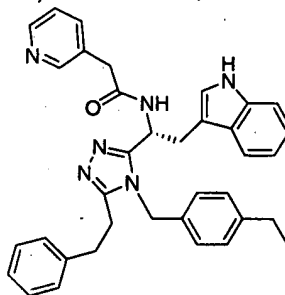
Composto 152 - *N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,



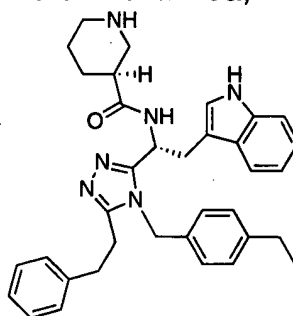
Composto 153 - *N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-trans-aminocicloexanocarboxamida,



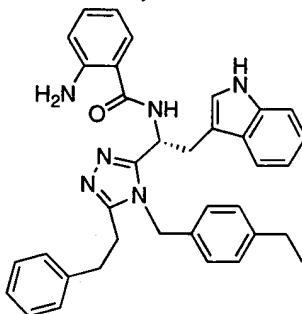
5 Composto 154 - *N*-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-3-il)acetamida,



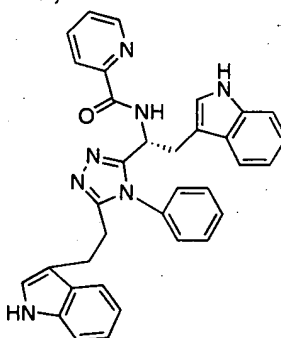
Composto 155 - (3*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida,



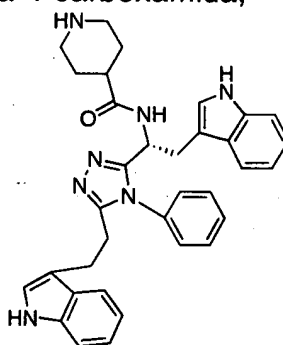
Composto 156 - *N*-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminobenzamida,



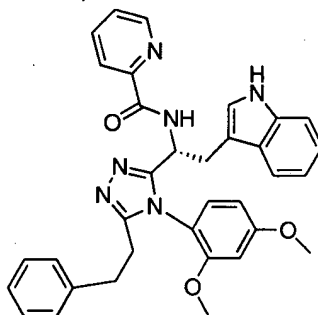
Composto 157 - *N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,



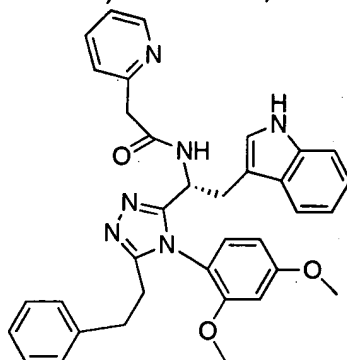
5 Composto 158 - *N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,



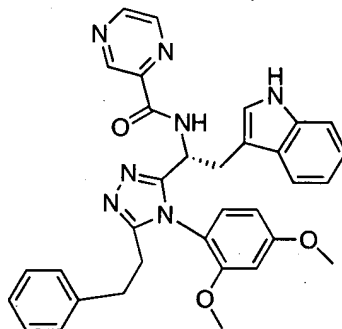
Composto 159 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-(2,4-dimetoxifenil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)picolinamida,



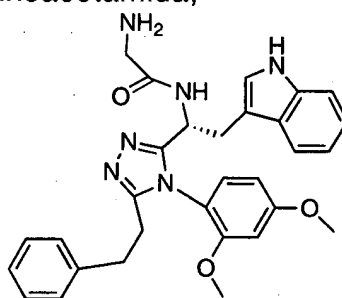
Composto 160 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-(2,4-dimetoxifenil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida,



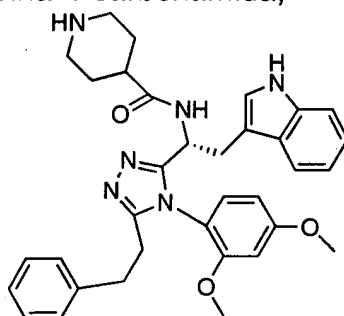
Composto 161 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-(2,4-dimetoxifenil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida,



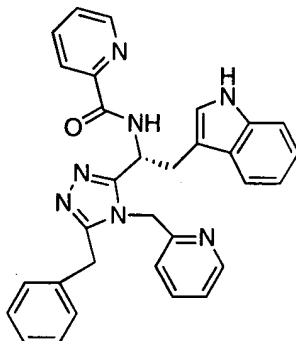
5 Composto 162 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-(2,4-dimetoxifenil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,



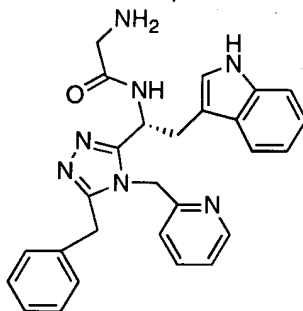
Composto 163 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-(2,4-dimetoxifenil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,



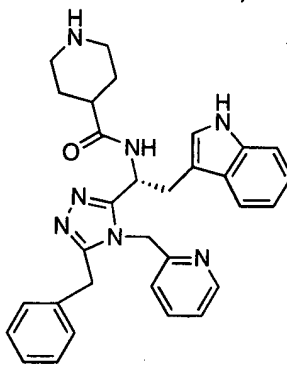
Composto 164 - *N*-((*R*)-1-(5-benzil-4-((piridin-2-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,



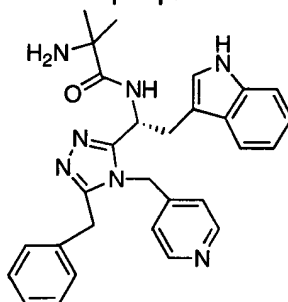
Composto 165 - *N*-((*R*)-1-(5-benzil-4-((piridin-2-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-acetamida,



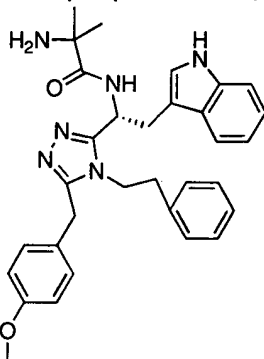
5 Composto 166 - *N*-((*R*)-1-(5-benzil-4-((piridin-2-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,



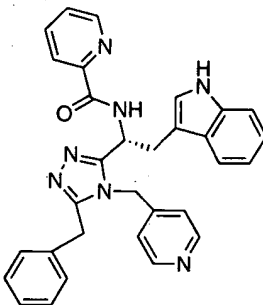
Composto 167 - *N*-((*R*)-1-(5-benzil-4-((piridin-4-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



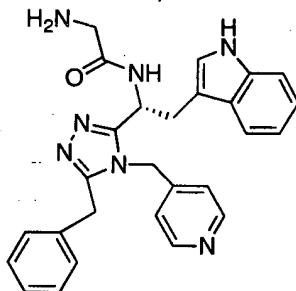
Composto 168 - *N*-((*R*)-1-(5-(4-metoxibenzil)-4-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



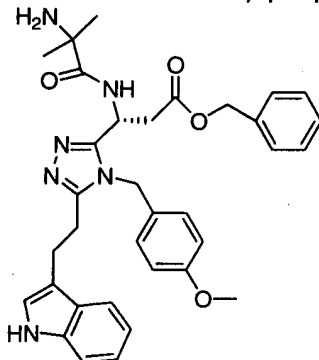
Composto 169 - *N*-((*R*)-1-(5-benzil-4-((piridin-4-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,



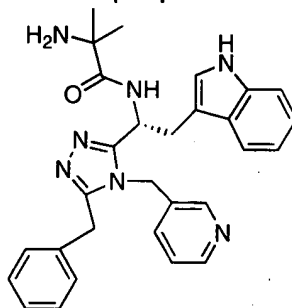
5 Composto 170 - *N*-((*R*)-1-(5-benzil-4-((piridin-4-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)2-amino-acetamida,



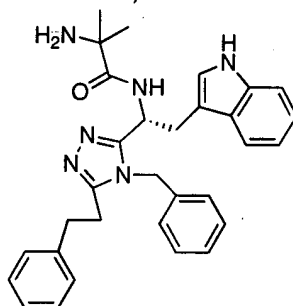
Composto 171 - (*R*)-benzil-3-(2-aminoisobutiramido)-3-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-propanoato,



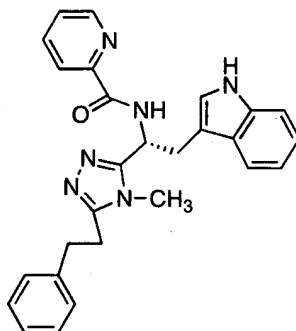
Composto 172 - *N*-((*R*)-1-(5-benzil-4-((piridin-3-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



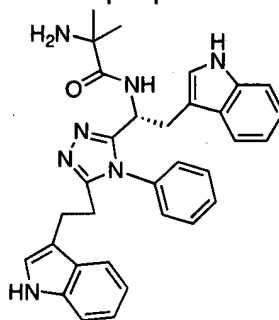
Composto 173 - *N*-((*R*)-1-(4-benzil-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



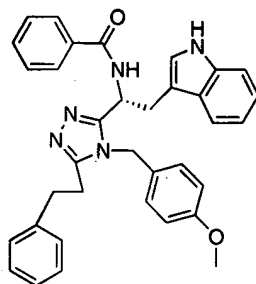
5 Composto 174 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-metil-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)picolinamida,



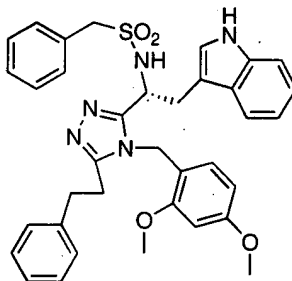
Composto 175 - *N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



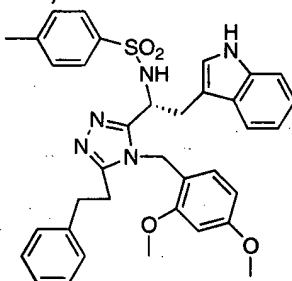
Composto 176 - *N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)benzamida,



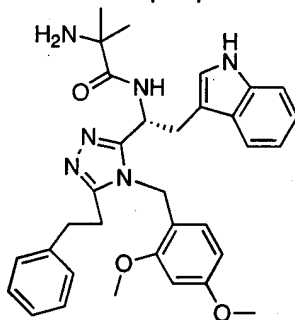
Composto 177 - (*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)-*N*-fenilmetanossulfonilamina,



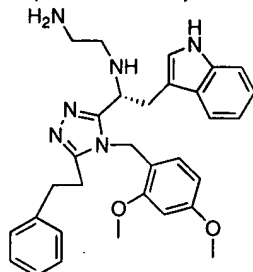
5 Composto 178 - (*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)-*N*-tosiletanamina,



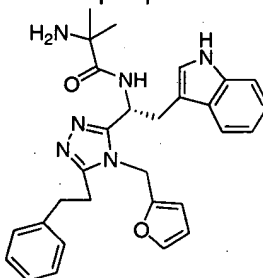
Composto 179 - *N*-((*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



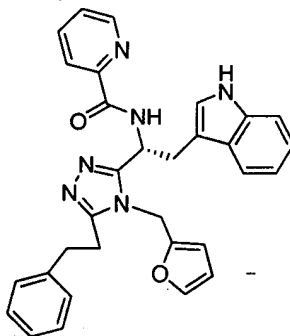
Composto 180 - *N*-1-((*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)etano-1,2-diamina,



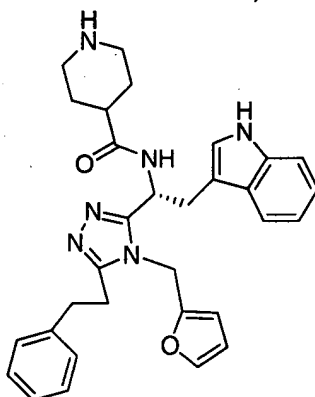
Composto 181 - *N*-((*R*)-1-(4-((furan-2-il)metil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



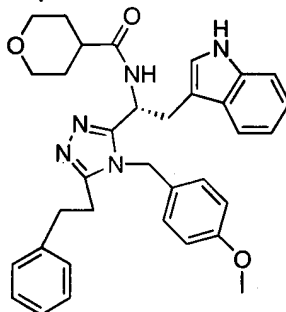
5 Composto 182 - *N*-((*R*)-1-(4-((furan-2-il)metil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,



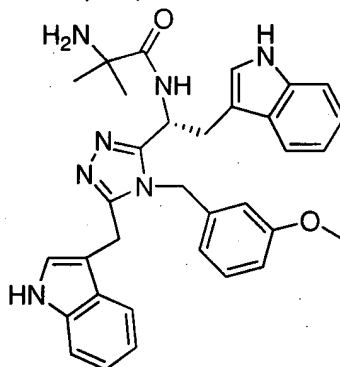
Composto 183 - *N*-((*R*)-1-(4-((furan-2-il)metil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,



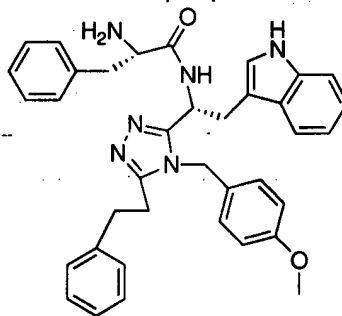
Composto 184 - *N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-tetraidro-2*H*-piran-4-carboxamida,



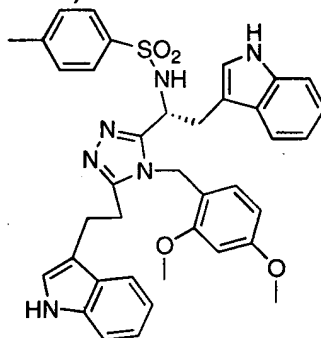
Composto 185 - *N*-((*R*)-1-(5-((1*H*-indol-3-il)metil)-4-(3-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,



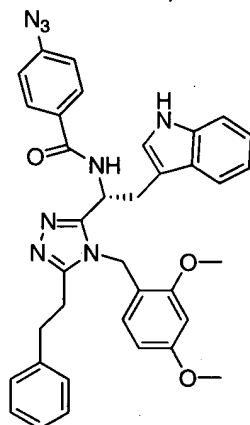
5 Composto 186 - (2*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-3-fenilpropanamida,



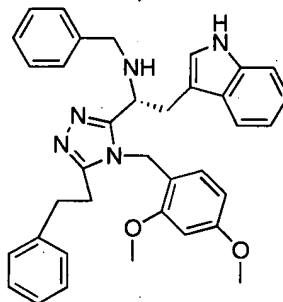
Composto 187 - (*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)-*N*-tosiletanamina,



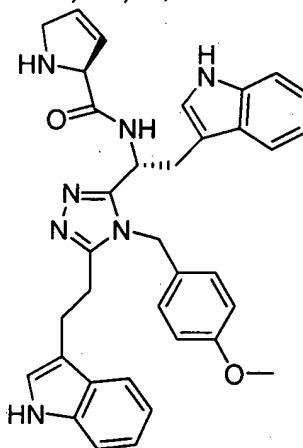
Composto 188 - *N*-((*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-azidobenzamida,



Composto 189 - *N*-benzil-(*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etanamina,



5 Composto 190 - (2*S*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2,5-diidro-1*H*-pirrol-2-carboxamida,



Para a evitação de dúvida, se o nome químico e estrutura química dos compostos ilustrados acima não corresponderem por engano, a estrutura química é considerada não ambigualmente definir o composto.

10 Em uma modalidade preferida, estes compostos podem ser empregados para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou profi-

laxia de condições fisiológicas e/ou patofisiológicas em mamíferos que são mediados por receptores de GHS.

Em uma outra modalidade preferida, todos os compostos de triazol como ilustrado aqui, isto é, genericamente (pela fórmula (I) acima e os radicais R diferentes) e explicitamente, a seguir chamado como os compostos da (presente) invenção, podem ser empregados para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de condições fisiológicas e/ou patofisiológicas em mamíferos que são mediados por receptores de GHS e onde o tratamento é obtido por modulação de receptores de GHS.

Em ainda outra modalidade preferida, todos os compostos da invenção são antagonistas de receptores de GHS.

Mais preferivelmente, antagonistas de receptores de GHS são compostos selecionados a partir do grupo que consiste em :

Composto 1, 3, 12, 13, 14, 18, 20, 22, 23, 33, 36, 37, 38, 41, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 57, 58, 59, 60, 61, 63, 64, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 80, 82, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 101, 102, 109, 114, 116, 119, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 145, 146, 147, 148, 150, 152, 153, 154, 156, 157, 159, 160, 161, 164, 171, 174, 176, 178, 179, 182, 184, 186, 188 e/ou composto 190.

Em ainda outra uma modalidade preferida, todos os compostos da invenção são agonistas de receptores de GHS.

Mais preferivelmente, agonistas de receptores de GHS são compostos selecionados a partir do grupo que consiste em :

Composto 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 15, 16, 17, 19, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 54, 55, 56, 62, 67, 78, 81, 83, 84, 87, 92, 94, 99, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 110, 111, 115, 117, 118, 121, 122, 124, 130, 131, 142, 155, 158, 163, 173, 175, 180, 181, 183, 185 e/ou composto 187.

Os termos indicados para explicação dos compostos acima de fórmula (I) sempre, a menos que indicado de outra maneira na descrição ou nas reivindicações, têm os seguintes significados:

O termo "substituído" significa que o grupo ou radical correspon-

dente tem um ou mais substituintes. Onde um radical tem uma pluralidade de substituintes, e uma seleção de vários substituintes é especificada, os substituintes são selecionados independentemente um do outro e não precisam ser idênticos. O termo "não substituído" significa que o grupo correspondente não tem substituinte. O termo "opcionalmente substituído" significa que o grupo correspondente ou não substituído ou substituído por um ou mais substituintes. O termo "substituído por até 3 substituintes" significa que o grupo ou radical correspondente é substituído por um ou por dois ou três substituintes.

10 O termo "alquila" inclui para os propósitos desta invenção, hidrocarboneto saturados acíclicos que têm C1-C12 átomos de carbono que podem ser de cadeia linear ou ramificada. O termo "alquila" preferivelmente representa cadeias de alquila de 1 a 8, particularmente preferivelmente 1 a 6, átomos de carbono. Exemplos de radicais de alquila adequados são metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, n-pentila, terc-pentila, 2- ou 3-metil-pentila, n-hexila, isoexila, n-heptila, n-octila, n-nonila, n-decila, n-undecila, n-dodecila.

20 O termo "cicloalquila" representa um radical/grupo hidrocarboneto cíclico não aromático parcialmente insaturado ou saturado, contendo 1 a 3 anéis, inclusive alquila monocíclica, alquila bicíclica e alquila tricíclica, e contendo um total de 3 a 20 átomos de carbono que formam os anéis, preferivelmente 3 a 10, mais preferivelmente (C3-C8)-cicloalquila. Exemplos de radicais de cicloalquila adequados são ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, ciclodecila, cicloexenila, ciclopentenila, ciclooctadienila.

25 O termo "cicloalquilalquila" refere-se a um radical no qual o grupo cicloalquila é ligado por meio de um grupo alquila onde a grupos alquila e cicloalquila têm os significados aqui definidos, preferivelmente um radical de (C3-C8)-cicloalquil-(C1-C4)-alquila. Exemplos destes são ciclopropilmetila, cicloexilmetila, ciclopentiletila, cicloexeniletila.

O termo "alquenila" inclui para os propósitos desta invenção hidrocarbonetos insaturados ou parcialmente insaturados acíclicos que têm

C2-C12 átomos de carbono, que podem ser de cadeia linear ou ramificada e conter uma ou mais ligações duplas. O termo "alquenila" preferivelmente representa cadeias de alquenila de 2 a 8, particularmente preferivelmente 2 a 6, átomos de carbono. Exemplos são vinila, propenila, butenila, pentenila, hexenila e octadienila e similares.

O termo "alquinila" refere-se a hidrocarbonetos insaturados ou parcialmente insaturados acíclicos que têm C2-C12 átomos de carbono, que podem ser de cadeia linear ou ramificada e conter uma ou ligações triplas. O termo "alquinila" preferivelmente representa cadeias de alquinila de 2 a 8, particularmente preferivelmente 2 a 6, átomos de carbono. Exemplos são propinila, butinila, pentinila, hexinila.

O termo "arila" refere-se a sistemas de hidrocarboneto aromáticos que têm 3 a 14, preferivelmente 5 a 14, átomos de carbono, que também podem ser fundidos a outros sistemas cíclicos saturados, (parcialmente) insaturados ou aromáticos. Exemplos de "arila" são entre outros fenila, bifenila, naftila e antracenila, mas também indanila, indenila ou 1,2,3,4-tetraidronaftila.

O termo "heteroarila" refere-se a um radical aromático cíclico de 5, 6 ou 7 membros que compreende pelo menos 1, onde apropriado também 2, 3, 4 ou 5 heteroátomos, preferivelmente nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre onde os heteroátomos são idênticos-ou diferentes. O número de átomos de nitrogênio está preferivelmente entre 0 e 3, e aquele do átomos oxigênio e enxofre está entre 0 e 1. O termo "heteroarila" também inclui sistemas nos quais o ciclo aromático faz parte de um sistema bi ou policíclico, tal como era o ciclo aromático é fundido a um grupo arila, cicloalquila, heteroarila ou heterociclila como aqui definido por meio de qualquer membro de anel desejado e possível do radical de heteroarila. Exemplos de "heteroarila" incluem pirrolila, tienila, furila, imidazolila, tiazolila, isotiazolila, oxazolila, isoxazolila, pirazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, indolila, quinolinila e isoquinolinila.

Os termos "arilalquila" e "heteroarilalquila" referem-se a radicais em qual o radical de arila ou heteroarila é ligado por meio de um grupo alquila, onde os grupos alquila, arila e heteroarila têm os significados aqui defini-

dos. Grupos "arilalquila" preferidos são radicais de fenil-(C1-C4)-alquila, preferivelmente radicais de benzila ou feniletila. Grupos "heteroarilalquila" preferido são radicais de indolil-(C1-C4)-alquila, preferivelmente 1*H*-indol-3-il-metila ou 2(1*H*-indol-3-il)-etila.

5 O termo "heterociclila" refere-se a um sistema mono ou policíclico de 3 a 14, preferivelmente 5 ou 6 a 14 átomos de anel que podem ser exclusivamente átomos de carbono. Porém, o sistema cíclico também pode compreender 1, 2, 3, 4, ou 5 heteroátomos, em particular nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre. O sistema cíclico pode ser saturado, mono ou poliinsaturado
10 porém não pode ser aromático. No caso de um sistema cíclico que consiste em pelo menos dois anéis, os anéis podem ser fundidos ou espiro ou de outra maneira conectados. O radical de "heterociclila" pode ser ligado a qualquer carbono ou heteroátomo que resulta na criação de uma estrutura estável. Exemplos incluem pirrolidinila, tiapirrolidinila, piperidinila, piperazinila, oxapiperazinila, oxapiperidinila e oxadiazolila.
15

O termo "heterociclilalquila" refere-se a radicais nos quais o grupo heterociclila é ligado por meio de um grupo alquila onde os grupos alquila e heterociclila têm os significados aqui definidos.

Os termos "alquilsulfonila", "arilsulfonila" e "arilalquilsulfonila"
20 referem-se a radicais em que o grupo alquila, arila ou arilalquila é ligado por meio de um -SO₂-, onde os grupos alquila, arila e arilalquila têm os significados aqui definidos. Exemplos são metilsulfonila e fenilsulfonila.

O termo "halogênio", "átomo de halogênio" ou "substituinte de halogênio" (Hal-) refere-se a uma, onde apropriado, pluralidade de átomos
25 de flúor (F, flúor), bromo (Br, bromo), cloro (Cl, cloro) ou iodo (I, iodo). As designações "dialogênio", "trialogênio" e "peralogênio" referem-se a dois, três e quatro substituintes, onde cada substituinte pode ser selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo e iodo. "Halogênio" preferivelmente significa um átomo de flúor, cloro ou bromo.
30

O termo "cadeia lateral de alfa-aminoácido natural" para o propósito da presente invenção, refere-se a todas as cadeias laterais dos 20

alfa-aminoácidos alfa-aminos proteinogênicos conhecidos bem como para cadeias laterais de ocorrência natural (isto é, em qualquer sistema biológico) alfa-aminoácidos, tal como por exemplo selenocisteína, pirrolisina, citrulina, ornitina, homocisteína, *N*-metilariginina, *N*-acetilisina, gama-carboxiglutamato, 5-hidroxilisina, 3-metilistidina e/ou *N,N,N*-trimetilisina. Neste contexto, "cadeia lateral" refere-se ao resíduo que é ligado ao átomo de alfa-carbono, por exemplo metila no caso de uma cadeia lateral de Ala ou benzila no caso de uma cadeia lateral de Phe.

O termo "cadeia lateral de alfa aminoácido não natural" para o propósito da presente invenção, refere-se a todas as cadeias laterais de alfa-aminoácidos conhecidos que não são proteinogênicos nem são conhecidos por ocorrer naturalmente (isto é, em qualquer sistema biológico). Exemplos são norleucina, cicloexilglicina, 2-naftilalanina, alfa-aminoácidos substituídos (por exemplo Tyr ou Phe substituído por halogênio) bem como cadeias laterais de alfa-aminoácido protegidas, onde um grupo de proteção tal como Fmoc, Boc, Z, CBZ, Aloc, tritila, acetila e/ou benzila é diretamente ligado/reagido a uma funcionalização (por exemplo, resíduo de amino, hidróxi e/ou carbóxi). Neste contexto, "cadeia lateral" é referida tal como para "cadeias laterais de alfa aminoácidos naturais."

As modalidades acima de radicais R1 para R10 que possuem funcionalização (por exemplo resíduos de amino, hidróxi e/ou carbóxi), tal como alquil-CO-NH₂, -alquil-CO-OH, -alquil-NH₂, -alquil-NH-C(NH)-NH₂, -CO-C*(R9R10)-NH₂, -CO-CH₂-C*(R9R10)-NH₂, -CO-C*(R9R10)-CH₂-NH₂ e/ou 2-amino-2-carbonil-propano (resíduo de ácido 2-amino-isobutírico/Aib), podem ser protegidas com grupos de proteção como acima mencionados. Tais modalidades de transporte de grupo de proteção são consideradas como pertencendo a/ dentro do escopo e espírito da invenção.

Todos os estereoisômeros dos compostos da invenção são considerados, em uma mistura ou em forma pura ou substancialmente pura. Os compostos da presente invenção podem ter centros assimétricos em quaisquer dos átomos de carbono que incluem qualquer um dos radicais de R. Por conseguinte, os compostos da invenção podem existir na forma de seus

racematos, na forma do diastereômeros e/ou enantiômeros puros ou na forma de misturas destes enantiômeros e/ou diastereômeros. As misturas podem ter qualquer relação de mistura desejada dos stereoisômeros. Todas estas misturas e formas estereoquímicas diferentes estão dentro do escopo da presente invenção.

Desse modo, por exemplo, os compostos da invenção que tem um ou mais centros de quiralidade e que ocorrem como racematos ou como misturas de diastereômero podem ser fracionados por métodos conhecidos por si próprios em seus isômeros ópticos puros, isto é, enantiômeros ou diastereômeros. A separação dos compostos da invenção pode ocorrer por separação de coluna em fases quirais ou não quirais ou por recristalização a partir de um solvente opcionalmente opticamente ativo ou com uso de uma base ou ácido opticamente ativo ou por derivatização com um reagente opticamente ativo tal como, por exemplo, um álcool opticamente ativo, e eliminação subsequente do radical.

Onde possível, os compostos da invenção podem estar na forma dos tautômeros.

É igualmente possível para os compostos da invenção, estarem na forma de quaisquer pró-fármacos desejados tais como, por exemplo, ésteres, carbonatos ou fosfatos, em quais casos, a forma realmente biologicamente ativa apenas é libertada através de metabolismo. Qualquer composto que pode ser convertido *in vivo* para fornecer o agente bioativo (isto é, um composto da invenção) é um pró-fármaco dentro do escopo e espírito da invenção.

Várias formas de pró-fármacos são bem-conhecidas na técnica e são descritas por exemplo em:

(i) The Practice de Medicinal Chemistry (Wermut CG e outros, Capítulo 31, Academic Press 1996);

(ii) Design of Prodrugs (editor: Bundgaard H, Elsevier 1985); e

(iii) A Textbook of Drug Design and Development (Krogsgaard-Larson P e Bundgaard H, eds., Capítulo 5: 113 - 191, Harwood Academic Publishers 1991).

As referidas referências estão incorporadas aqui por referência.

É também conhecido que substâncias químicas são convertidas no corpo em metabólitos que podem, onde apropriado, igualmente extrair o efeito biológico desejado - em algumas circunstâncias mesmo em forma mais pronunciada.

Qualquer composto biologicamente ativo que foi convertido *in vivo* por metabolismo a partir de qualquer composto da invenção é um metabólito dentro do escopo e espírito da invenção.

Os compostos da invenção podem, se eles têm um grupo suficientemente básico tal como, por exemplo, uma amina primário, secundária ou terciária, ser convertidos com ácidos inorgânicos e orgânicos em sais. Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da invenção são preferivelmente formados com ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iódico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido carbônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfoacético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido malônico, ácido maléico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido racêmico, ácido málico, ácido embônico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido taurocólico, ácido glutárico, ácido esteárico, ácido glutâmico ou ácido aspártico.

Os sais que são formados são, entre outros, cloridrato, cloretos, bromidrato, brometos, iodetos, sulfatos, fosfato, metanossulfonatos, tosilatos, carbonato, bicarbonato, formatos, acetato, sulfoacetatos, triflatos, oxalatos, malonatos, maleatos, succinatos, tartaratos, malatos, embonatos, mandelatos, fumaratos, lactatos, citratos, glutarato, estearato, aspartatos e glutamatos. A estequiometria dos sais formados a partir dos compostos da invenção pode ser além disso um múltiplo integral ou não integral de um.

Os compostos da invenção podem, se eles contêm um grupo suficientemente ácido tal como, por exemplo, o carbóxi, ácido sulfônico, ácido fosfórico ou um grupo fenólico, ser convertidos com bases inorgânicas e orgânicas em seus sais fisiologicamente tolerados. Exemplos de bases inorgânicas adequadas são amônio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, e de bases orgânicas, são etanolamina, dietanolamina,

trietanolamina, etilenodiamina, t-butilamina, t-octilamina, desidroabietilamina, cicloexilamina, dibenziletileno-diamina e lisina. A estequiometria dos sais formados a partir dos compostos da invenção pode ser além disso um múltiplo integral ou não integral de um.

5 É igualmente possível os compostos da invenção estarem na forma de seus solvatos e, em particular, hidratos que podem ser obtidos por exemplo por cristalização a partir de um solvente ou a partir de solução aquosa. Além disso é possível para um, dois, três ou qualquer número de moléculas de água ou solvato combinarem com os compostos da invenção para
10 produzir solvatos e hidratos.

 É conhecido que substâncias químicas formam sólidos que existem em estados de ordem diferentes que estão chamados modificações ou formas polimórficas. As várias modificações de uma substância polimórfica podem diferir grandemente em suas propriedades físicas. Os compostos da
15 invenção podem existir em várias formas polimórficas, e certas modificações podem ser além disso metastável. Todas estas formas polimórficas dos compostos da invenção serão consideradas como pertencendo à invenção.

 Os derivados de triazol (composto da invenção) como aqui ilustrado são ligantes de análogo de grelina de receptores de GHS. Assim, os
20 compostos acima mencionados da invenção são adequados para o tratamento ou profilaxia de condições fisiológicas e/ou patofisiológicas mediadas por receptores de GHS e/ou condições fisiológicas e/ou patofisiológicas que podem ser influenciadas por modulação destes receptores, e assim prevenidas, tratadas e/ou aliviadas.

25 Para o propósito da presente invenção, o termo "tratamento" é da mesma forma pretendido incluir tratamento profilático ou alívio.

 O termo "ligante análogo de grelina" ou "ligante" é pretendido se referir para os propósitos da presente invenção a todo composto que liga-se de qualquer forma a um receptor (os receptores na presente invenção sendo
30 receptores de GHS) e induz ativação, inibição e/ou outro efeito concebível a este receptor. O termo "ligante análogo de grelina ou "ligante" desse modo inclui agonistas, antagonistas, agonistas/antagonistas parciais, agonistas

inversos e outros ligantes que causam um efeito ao receptor que é similar ao efeito de agonistas, antagonistas, agonistas/antagonistas parciais ou agonista inverso.

5 Com o propósito da presente invenção, o termo "antagonista de receptor de GHS" ou "antagonista de receptores de GHS" refere-se a compostos da invenção que liga-se a receptores de GHS mas não extraem uma ativação apropriada dos receptores como avaliado registrando-se um aumento de cálcio intracelular que é característico para ativação de receptores acoplados à proteína G (GPCRs).

10 A capacidade de ativar os receptores corretamente é avaliada quanto a qualquer composto da invenção comparando-se o grau de ativação (aumento de cálcio intracelular) de GHS-R 1a pelo composto a ser testado (a 10^{-6} M de concentração) para o grau de ativação (aumento de cálcio intracelular) de GHS-R 1a por 10^{-6} M de grelina (100%) e para o nível basal (0%).
15 Tal avaliação pode ser facilmente realizada pelo técnico versado devido ao seu conhecimento especialista. A produção é um valor de porcentagem para cada composto a ser testado.

Qualquer composto da invenção que não mostra um grau de ativação (aumento de cálcio intracelular) de GHS-R 1a de pelo menos 20%
20 como avaliado de acordo com a especificação acima é considerado como não extraindo uma ativação apropriada e portanto como antagonista de receptor de GHS. Preferivelmente tais compostos mostram um efeito antagônico (neutralização/diminuição) em grelina e/ou outro aumento de cálcio intracelular estimulado por GHS, previnem tal estímulo ou até mesmo age
25 como agonistas inversos (um agonista inverso é um ligante que liga-se ao mesmo sítio de ligação de receptor como um agonista ou antagonista, porém causa uma inibição da atividade basal/constitutiva do receptor, em princípio um agonista com uma atividade intrínseca negativa). Tais compostos podem além disso exibir uma atividade inibidora sobre secreção de GH e/ou em outros efeitos ou condições fisiológicas ou patofisiológicas, tal como ingestão
30 de alimento ou lipogênese. Seus efeitos podem ser dissociados. Assim, eles podem não ter impacto de modo algum sobre a secreção de GH enquanto

inibindo outros efeitos fisiológicos. Eles podem até mesmo estimular outros efeitos fisiológicos.

Para o propósito da presente invenção, o termo "agonista de receptor de GHS" ou "agonista de receptores de GHS" refere-se a compostos da invenção que ligam-se a receptores de GHS e extraem uma ativação apropriada do receptor quando avaliado registrando-se um aumento de cálcio intracelular que é característico para ativação de receptores acoplados à proteína G.

Qualquer composto da invenção que mostra um grau de ativação (aumento de cálcio intracelular) de GHS-R 1a de pelo menos 20 % quando avaliado de acordo com a especificação acima é considerado como extraíndo uma ativação apropriada e portanto como agonista de receptor de GHS. Tais compostos podem imitar os efeitos grelina e/ou GHS sobre secreção de GH e por exemplo ingestão de alimento ou lipogênese. Como para os antagonistas, os efeitos de compostos de agonista podem ser dissociados a partir do efeito secretório de GH. Tais compostos podem ainda antagonizar (neutralizar/diminuir) grelina e/ou outro aumento de cálcio intracelular estimulado por GHS.

O termo "receptor de GHS" ou "GHS-R" pretende-se que compreendam para os propósitos da presente invenção, receptores que ligam pelo menos uma grelina e/ou GHS de peptidila e/ou não peptidila. O termo "receptor de GHS" ou "GHS-R" também pretende-se que compreendam sítios de ligação de GHS diferentes nos vários tecidos e/ou órgãos como aqui ilustrado, que ligam-se pelo menos uma grelina e/ou GHS de peptidila e/ou não peptidila e que não são provavelmente não são ainda subtipos de GHS-R caracterizados.

A ligação de uma determinada grelina e/ou GHS de peptidila e/ou não peptidila conhecida pode ser verificados facilmente pelo técnico versado com base em seu conhecimento especialista, por exemplo, por ensaios de ligação apropriados que representam apenas experimentação de rotina.

Tais receptores de GHS podem ser estimulados/ativados por

grelina (responsivos à grelina) ou podem não ser estimulados/ativados por grelina (não responsivo à grelina) - com respeito a ambas grelina acilada e não acilada, respectivamente. A estimulação/ativação de tais receptores pode causar, porém não compulsoriamente têm que extrair a produção de GH e/ou secreção de GH e/ou aumentar níveis de plasma de GH.

Preferivelmente tais receptores de GHS são selecionados a partir do grupo que consiste em "receptor de GHS tipo 1, GHS-R 1a, GHS-R 1b, receptor de motilina, receptor 1a de motilina, receptor de neurotensina, receptor de TRH, GPR38 (FM1), GPR39 (FM2), FM3, sítio de ligação de GHS, subtipo de GHS-R, GHS-R cardíaco, GHS-R mamário".

Mais preferivelmente, tais receptores de GHS são selecionados a partir do grupo que consiste em "receptor de GHS tipo 1, GHS-R 1a, GHS-R 1b" e preferivelmente é GHS-R 1a.

Como aqui discutido, receptores de GHS (inclusive sítios de ligação de GHS e subtipos de GHS-R) sabe-se que são concentrados na área do hipotálamo-pituitária mas também parece que são distribuídos em outros tecidos centrais e periféricos. Além disso, eles também são expressados em vários tecidos tumorais, até mesmo em tecidos tumorais de órgãos que não expressam estes receptores sob condições fisiológicas.

Para os propósitos da presente invenção, todos estes tecidos e/ou órgãos de expressão de receptor de GHS (inclusive sítios de ligação de GHS e subtipos de GHS-R) pretende-se que sejam compreendidos pelo escopo da presente invenção. A expressão de receptores de GHS (inclusive sítios de ligação de GHS e subtipos de GHS-R) em um determinado tecido e/ou órgão pode ser verificada facilmente pelo técnico versado com base em seu conhecimento especialista, por exemplo, por ensaios biológicos moleculares apropriados, tais como ensaios de imunofluorescência ou imunoprecipitação, que representam apenas experimentação de rotina.

Preferivelmente, tais receptores de GHS ficam situados em órgãos e/ou tecidos selecionados a partir do grupo que consiste em "tecido endócrino, tecido exócrino, tecido periférico, tecido adiposo/gordura, cérebro, hipotálamo, tálamo, hipocampo, estriado, córtex, pituitária, sistema nervoso

central, medula espinha, glândula, glândula supra-renal, glândula tiróide, glândula salivar, glândula mamária, neurônio, intestino, intestino, estômago, coração, fígado, pâncreas, rim, biliar, vesícula biliar, bexiga, próstata, baço, músculo, músculo esquelético, aorta, artéria, veia, célula imune, leucócito, 5 linfócito, célula T, célula B, granulócito, monócito, macrofagócito, célula dendrítica, mastócito, célula NK, neutrofila, eosinofila, basófilo, linfonodo, osso, medula óssea, amígdala, timo, placenta, testículos, ovário, útero, pulmão, adipócito, célula de tumor/câncer, célula de carcinoma, célula de câncer de próstata, célula de câncer de tiróide, célula de câncer do pulmão, "célula de 10 câncer de mama".

Como supra-ilustrado, os compostos da invenção são ligantes de análogo de grelina de receptores de GHS. Eles podem ser administrados a várias espécies de mamífero, inclusive ser humano, para o tratamento ou profilaxia de condição fisiológica e/ou patofisiológica em tais mamíferos.

15 Para o propósito da presente invenção, todas as espécies de mamífero são consideradas como sendo compreendidas. Preferivelmente, tais mamíferos são selecionados a partir do grupo que consiste em "ser humano, animais domésticos, gado vacuum, gado, animais de estimação, vaca, ovelha, porco, cabra, cavalo, pônei, burro, mulo, mula, lebre, coelho, gato, 20 cachorro, cobaia, hamster, rato, camundongo". Mais preferivelmente, tais mamíferos são seres humanos.

Os compostos da invenção que são ligantes análogos de grelina não peptídicos de receptores de GHS são caracterizados surpreendentemente por uma forte afinidade de ligação a tais receptores. Tais compostos, 25 por exemplo, podem preferivelmente exibir um valor de IC_{50} de menos do que 1000 nM para ligação a GHS-R 1a. Mais preferivelmente, tais compostos podem exibir um valor de IC_{50} de menos do que 500 nM, até mesmo mais preferivelmente de menos do que 300 nM e preferivelmente de menos do que 100 nM para ligação a GHS-R 1a.

30 Devido a sua ligação de receptor surpreendentemente forte, os compostos da invenção podem ser administrados vantajosamente em doses mais baixas comparadas a outros aglutinantes menos potentes enquanto

ainda obtendo efeitos biológicos desejados equivalentes ou até mesmo superiores. Além disso, uma tal redução de dose pode vantajosamente levar a menos ou até mesmo nenhum efeito adverso medicinal. Mais adiante, a especificidade de ligação alta dos compostos da invenção pode se traduzir em
5 uma diminuição dos efeitos colaterais indesejados sozinhos independente da dose aplicada.

Além disso, os compostos da invenção, que são de natureza não peptídica, são resistentes a degradação por enzimas do trato gastrointestinal. Conseqüentemente, eles oferecem a vantagem de ser dados por rotina
10 oral. Eles exibem surpreendentemente uma estabilidade metabólica melhorado e/ou uma biodisponibilidade melhorada. Conseqüentemente, novamente uma vantajosa redução de dose pode ser realizável, o que pode causar menos ou até mesmo nenhum efeito colateral.

Os compostos da invenção podem ser antagonistas ou agonistas de receptores de GHS como ilustrado e definido aqui.
15

Os antagonista de receptor de GHSs da presente invenção podem ser empregados por exemplo para a inibição de receptores de GHS estimulada por grelina e/ou outro GHS desse modo diminuindo e/ou bloqueando a secreção e/ou produção de GH e/ou níveis de plasma de GH. Além
20 disso, tais antagonistas de receptor de GHS também podem ser empregados para a inibição ou prevenção de efeitos fisiológicos ou patofisiológicos de grelina que não são relatados para produção de GH e/ou secreção de GH.

Portanto, antagonistas de receptor de GHS da presente invenção são adequados para o tratamento e/ou profilaxia de várias condições fisiológicas e patofisiológicas como aqui descrito, em particular para regulação de curta, média e/ou longa duração de equilíbrio de energia, a regulação de curta, média e/ou longa duração (estímulo e/ou inibição) de ingestão de alimento, o tratamento de adipogênese, adiposidade e/ou obesidade; redução
30 ção e/ou ganho de peso corporal e o tratamento de proliferação celular de tumor.

Em comparação, agonistas de receptor de GHS da presente in-

venção podem ser empregados por exemplo para a ativação de receptores de GHS e estímulo/aumento de produção de GH e/ou secreção de GH e teriam desse modo efeitos similares ou usos como hormônio de crescimento propriamente dito, grelina e/ou GHS conhecido.

- 5 Desse modo, agonistas de receptor de GHS da presente invenção são adequados para o tratamento e/ou profilaxia de várias condições fisiológicas e patofisiológicas como aqui descrito, em particular para retardamento de crescimento, caquexia, inflamação, efeitos inflamatórios, íleo pós-operatório gástrico, íleo pós-operatório e/ou gastrectomia (terapia de substituição de grelina).

10 Para o propósito da presente invenção, todas as condições fisiológicas e/ou patofisiológicas pretende-se que seja compreendido, que são conhecidas por ser mediadas por receptores de GHS.

- 15 Preferivelmente, estas condições fisiológicas e/ou patofisiológicas são selecionadas a partir do grupo que consiste em "síndrome de fadiga aguda e perda muscular depois da cirurgia de eleição, adipogênese, adiposidade, declínio relacionado à idade da função tímica, declínio funcional relacionado à idade ("ARFD") no ancião, distúrbio do envelhecimento em animais de companhia, doença de Alzheimer, anorexia (por exemplo, associada com caquexia ou envelhecimento); ansiedade, pressão arterial (redução),
- 20 ganho/redução de peso corporal, reparo de fratura de osso (aceleração), estímulo de remodelagem do osso, caquexia e redução de perda de proteína devido a doença crônica tal como câncer ou AIDS, disfunções cardíacas (por exemplo associadas com doença valvular, infarto do miocárdio, hipertrofia
- 25 cardíaca ou insuficiência cardíaca congestiva), cardiomiopatia, estímulo de crescimento da cartilagem, distúrbios catabólicos com relação a disfunção pulmonar e dependência de ventilador, efeitos colaterais catabólicos de glicocorticóides, estado catabólico de envelhecimento, distúrbios do sistema nervoso central (em associação com antidepressivos), diálise crônica, síndrome de fadiga crônica (CFS), melhora da função cognitiva (por exemplo,
- 30 em demência, doença de Alzheimer), fraturas complicadas (por exemplo osteogênese por tração), complicações associada com transplante, insuficiên-

- cia cardíaca congestiva (sozinha/em associação com antagonistas de fator liberador de corticotropina), doença de Crohn e colite ulcerativa, síndrome de Cushing, demência, depressões, regulação de curta, média ou longa duração de equilíbrio de energia, regulação de curta, média ou longa duração de ingestão de alimento (estímulo e/ou inibição), fraqueza (por exemplo, em humanos anciãos), gastrectomia (terapia de substituição de grelina), íleo pós-operatório gástrico, melhora de controle glicêmico, estímulo de liberação de hormônio de crescimento no ancião, substituição de hormônio de crescimento em pacientes estressados, promoção do crescimento em gado, retardamento de crescimento associado com a síndrome de Prader-Willi e síndrome de Turner, retardamento de crescimento com relação à doença de Crohn, retardamento de crescimento, manutenção de crescimento de cabelo/unha, fraturas de quadril, fome, hipercortisolismo, hiperinsulinemia inclusive nesidioblastose, hipotermia, imunodeficiência em indivíduos com uma
- 5 relação de célula T4/T8 deprimida, melhora de resposta imune à vacinação, estímulo do sistema imune em animais de companhia, estímulo do sistema imune, imunossupressão nos pacientes imunossuprimidos, inflamação ou efeitos inflamatórios, doença inflamatória intestinal, resistência à insulina no coração, resistência à insulina em pacientes diabéticos tipo 2, resistência à
- 10 insulina inclusive NIDDM, diabetes, diabetes tipo I, diabetes tipo II, retardamento de crescimento de intra-uterino, síndrome de intestino irritável, lipodistrofia (por exemplo induzida por HIV), manutenção de homeostasia metabólica, produção de leite aumentada no gado, aumento de resistência/massa muscular, melhora de mobilidade muscular, melhora da resistência muscular,
- 15 manutenção da função/resistência muscular, comprometimento musculoesquelético (por exemplo, em ancião), síndrome de Noonan, retardamento de obesidade e crescimento associado com a obesidade, estímulo de osteoblasto, osteocondrodisplasias, osteoporose, indução à ovulação (tratamento adjuvante), estatura pequena fisiológica inclusive criança deficiente de hormônio de crescimento, íleo pós-operatório, atenuação de resposta catabólica de proteína depois de cirurgia/trauma principal, realce de atividade de proteína cinase B, privação psicossocial, disfunção pulmonar e dependência de
- 20
- 25
- 30

ventilador, melhora da função pulmonar, indução de liberação de hormônio de crescimento pulsátil, recuperação de pacientes com queimadura e redução de pacientes com queimadura (aceleração), falência ou insuficiência renal que são o resultado de retardamento de crescimento, manutenção de homeóstase renal no ancião fragil, sarcopenia, esquizofrenia, manutenção de função sensoria (por exemplo, audição, visão, olfação e paladar), síndrome do intestino curto, estatura pequena associada com doença crônica, displasia óssea, manutenção da espessura da pele, transtornos do sono, melhora da qualidade do sono, trombocitopenia, estímulo de desenvolvimento tímico, crescimento ou reparo dental, proliferação celular de tumor, eventos de reperfusão ou disfunção ventricular, debilitação com relação a AIDS, debilitação com relação a doença hepática crônica, debilitação com relação a doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), debilitação com relação a esclerose múltipla ou outros transtornos neurodegenerativos, debilitação secundária a fraturas, estímulo de crescimento de lã em ovelha, cicatrização de ferimento (aceleração), atraso da cicatrização de ferimento". Mais preferivelmente estas condições fisiológicas e/ou patofisiológicas são selecionadas a partir do grupo que consiste em "retardamento de crescimento, caquexia, regulação de curta, média e/ou longa duração de equilíbrio de energia, a regulação de curta, média e/ou longa duração (estímulo e/ou inibição) de ingestão de alimento, adipogênese, adiposidade e/ou obesidade; redução e/ou ganho de peso corporal; diabetes, diabetes tipo I, diabetes tipo II, proliferação celular de tumor; inflamação, efeitos inflamatórios, íleo pós-operatório gástrico, íleo pós-operatório e/ou gastrectomia (terapia de reposição de grelina)."

Em um outro aspecto da presente invenção, os compostos da invenção podem ser empregados em combinação com pelo menos uma substância ativa farmacologicamente adicional.

Tal substância ativa farmacologicamente adicional pode ser outros compostos da presente invenção e/ou outros "agentes terapêuticos adequados" úteis no tratamento e/ou profilaxia das condições fisiológicas e/ou patofisiológicas anteriormente mencionadas. A substância ativa farmacologi-

camente adicional pode ser um antagonista do receptores de GHS e/ou um agonista do receptores de GHS dependendo do propósito do uso combinado. Seleção e combinação da(s) substância(s) ativa(s) farmacologicamente adicional(ais) podem ser realizadas facilmente pelo técnico versado com base no seu conhecimento especialista e dependendo do propósito do uso combinado e condições fisiológicas e/ou patofisiológicas alvejadas.

Em uma modalidade preferida, os compostos da invenção são empregados para o tratamento e/ou profilaxia das condições patofisiológicas e/ou fisiológicas acima mencionadas na forma de um medicamento, onde tal medicamento compreende pelo menos uma substância ativa farmacologicamente adicional.

Em outra modalidade preferida, os compostos da invenção são empregados para o tratamento e/ou profilaxia das condições patofisiológicas e/ou fisiológicas acima mencionadas na forma de um medicamento onde o medicamento é aplicado antes e/ou durante e/ou depois do tratamento com pelo menos um substância ativa farmacologicamente adicional.

Os "agentes terapêuticos adequados" supracitados incluem: "GHS, agentes antidiabéticos; agentes antiosteoporose; agentes antiobesidade; agentes antiinflamatórios; agentes antiansiedade; antidepressivos; agentes anti-hipertensivos; agentes antiplaquetários; agentes antitrombóticos e trombolíticos; glicosídeos cardíacos; agentes redutores de colesterol/lipídio; antagonistas do receptor mineralocorticóide; inibidores de fosfodiesterase; inibidores de proteína tirosina cinase; miméticos de tireóide (incluindo antagonistas do receptor de tireóide); agentes anabólicos; terapias de HIV ou AIDS; terapias úteis no tratamento da doença de Alzheimer e outros distúrbios cognitivos; terapias úteis no tratamento de distúrbios do sono; agentes antiproliferativos; agentes antitumor; agentes antiúlcera e de doença de refluxo gastroesofágico; agonistas do receptor de progestina ("PRA"); estrogênio; testosterona; um modulador do receptor de estrogênio seletivo; um modulador do receptor de androgênio seletivo; paratormônio; e/ou bisfosfonato", e preferivelmente, um "agente terapêutico adequado" é selecionado a partir do grupo que consiste destes agentes.

Exemplos de GHS adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem GHRP-6, GHRP-1 como descrito na Patente U.S. Nº 4.411.890; e publicações WO 89/07110 e WO 89/07111 e B-HT920 ou fator liberador do hormônio de crescimento e seus análogos ou hormônio de crescimento e seus análogos ou somatomedinas incluindo IGF-1 e IGF-2 como também GHS descritos em WO 01/96300.

Exemplos de agentes antidiabéticos adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem biguanidas (por exemplo, metformina), inibidores de glicosidase (por exemplo, acarbose), insulinas (incluindo, secretagogos de insulina ou sensibilizadores de insulina), meglitinidas (por exemplo, repaglinida), sulfoniluréis (por exemplo, glimepirida, gliburida e glipizida), combinações de biguanida/gliburida (por exemplo, glicovance), tiozolidinadionas (por exemplo, troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gama, agonistas duais de PPAR alfa/gama, inibidores de SGLT2, inibidores de proteína de ligação de ácido graxo (aP2) tais como aqueles descritos na patente US 6.548.529, peptídeo-1 glucagon-símile (GLP-1), e inibidores de dipeptidil peptidase IV (DP4).

Exemplos de agentes antiosteoporose adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem alendronato, risedronato, raloxifeno, calcitonina, agonistas do receptor de progestina não esteróide, agonistas de ligante de RANK, antagonistas do receptor de sensação de cálcio, inibidores de TRAP, moduladores do receptor de estrogênio seletivo (SERM), estrogênio e inibidores de AP-1.

Exemplos de agentes antiobesidade adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem os antagonistas do receptor endocanabinóide, por exemplo, antagonistas do receptor de CB1 tais como (1H-Pirazol-3-carboxamida, 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-N-1-piperidinil-, monoclóridrato; Número de Registro de CAS: 158681-13-1; SR-141716A; patente US 5.624.941), inibidores de aP2 tais como aqueles descritos na patente US 6.548.529, antagonistas de PPAR gama, agonistas de PPAR delta, e orlistato.

Exemplos de agentes anti-inflamatórios adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem prednisona, dexametasona, Enbrel, inibidores de ciclooxigenase (isto é, inibidores de COX-1 e/ou COX-2 tais como NSAIDs, aspirina, indometacina, ibuprofeno, piroxicam, Naproxeno, Celebrex, Vioxx), agonistas/antagonistas de CTLA4-Ig, antagonistas de ligante de CD40, antagonistas de integrina, antagonistas de integrina alfa4 beta7, inibidores de adesão celular, antagonistas de interferon gama, ICAM-1, antagonistas de fator de necrose de tumor (TNF) (por exemplo, infliximab, OR1384), inibidores de síntese de prostaglandina, budesonida, clofazimina, CNI-1493, antagonistas de CD4 (por exemplo, priliximab), inibidores de proteína cinase ativados por mitógeno de p38, inibidores de proteína tirosina cinase (PTK), inibidores de IKK, e terapias para o tratamento de síndrome de intestino irritável (por exemplo, abridores de zelmac e Maxi-K tais como aqueles descritos na Patente US Nº 6.184.231).

Exemplos de agentes anti-ansiedade adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem diazepam, lorazepam, buspirona, oxazepam, e pamoato de hidroxizina.

Exemplos de antidepressivos adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem citalopram, fluoxetina, nefazodona, sertralina e paroxetina.

Exemplos de agentes anti-hipertensivos adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores do canal de cálcio (tipo L e tipo T; por exemplo, diltiazem, verapamila, nifedipina, amlodipina e mibefradil), diuréticos (por exemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benztiiazida, tricrinafeno de ácido etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triantreneno, amilorida, espironolactona), inibidores de renina, inibidores de ACE (por exemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonista do receptor de AT-1 (por exemplo, losartan, irbesartan, valsartan), antagonistas do receptor de ET (por exemplo, sitaxsentan, atrsentan e compos-

tos descritos na Patente U.S. Nos. 5.612.359 e 6.043.265, o antagonista de ET/AlI Dual (por exemplo, compostos descritos em WO 00/01389), inibidores de endopeptidase neutra (NEP), inibidores de vasopepsidase (inibidores de NEP-ACE duais) (por exemplo, omapatrilat e gemopatrilat), e nitratos.

- 5 Exemplos de agentes antiplaquetários adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem bloqueadores de GPIIb/IIIa (por exemplo, abciximab, eptifibatida, tirofiban), antagonistas de P2112 (por exemplo, clopidogrel, ticlopidina, CS-747), antagonistas do receptor de tromboxano (por exemplo, ifetroban), aspirina e inibidores de PDE-III
10 (por exemplo, dipiridamol) com ou sem aspirina.

Exemplos de glicosídeos cardíacos adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem digitalis e ou-
abain.

- Exemplos de agentes redutores de colesterol/lipídio adequados
15 para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem inibidores de HMG-CoA reductase [por exemplo, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, sinvastatina, NK-104 (a.k.a. itavastatina, ou nisvastatina ou nisbastatina] e ZD-4522 (a.k.a. rosuvastatina, ou atavastatina ou visastatina)), inibidores de esqualeno sintetase, fibratos, sequestrantes ácido biliar,
20 inibidores de ACAT, inibidores de MTP, inibidores de lipooxygenase, inibidores de absorção de colesterol e inibidores de proteína de transferência de éster de colesterol (por exemplo, CP-529414).

- Exemplos de antagonistas do receptor mineralocorticóide adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção
25 incluem espironolactona e eplerinona.

Exemplos de inibidores de fosfodiesterase adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem inibidores de PDE III tal como cilostazol, e inibidores de PDE V tais como sildenafil.

- Exemplos de miméticos da tireóide adequados para uso em
30 combinação com os compostos da presente invenção incluem tirotropina, politireóide, KB-130015, e dronedarona.

Exemplos de agentes anabólicos adequados para uso em com-

binação com os compostos da presente invenção incluem testosterona e SARMs.

Exemplos de terapias de HIV ou AIDS adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem sulfato de indinavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, amprenavir, ritonavir, lopinavir, 5 combinações de ritonavir/lopinavir, lamivudina, zidovudina, combinações de lamivudina/zidovudina, zalcitabina, didanosina, estavudina e acetato de megestrol.

Exemplos de terapias adequadas para tratamento da doença de 10 Alzheimer e distúrbios cognitivos para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem donepezil, tacrina, revastigmina, 5HT6, inibidores de gama secretase, inibidores de beta secretase, bloqueadores do canal de SK, bloqueadores de Maxi-K, e bloqueadores de KCNQs.

Exemplos de terapias adequadas para tratamento de distúrbios 15 do sono para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem análogos de melatonina, antagonistas do receptor de melatonina, agonistas de ML1B, e antagonistas do receptor de GABA/NMDA.

Exemplos de agentes antiproliferativos adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem ciclosporina 20 A, taxol, FK 506, e adriamicina.

Exemplos de agentes antitumor adequados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem taxol, adriamicina, epotilonas, cisplatina e carboplatina.

Exemplos de um modulador do receptor de estrogênio seletivo 25 adequado para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem tamoxifeno e raloxifeno.

Exemplos de um modulador do receptor de androgênio seletivo adequado para uso em combinação com os compostos da presente invenção inclui tais descritos em Edwards, J. P. e outros, Bio. Med. Chem. Let, 9, 30 1003-1008 (1999) e Hamann, L. G. e outros, J. Med. Chem., 12, 210-212 (1999).

Exemplos de um bisfosfonato adequado para uso em combina-

ção com os compostos da presente invenção incluem MK-217 (alendronato).

Os outros agentes terapêuticos anteriores, quando empregados em combinação com os compostos da presente invenção, podem ser empregados, por exemplo, nessas quantidades indicadas na Physicians' Desk Reference (PDR) ou como de outra maneira determinado por alguém versado na técnica.

Em uma modalidade preferida, os compostos da invenção são empregados para o tratamento e/ou profilaxia de condições patofisiológicas e/ou fisiológicas acima mencionadas na forma de um medicamento, onde tal medicamento compreende como substância ativa farmacologicamente adicional um antagonista do receptor endocanabinóide, preferivelmente um antagonista do receptor CB1, preferivelmente rimonabant (1H-Pirazol-3-carboxamida, 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-N-1-piperidinil-, monoclóridrato; Número de Registro de CAS: 158681-13-1; SR-141716A; patente US 5.624.941) e como composto da invenção um antagonista de GHS-R.

Em outra modalidade preferida, os compostos da invenção são empregados para o tratamento e/ou profilaxia das condições patofisiológicas e/ou fisiológicas acima mencionadas na forma de um medicamento, onde o medicamento é aplicado antes e/ou durante e/ou depois do tratamento com pelo menos um substância ativa farmacologicamente adicional onde tal substância ativa farmacologicamente adicional é o antagonista do receptor endocanabinóide, preferivelmente um antagonista do receptor CB1, preferivelmente rimonabant (1H-Pirazol-3-carboxamida, 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-N-1-piperidinil-, monoclóridrato; Número de Registro de CAS: 158681-13-1; SR-141716A; patente US 5.624.941) e o composto da invenção é um antagonista de GHS-R.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados de uma maneira conhecida. A rotina de administração pode desse modo ser qualquer rotina que eficazmente transporta o composto ativo ao sítio apropriado ou desejado, por exemplo, oralmente ou não oralmente, em particular topicamente, transdérmicamente, pulmonar, retalmente, intravaginalmente,

nasalmente ou parenteral ou por implante. Administração oral é preferida.

Os compostos da invenção são convertidos em uma forma que pode ser administrada e são misturados onde apropriado com diluentes ou veículos farmaceuticamente aceitáveis. Excipientes ou veículos adequados são descritos, por exemplo, em Ullman's Encyclopedia of Technical Chemistry, Vol. 4, (1953), 1-39; Journal of Pharmaceutical Science, Vol. 52 (1963), 918 e seq.; H. v. Czetsch-Lindenwald, "Hilfsstoffe für Pharmazie e angrenzende Gebiete"; Pharm. Ind. 2, 1961, 72 e seq.; Dr. H.P. Fiedler, „Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik e angrenzende Gebiete“, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg, 1971.

Administração oral pode ocorrer, por exemplo, em forma sólida como comprimido, cápsula, cápsula de gel, comprimido revestido, granulação ou pó, mas também na forma de uma solução bebível. Os compostos da invenção podem para administração oral ser combinados com veículos e excipientes conhecidos e normalmente empregados, fisiologicamente tolerados tais como, por exemplo, goma arábica, talco, goma, açúcares tais como, por exemplo, manitol, metilcelulose, lactose, gelatina, agentes tensoativos, estearato de magnésio, ciclodextrinas, veículos aquoso ou não aquosos, diluentes, dispersantes, emulsificadores, lubrificantes, conservantes e aromatizantes (por exemplo, óleos essenciais). Os compostos da invenção Podem da mesma forma ser dispersados em um microparticulado, por exemplo, nanoparticulado, composição.

Administração não oral pode ocorrer, por exemplo, por injeção intravenosa, subcutânea, intramuscular de soluções oleosas ou aquosas estéreis, suspensões ou emulsões, por meio de implantes ou por ungüentos, cremes ou supositórios. Administração como forma de liberação prolongada é da mesma forma possível onde apropriado. Implantes podem compreender materiais inertes, por exemplo, polímeros biodegradáveis ou silicones sintéticos tal como, por example, borracha de silicone. Administração intravaginal é por exemplo possível por meio de anéis vaginais. Administração intra-uterina é por exemplo possível por meio de diafragmas ou outros dispositivos intra-uterinos adequados. Administração transdérmica é fornecida adi-

cionalmente, em particular, por meio de uma formulação adequado para este propósito e/ou meios adequados tal como, por exemplo, emplastos.

5 A dosagem pode variar dentro de uma ampla faixa que depende do tipo e/ou gravidade da condição patofisiológica e/ou fisiológica, do modo de administração, da idade, gênero, peso corporal e sensibilidade do indivíduo a ser tratado. Está dentro da capacidade do trabalhador versado determinar uma "quantidade farmacologicamente eficaz" de um composto da invenção e/ou substância ativa farmacologicamente adicional. A administração pode ocorrer em uma única dose ou uma pluralidade de dosagens separadas.

10 Uma dose unitária adequada é, por exemplo, de 0,001 mg a 100 mg do ingrediente ativo, isto é, pelo menos um composto da invenção e, onde apropriado, pelo menos uma substância ativa farmacologicamente adicional, por kg do peso corporal de um paciente.

15 Em outro aspecto, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade farmacologicamente ativa de pelo menos um composto de triazol selecionada a partir do grupo que consiste em:

Composto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17,
20 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,
25 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 124, 125, 126, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189 e/ou com-
30 posto 190.

Em um outro aspecto, uma tal composição farmacêutica pode adicionalmente compreender pelo menos um excipiente e/ou veículo farma-

ceuticamente aceitável e/ou pode compreender pelo menos uma outra substância farmacologicamente ativa.

Em uma modalidade preferida, tal substância farmacologicamente ativa adicional é um antagonista do receptor endocanabinóide, preferivelmente um antagonista do receptor CB1, mais preferivelmente rimonabant [1H-Pirazol-3-carboxamida, 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-N-1-piperidinil-, monoclóridrato].

Relativo às composições farmacêuticas da invenção, pelo menos um dos compostos de triazol como listado acima está presente em uma quantidade farmacologicamente eficaz, preferivelmente em uma dose única, por exemplo, a dose única acima mencionada, especificamente e preferivelmente em uma forma de administração que torna a administração oral possível. Além disso, a referência pode ser feita àquela já referida com relação aos possíveis usos e administrações dos compostos da invenção.

15 Esquemas de sínteses gerais

Os compostos da presente invenção podem ser preparados de acordo com os seguintes esquemas sintéticos gerais, bem como procedimentos de literatura publicada relevantes que são conhecidos por alguém versado na técnica (por exemplo WO 00/54729 e referências aqui citadas).

20 Reagentes e procedimentos exemplares para estas reações aparecem em seguida e nos exemplos de preparação. A menos que de outra maneira especificado, os vários substituintes (os radicais) dos compostos têm os significados como definido para a fórmula (I) aqui.

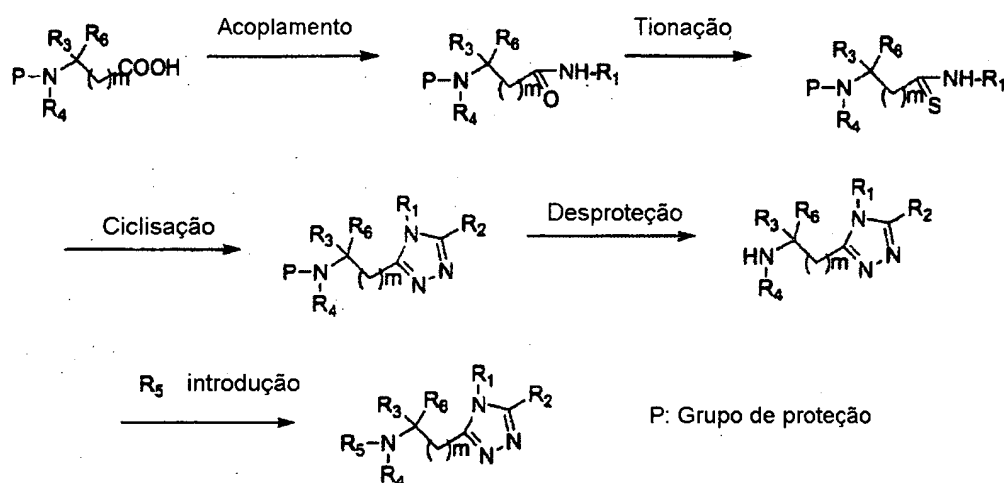
A formação de ligação de amida (acoplamento de peptídeo) é administrada sob procedimentos de acoplamento de peptídeo padrão conhecidos na técnica anterior. De modo mais eficiente, a reação é administrada em um solvente tal como diclorometano (DCM) em temperatura ambiente empregando-se benzotriazol-1-il-oxitris(dimetilamino)fosfônio-hexafluorofosfato (BOP) (Castro B e outros, Tetrahedron Lett. 1975, 14:1219-1222) e uma base, por exemplo N-metil-morfolina ou diisopropiletilamina.

A tionação da amida formada foi realizada empregando-se reagente de Lawesson (Pons JF e outros, Tetrahedron Lett. 2000, 41: 4965-

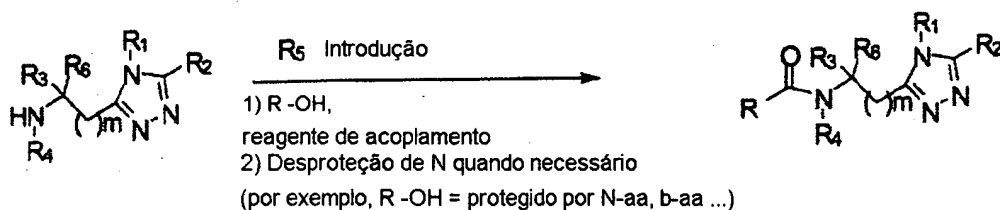
4968).

Ciclição: a tiomida obtida foi em seguida submetida às condições informadas por Hitotsuyanagi e outros (Hitotsuyanagi Y. e outros, J. Org. Chem. 2002, 67: 3266-3271) que foram ligeiramente modificadas (5 eq. de hidrazida e 1,1 eq. de acetato de mercúrio (II) em acetonitrilo). A ciclição em triazóis geralmente foi obtida dentro de três horas. Quando a hidrazida não estava comercialmente disponível, foi preparada por métodos conhecidos a partir de seus precursores de éster de metila ou ácido.

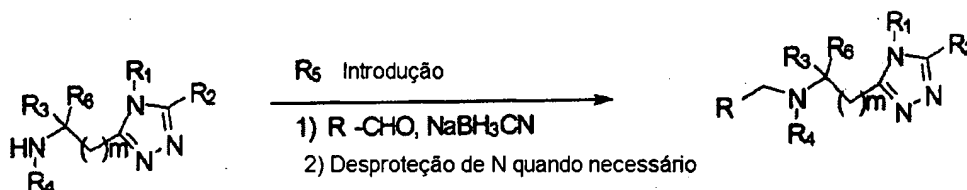
A desproteção do grupo terc-butiloxicarbonila (Boc) foi realizada em temperatura ambiente em meio ácido como normalmente descrito.



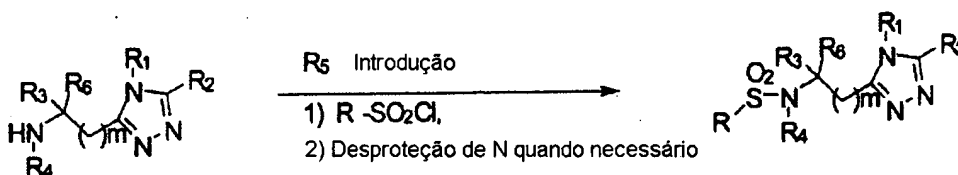
Para R5 = -CO-alquila, -CO-cicloalquila, -CO-cicloalquilalquila, -CO-arila, -CO-arilalquila, -CO-heteroarila, -CO-heteroarilalquila, -CO-heterociclila, -CO-heterocicilalquila, -CO-C*(R9R10)-NH₂, -CO-CH₂-C*(R9R10)-NH₂, -CO-C*(R9R10)-CH₂-NH₂ (R):



Para R5 = alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, heterociclila, heterocicilalquila (R):



Para alquil-SO₂-, aril-SO₂-, arilalquil-SO₂- (R = alquila, arila, arilalquila):



Os compostos da invenção, especialmente composto 1 a 190 foram nomeado a partir da fórmula tirada empregando-se o software Chem Draw Ultra 8 (CambridgeSoft Corporation, Cambridge, USA).

Descrição breve dos desenhos

Figuras 1 - 13 mostra os gráficos de competição medidos do ensaio de ligação de ligante de receptor de GHS-R 1a com ¹²⁵I-His⁹-grelina e compostos selecionados 9, 31, 39, 45, 50, 62, 64, 71, 73, 74, 79, 81 e 90 como descrito em II) da seção de exemplo.

Figuras 14 - 40 mostram os gráficos de dose-resposta calculados do ensaio de liberação de Cálcio intracelular *in vitro* com células de CHO transfectadas de GHS-R 1a humanas dos compostos selecionados 1, 9, 12, 20, 22, 31, 39, 41, 42, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 55, 62, 64, 67, 71, 73, 74, 79, 81, 90 e grelina como descrito em III) da seção de exemplo bem como valores de EC₅₀ e KI para agonistas de receptor de GHS e valores de IC₅₀ e Kb para antagonista de receptor de GHSs.

Figuras 41 - 46 mostra os efeitos de compostos selecionados 9, 38, 50, 64, 74, 81 na curva de inibição de lipólise induzida por isoprerenol de grelina não acilada (UAG) em adipócitos primários de ratos sob obesidade induzida por dieta como descrito em VIII) da seção de exemplo.

Os conteúdos de todas as referências e patentes citaram são pelo presente incorporados por referência. A invenção é explicada em mais detalhes por meio dos seguintes exemplos sem, entretanto, estar restrito a

isto.

Exemplos

l) Síntese de compostos da invenção

Exemplo 1:

- 5 (R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 1)

O Composto 1 foi obtido a partir de Boc-(D)-Trp (10 mmols), (2,4-dimetoxifenil)-metanamina, 3-(1H-indol-3-il)propanoidrazida e ácido Boc-2-amino-2-metilpropanóico de acordo com os esquemas sintéticos gerais com um rendimento total após a purificação por HPLC de 35%.

¹H RMN (400 MHz, 26,8°C (300°K), DMSO-d⁶):

δ 1,32 (3H, s, CH₃ Aib), 1,36 (3H, s, CH₃ Aib), 2,93 (2H, m, CH₂-CH₂-indol), 2,97 (2H, m, CH₂-CH₂-indol), 3,31 (1H, dd, J = 14,5, J = 6,1, 1H CH₂ βTrp), 3,38 (1H, dd, J = 14,5, J = 9,1, 1H CH₂ βTrp), 3,66 (3H, s, *o*-OCH₃), 3,72 (3H, s, *p*-OCH₃), 4,93 (1H, d, J = 16,9, 1H CH₂ *o,p*-dimetoxibenzila), 5,10 (1H, d, J = 16,9, 1H CH₂ *o,p*-dimetoxibenzila), 5,23 (1H, m, C α H Trp), 6,31 (1H, dd, J = 8,5, J = 1,7, H₅ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,45 (1H, d, J = 8,5, H₆ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,59 (1H, d, J = 1,7, H₃ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,88 (1H, t, J = 7,5, H₅ Trp), 6,94 (1H, t, J = 7,5, H₅ indol), 7,04 (1H, t, H₆ Trp), 7,06 (1H, t, H₆ indol), 7,08 (1H, s, H₂ indol), 7,11 (1H, s, H₂ Trp), 7,18 (1H, d, J = 7,9, H₄ Trp), 7,33 (3H, H₄, H₇ indol, H₇ Trp), 8,05 (2H, s, NH₂ Aib), 8,95 (1H, d, J = 7,9, NH Trp), 10,80 (1H, s, NH indol), 10,82 (1H, s, NH indol Trp).

¹³C RMN (400 MHz, DMSO-d⁶):

δ 22,4 (CH₂-CH₂ indol), 23,2 (CH₃ Aib), 23,3 (CH₃ Aib), 25,4 (CH₂-CH₂ indol), 28,7 (Cβ Trp), 41,3 (CH₂- *o,p*-dimetoxibenzila), 45,3 (Cα Trp), 55,2 (*p*-OCH₃), 55,4 (*o*-OCH₃), 56,3 (Cq Aib), 98,6 (C₃ *o,p*-dimetoxibenzila), 104,7 (C₅ *o,p*-dimetoxibenzila), 109,5 (C₃ Trp), 111,3 (C₇ Trp, C₇ indol), 112,9 (C₃ indol), 115,2 (C₁ *o,p*-dimetoxibenzila), 117,8 (C₄ indol), 117,9 (C₄ Trp), 118,2 (C₅ Trp, C₅ indol), 120,9 (C₆ Trp, C₆ indol), 122,4 (C₂ indol), 124,3 (C₂ Trp), 126,8 (C₉ Indol), 126,9 (C₉ Trp), 127,5 (C₆ *o,p*-dimetoxibenzila), 136,0 (C₈ Trp), 136,2 (C₈ indol), 154,6 (2Cq triazol), 157,3

(C₂ *o,p*-dimetoxibenzila), 160,4 (C₄ *o,p*-dimetoxibenzila), 171,3 (CO Aib).

ESI-EM: encontrado: *m/z* 606,3 [M+H]⁺ / calculado: 604,3 g/mol

Exemplo 2:

(*R*)-*N*-(1-(5-benzil-4-(naftalen-1-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 4)

Composto 4 foi obtido a partir de Boc-(D)-Trp (10 mmols), naftalen-1-il-metanamina, 2-fenilacetoidrazida e ácido Boc-2-amino-2-metilpropanóico de acordo com os esquemas sintéticos gerais com um rendimento total após a purificação por HPLC de 42%.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,18 (3H, s, CH₃ Aib), 1,24 (3H, s, CH₃ Aib), 3,17 (1H, dd, J = 14 Hz e 5 Hz, CH₂ βTrp), 3,36 (1H, dd, J = 14 e 9 Hz, CH₂ βTrp), 4,05 (2H, m, CH₂-benzila), 4,90 (1H, m, CH βTrp), 5,65 (1H, d, J = 18 Hz, CH₂-naftila), 5,81 (1H, d, J = 18 Hz, CH₂-naftila), 6,12 (1H, d, J_o = 7 Hz, H₂ naftila), 6,38 (1H, t, J_o = 7 Hz, H₅ Trp), 6,47 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₄ Trp), 6,85 (1H, t, J_o = 8 Hz, H₆ Trp), 7,03 (1H, d, J_m = 2 Hz, H₂ Trp), 7,05-7,12 (5H, m, CHar benzila), 7,15 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₇ Trp), 7,19 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₃ naftila), 7,58 (2H, m, H₆ e H₇ naftila), 7,81 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₄ naftila), 7,89 - 8,01 (5H, m, NH₂ Aib, H₅ e H₈ naftila), 8,92 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,73 (1H, s, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,5 (CH₃ Aib), 23,6 (CH₃ Aib), 29,2 (CH₂ βTrp), 30,5 (CH₂-benzila), 44,0 (CH₂-naftila), 45,6 (CH βTrp), 56,6 (Cq Aib), 109,7 (C₃ Trp), 111,7 (C₇ Trp), 117,9 (C₄ Trp), 118,4 (C₅ Trp), 121,1 (C₆ Trp), 122,1 (C₂ naftila), 122,8 (C₈ naftila), 124,9 (C₂ Trp), 125,7 (C₃ naftila), 126,7 (C₆ naftila), 126,9 (C₉ Trp), 127,0 (C₇ naftila), 128,2 (C₄ benzila), 128,7-129,1 (C₂, C₃, C₅ e C₆ benzila, C₄ e C₅ naftila), 129,9 (C₉ naftila), 131,5 (C₁ naftila), 133,5 (C₁₀ naftila), 136,2 (C₁ benzila), 136,4 (C₈ Trp), 154,2 (Cq triazol), 155,7 (Cq triazol), 171,9 (CO Aib).

ESI-EM: encontrado: *m/z* 543,4 [M+H]⁺ / calculado: 542,2 g/mol

Exemplo 3:

(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(naftalen-1-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 5)

Composto 5 foi obtido a partir de Boc-(D)-Trp (10 mmols), naftalen-1-il-metanamina, 3-(1H-indol-3-il)propanoidrazida e ácido Boc-2-amino-2-metilpropanóico de acordo com os esquemas sintéticos gerais com um rendimento total após a purificação por HPLC de 33%.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,25 (3H, s, CH₃ Aib), 1,28 (3H, s, CH₃ Aib), 2,93 (2H, m, CH₂-CH₂-indol), 3,01 (2H, m, CH₂-CH₂-indol), 3,30 (1H, dd, $^3J = 14,3$ e 5,8 Hz, CH₂ β Trp), 3,40 (1H, dd, $^3J = 14,3$ e 8,8 Hz, CH₂ β Trp), 5,03 (1H, m, CH β Trp), 5,62 (1H, d, $J = 18,0$ Hz, CH₂-naftila), 5,76 (1H, $J = 18,0$ Hz, CH₂-naftila), 3,36 (1H, d, $J_o = 7,2$ Hz, H₂ naftila), 6,51 (1H, t, $J_o = 7,4$ Hz, H₅ Trp), 6,72 (1H, d, $J_o = 7,9$ Hz, H₄ Trp), 6,76 (1H, t, $J_o = 7,5$ Hz, H₅ indol), 6,92 (1H, t, $J_o = 7,5$ Hz, H₆ Trp), 7,0 (1H, t, $J_o = 7,5$ Hz, H₆ indol), 7,02 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H₂ indol), 7,09 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H₂ Trp), 7,13 (1H, d, $J_o = 7,9$ Hz, H₄ indol), 7,26 (1H, $J_o = 7,9$ Hz, H₇ Trp), 7,27 (1H, t, $J_o = 8,2$ Hz, H₃ naftila), 7,29 (1H, d, H₇ indol), 7,58-7,64 (2, m, H₆ e H₇ naftila), 7,88 (1H, d, $J_o = 8,2$ Hz, H₄ naftila), 7,93 (1H, d, $J_o = 7,9$ Hz, H₈ naftila), 7,98 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,03 (1H, d, $J_o = 8,2$ Hz, H₅ naftila), 8,96 (1H, d, $J_o = 7,9$ Hz, NH Trp), 10,75 (1H, brs, NH indol), 10,77 (1H, brs, NH indol Trp).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 22,6 (CH₂-CH₂-indol), 23,1 (CH₃ Aib), 23,2 (CH₃ Aib), 25,3 (CH₂-CH₂-indol), 28,8 (CH₂ β Trp), 43,3 (CH₂-naftila), 45,3 (CH α Trp), 56,2 (C α Aib), 109,4 (C₃ Trp), 111,2 (C₇ indol e C₇ Trp), 112,9 (C₃ indol), 117,5 (C₄ Trp), 117,8 (C₄ indol), 118,0 (C₅ Trp), 118,1 (C₅ indol), 120,7 (C₆ Trp), 120,8 (C₆ indol), 121,6 (C₂ naftila), 122,5 (C₂ indol e C₈ naftila), 124,4 (C₂ Trp), 125,4 (C₃ naftila), 126,3 (C₆ naftila), 126,6 (C₉ indol, C₉ Trp e C₇ naftila), 127,9 (C₄ naftila), 128,6 (C₅ naftila), 129,5 (C₉ naftila), 131,4 (C₁ naftila), 133,1 (C₁₀ naftila), 135,9 (C₈ Trp), 136,1 (C₈ indol), 154,7 (2 C α triazol), 171,4 (CO Aib).

ESI-EM: encontrado: m/z 596,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ / calculado: 595,3 g/mol

Exemplo 4:

(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(3-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 6)

Composto 6 foi obtido a partir de Boc-(D)-Trp (10 mmols), (3-metoxifenil)-metanamina, 3-(1H-indol-3-il)propanoidrazida e ácido Boc-2-amino-2-metilpropanóico de acordo com os esquemas sintéticos gerais com um rendimento total após a purificação por HPLC de 25%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d⁶):

δ (ppm) 1,28 (3H, s, CH₃ Aib), 1,30 (3H, s, CH₃ Aib), 2,92 (2H, m, CH₂-CH₂-indol), 2,98 (2H, m, CH₂-CH₂-indol), 3,33 (1H, dd, J = 14,5, J = 6,2, 1H CH₂ βTrp), 3,40 (1H, dd, J = 14,5, J = 8,8, 1H CH₂ βTrp), 3,66 (3H, s, OCH₃), 5,09 (2H, m, CH₂ m-metoxibenzila), 5,22 (1H, m, C α H Trp), 6,38 (1H, d, J = 7,5, H₆ m-metoxibenzila), 6,59 (1H, s, H₂ m-metoxibenzila), 6,86 (1H, t, H₅ Trp), 6,87 (1H, d, H₄ m-metoxibenzila), 6,92 (1H, t, J = 7,5, H₅ indol), 7,03 (1H, t, J = 7,9, H₆ Trp), 7,05 (1H, t, H₆ indol), 7,07 (1H, s, H₂ indol), 7,11 (1H, s, H₂ Trp), 7,18 (1H, t, H₅ m-metoxibenzila), 7,19 (1H, d, H₄ Trp), 7,31 (1H, H₄ indol), 7,32 (2H, H₇ Trp, H₇ indol), 8,00 (2H, s, NH₂ Aib), 8,96 (1H, d, J = 8,1, NH Trp), 10,78 (1H, s, NH indol), 10,80 (1H, s, NH indol Trp).

¹³C RMN (400 MHz, DMSO-d⁶):

δ(ppm) 22,4 (CH₂-CH₂ indol), 23,1 (CH₃ Aib), 23,3 (CH₃ Aib), 25,4 (CH₂-CH₂ indol), 28,7 (Cβ Trp), 45,3 CH₂ m-metoxibenzila), 45,4 (Cα Trp), 55,0 (OCH₃), 56,3 (Cq Aib), 109,5 (C₃ Trp), 111,3 (C₇ Trp, C₇ indol), 112,0 (C₂ m-metoxibenzila), 113,0 (C₄ m-metoxibenzila, C₃ indol), 117,8 (C₄ Trp, C₆ m-metoxibenzila), 118,0 (C₄ indol), 118,2 (C₅ indol), 118,3 (C₅ Trp), 120,8 (C₆ indol), 120,9 (C₆ Trp), 122,4 (C₂ indol), 124,3 (C₂ Trp), 126,7 (C₉ indol), 126,9 (C₉ Trp), 130,0 (C₅ m-metoxibenzila), 136,0 (C₈ indol), 136,1 (C₈ Trp), 137,2 (C₁ m-metoxibenzila), 154,3 (2Cq triazol), 159,6 (C₃ m-metoxibenzila), 171,4 (CO Aib).

ESI-EM: encontrado: m/z 576,6 [M+H]⁺ / calculado: 575,3 g/mol

30 Exemplo 5:

(R)-N-(1-(4-(3-metoxibenzil)-5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 7)

Composto 7 foi obtido a partir de Boc-(D)-Trp (10 mmols), (3-metoxifenil)-metanamina, 2-fenilacetoidrazida e ácido Boc-2-amino-2-metilpropanóico de acordo com os esquemas sintéticos gerais com um rendimento total após a purificação por HPLC de 30%.

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) 1,25 (3H, s, CH_3 Aib), 1,29 (3H, s, CH_3 Aib), 3,24 (1H, dd, $J = 14,3$, $J = 5,8$, 1H CH_2 β Trp), 3,38 (1H, dd, $J = 14,3$, $J = 9,1$, 1H CH_2 β Trp), 3,61 (3H, s, $m\text{-OCH}_3$), 4,04 (2H, m, CH_2 benzila), 5,07 (1H, d, $J = 17,4$, 1H CH_2 m -metoxibenzila), 5,13 (1H, d, $J = 17,4$, 1H CH_2 m -metoxibenzila), 5,14 (1H, m, C α H Trp), 6,32 (1H, d, $J = 7,8$, H_6 m -metoxibenzila), 6,40 (1H, m, H_2 m -metoxibenzila), 6,82 (1H, t, H_5 Trp), 6,83 (1H, d, $J = 7,8$, H_4 m -metoxibenzila), 7,01 (1H, t, $J = 8,2$, H_6 Trp), 7,04 (1H, d, $J = 8,2$, H_4 Trp), 7,06 (1H, d, $J = 2,0$, H_2 Trp), 7,12 (2H, m, H_2 , H_6 Benzila), 7,13 (1H, t, $J = 7,9$, H_5 m -metoxibenzila), 7,20 (1H, m, H_4 benzila), 7,24 (2H, m, H_3 , H_5 benzila), 7,29 (1H, d, $J = 8,2$, H_7 Trp), 7,99 (2H, s, NH_2 Aib), 8,92 (1H, d, $J = 8,2$, NH Trp), 10,77 (1H, s, NH indol Trp).

^{13}C RMN (400 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) 23,0 (CH_3 Aib), 23,3 (CH_3 Aib), 28,6 (C β Trp), 30,1 (CH_2 benzila), 45,2 (C α Trp), 45,6 (CH_2 m -metoxibenzila), 54,9 ($m\text{-OCH}_3$), 56,2 (C γ Aib), 109,4 (C $_3$ Trp), 111,2 (C $_7$ Trp), 111,7 (C $_2$ m -metoxibenzila), 113,1 (C $_4$ m -metoxibenzila), 117,9 (C $_4$ Trp, C $_6$ m -metoxibenzila), 118,2 (C $_5$ Trp), 120,8 (C $_6$ Trp), 124,3 (C $_2$ Trp), 126,6 (C $_4$ benzila), 126,8 (C $_9$ Trp), 128,3 (C $_3$, C $_5$ benzila), 128,4 (C $_2$, C $_6$ benzila), 129,9 (C $_5$ m -metoxibenzila), 135,9 (C $_1$ benzila, C $_8$ Trp), 137,0 (C $_1$ m -metoxibenzila), 153,5 (C γ triazol), 154,8 (C γ triazol), 159,5 (C $_3$ m -metoxibenzila), 171,3 (CO Aib).

ESI-EM: encontrado: m/z 523,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ / calculado: 522,3 g/mol

Exemplo 6:

(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 8)

30 Composto 8 foi obtido a partir de Boc-(D)-Trp (10 mmols), fenil-metanamina, 3-(1H-indol-3-il)propanoidrazida e ácido Boc-2-amino-2-metilpropanóico de acordo com os esquemas sintéticos gerais com um ren-

dimento total após a purificação por HPLC de 45%.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) 1,29 (3H, s, CH_3 Aib), 1,30 (3H, s, CH_3 Aib), 2,88 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 2,97 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 3,37 (2H, m, CH_2 β Trp),
 5 5,11 (2H, s, CH_2 benzila), 5,21 (1H, m, C α H Trp), 6,86 (1H, t, $J = 7,4$, H_5 Trp), 6,88 (2H, H_2 , H_6 benzila), 6,92 (1H, t, $J = 7,6$, H_5 indol), 7,03 (1H, t, $J = 7,6$, H_6 Trp), 7,05 (2H, H_6 indol, H_2 indol), 7,09 (1H, d, $J = 1,8$, H_2 Trp), 7,17 (1H, d, $J = 7,9$, H_4 Trp), 7,26 (2H, H_3 , H_5 benzila), 7,27 (1H, H_4 benzila), 7,30 (1H, H_4 indol), 7,32 (2H, H_7 Trp, H_7 indol), 8,03 (2H, brs, NH_2 Aib), 8,95 (1H,
 10 d, $J = 8,1$, NH Trp), 10,77 (1H, s, NH indol), 10,81 (1H, s, NH indol Trp).

^{13}C RMN (400 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) 22,4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{indol}$), 23,1 (CH_3 Aib), 23,3 (CH_3 Aib), 25,4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$ indol), 28,7 (C β Trp), 45,3 (C α Trp, $\text{CH}_2\text{-benzila}$), 56,3 (Cq Aib),
 109,5 (C $_3$ Trp), 111,3 (C $_7$ Trp, C $_7$ indol), 113,0 (C $_3$ indol), 117,8 (C $_4$ Trp),
 15 118,0 (C $_4$ indol), 118,2 (C $_5$ indol), 118,3 (C $_5$ Trp), 120,9 (C $_6$ Trp, C $_6$ indol), 122,4 (C $_2$ indol), 124,3 (C $_2$ Trp), 125,9 (C $_2$, C $_6$ benzila), 126,7 (C $_9$ Indol), 126,9 (C $_9$ Trp), 127,6 (C $_4$ benzila), 128,8 (C $_3$, C $_5$ benzila), 135,7 (C $_1$ benzila), 136,0 (C $_8$ Trp), 136,1 (C $_8$ indol), 154,3 (Cq triazol), 154,5 (Cq triazol), 171,4 (CO Aib).

20 ESI-EM: encontrado: m/z 546,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ / calculado: 545,3 g/mol

Exemplo 7:

(R)-N-(1-(5-(3-(1H-indol-3-il)propil)-4-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 9)

25 Composto 9 foi obtido a partir de Boc-(D)-Trp (10 mmols), fenilmetanamina, 4-(1H-indol-3-il)butanoidrazida e ácido Boc-2-amino-2-metilpropanóico de acordo com os esquemas sintéticos gerais com um rendimento total após a purificação por HPLC de 38%.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) 1,29 (3H, s, CH_3 Aib), 1,31 (3H, s, CH_3 Aib), 1,90 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 2,61 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 2,69 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 3,37 (2H, m, CH_2 β Trp), 5,09 (2H, s, CH_2 benzila), 5,20 (1H, m, C α H Trp), 6,85 (3H, m, H_2 , H_6 benzila, H_5 Trp), 6,94 (1H, t, $J = 7,5$, H_5

indol), 7,01 (1H, s, H₂ indol), 7,02 (1H, t, J = 7,8, H₆ Trp), 7,05 (1H, t, J = 8, H₆ indol), 7,08 (1H, d, J = 2,0, H₂ Trp), 7,14 (1H, d, J = 8,0, H₄ Trp), 7,25 (3H, m, H₃, H₄, H₅ benzila), 7,31 (1H, d, J = 8,0, H₇ Trp), 7,32 (1H, d, J = 8,0, H₇ indol), 7,42 (1H, d, J = 7,8, H₄ indol), 8,03 (2H, s, NH₂ Aib), 8,95 (1H, d, J = 8,1, NH Trp), 10,73 (1H, s, NH indol), 10,80 (1H, d, J = 2,0, NH indol Trp).

¹³C RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ(ppm) 23,1 (CH₃ Aib), 23,3 (CH₃ Aib), 23,8 (CH₂-CH₂-CH₂-indol), 24,1 (CH₂-CH₂-CH₂-indol), 27,2 (CH₂-CH₂-CH₂-indol), 28,7 (C^α Trp), 45,4 (C^α Trp), 45,5 (CH₂ benzila), 56,3 (C_q Aib), 109,4 (C₃ Trp), 111,3 (C₇ Trp, C₇ indol), 113,6 (C₃ indol), 117,8 (C₄ Trp), 118,0 (C₅ indol), 118,2 (C₄ indol), 118,3 (C₅ Trp), 120,8 (C₆ indol, C₆ Trp), 122,2 (C₂ indol), 124,3 (C₂ Trp), 125,9 (C₂, C₆ benzila), 126,8 (C₉ Trp), 127,0 (C₉ indol), 127,7 (C₄ benzila), 128,7 (C₃, C₅ benzila), 135,5 (C₁ benzila), 136,0 (C₈ Trp), 136,2 (C₈ indol), 154,3 (C_q triazol), 154,7 (C_q triazol), 171,4 (CO Aib).

ESI-EM: encontrado: m/z 560,4 [M+H]⁺ / calculado: 559,3 g/mol

Exemplo 8:

(R)-N-(1-(5-(3-(1H-indol-3-il)propil)-4-(3-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 10)

Composto 10 foi obtido a partir de Boc-(D)-Trp (10 mmols), (3-metoxifenil)-metanamina, 4-(1H-indol-3-il)butanoidrazida e ácido Boc-2-amino-2-metilpropanóico de acordo com os esquemas sintéticos gerais com um rendimento total após a purificação por HPLC de 25%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 1,27 (3H, s, CH₃ Aib), 1,30 (3H, s, CH₃ Aib), 1,92 (2H, m, CH₂-CH₂-CH₂-indol), 2,62 (2H, m, CH₂-CH₂-CH₂-indol), 2,68 (2H, m, CH₂-CH₂-CH₂-indol), 3,24 (1H, dd, J = 14,5, J = 5,8, 1H CH₂ βTrp), 3,39 (1H, dd, J = 14,5, J = 9,0, 1H CH₂ βTrp), 3,66 (3H, s, m-OCH₃), 5,07 (2H, s, CH₂ m-metoxibenzila), 5,18 (1H, m, C 9 H Trp), 6,35 (1H, d, J = 7,5, H₆ m-metoxibenzila), 6,54 (1H, bs, H₂ m-metoxibenzila), 6,84 (1H, t, J = 7,5, H₅ Trp), 6,87 (1H, dd, J = 8,0, J = 2,1, H₄ m-metoxibenzila), 6,94 (1H, t, J = 7,3, H₅ indol), 7,02 (1H, t, H₆ Trp), 7,02 (1H, s, H₂ indol), 7,05 (1H, t, J = 7,8, H₆ indol), 7,08 (1H, d, J = 2,1, H₂ Trp), 7,13 (1H, d, J = 8,1, H₄ Trp), 7,17 (1H, t,

$J = 8,1$, H_5 *m*-metoxibenzila), 7,30 (1H, d, H_7 Trp), 7,32 (1H, d, $J = 8$, H_7 indol), 7,42 (1H, d, $J = 7,6$, H_4 indol), 7,98 (2H, s, NH_2 Aib), 8,93 (1H, d, $J = 8,2$, NH Trp), 10,71 (1H, s, NH indol), 10,77 (1H, s, NH indol Trp).

^{13}C RMN (400 MHz, DMSO- d_6):

5 δ (ppm) 23,1 (CH_3 Aib), 23,3 (CH_3 Aib), 23,9 ($CH_2-CH_2-CH_2$ -indol), 24,3 ($CH_2-CH_2-CH_2$ -indol), 27,4 ($CH_2-CH_2-CH_2$ indol), 28,8 ($C\equiv$ Trp), 45,2 (CH_2 - *m*-metoxibenzil), 45,4 ($C\equiv$ Trp), 55,1 (*m*- OCH_3), 56,3 (Cq Aib), 109,5 (C_3 Trp), 111,3 (C_7 Trp, C_7 indol), 111,8 (C_2 *m*-metoxibenzila), 113,0 (C_4 *m*-metoxibenzila), 113,8 (C_3 indol), 117,8 (C_6 *m*-metoxibenzila), 117,9 (C_4 Trp), 118,1 (C_5 indol), 118,2 (C_5 Trp, C_4 indol), 120,8 (C_6 Trp), 120,9 (C_6 indol), 122,2 (C_2 indol), 124,3 (C_2 Trp), 126,8 (C_9 Trp), 127,0 (C_9 Indol), 130,0 (C_5 *m*-metoxibenzila), 136,0 (C_8 Trp), 136,2 (C_8 indol), 137,4 (C_1 *m*-metoxibenzila), 154,3 (Cq triazol), 154,6 (Cq triazol), 159,7 (C_3 *m*-metoxibenzila), 171,4 (CO Aib).

10

15 ESI-EM: encontrado: m/z 590,3 $[M+H]^+$ / calculado: 589,3 g/mol

Exemplo 9:

(*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-(naftalen-1-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 11)

O Composto 11 foi obtido a partir de Boc-(*D*)-Trp (10 mmols),
20 naftalen-1-ilmetanamina, 4-(1*H*-indol-3-il)butanoidrazida e ácido Boc-2-amino-2-metilpropanóico de acordo com os esquemas sintéticos gerais com um rendimento total após a purificação por HPLC de 22%.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,20 (3H, s, CH_3 Aib), 1,25 (3H, s, CH_3 Aib), 1,93 (2H, m, $CH_2-CH_2-CH_2$ -indol), 2,66 (4H, m, $CH_2-CH_2-CH_2$ -indol), 3,25 (1H, dd, $J = 14$ Hz e 5 Hz, CH_2 β Trp), 3,40 (1H, dd, $J = 14$ Hz e 9 Hz, CH_2 β Trp), 4,95 (1H, m, CH β Trp), 5,66 (1H, d, $J = 18$ Hz, CH_2 -naftila), 5,81 (1H, d, $J = 18$ Hz, CH_2 -naftila), 6,37 (1H, d, $J_o = 7$ Hz, H_2 naftila), 6,43 (1H, t, $J_o = 7$ Hz, H_5 Trp), 6,59 (1H, d, $J_o = 8$ Hz, H_4 Trp), 6,86 (3H, m, H_5 e H_6 indol, H_6 Trp), 6,95 (1H, d, $J = 2$ Hz, H_2 indol), 7,00 (1H, d, $J_o = 8$ Hz, H_4 indol), 7,06 (1H, d, $J = 2$ Hz, H_2 Trp), 7,20-7,33 (4H, m, H_4 e H_7 indol, H_7 Trp, H_3 naftila), 7,60 (2H, m, H_6 e H_7 naftila), 7,87 (1H, d, $J_o = 8$ Hz, H_4 naftila), 7,99 (5H, m, NH_2 Aib, H_5 e H_8

25

30

naftila), 8,95 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,70 (1H, s, NH indol), 10,77 (1H, s, NH indol Trp).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,5 (CH_3 Aib), 23,6 (CH_3 Aib), 24,1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 24,5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 27,6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 29,1 (CH_2 β Trp), 44,1 ($\text{CH}_2\text{-naftila}$), 45,7 (CH $\square$ Trp), 56,7 (C_q Aib), 109,7 (C_3 Trp), 111,7 (C_7 indol e C_7 Trp), 113,9 (C_3 indol), 117,9 (C_4 Trp), 118,5 (C_4 indol, C_5 Trp), 118,6 (C_5 indol), 121,1 (C_6 Trp), 121,2 (C_6 indol), 122,1 (C_2 naftila), 122,7 (C_2 indol), 122,9 (C_8 naftila), 125,0 (C_2 Trp), 125,9 (C_3 naftila), 126,8 (C_6 naftila), 127,0 (C_9 indol), 127,1 (C_7 naftila), 127,4 (C_9 Trp), 128,5 (C_4 naftila), 129,2 (C_5 naftila), 129,9 (C_9 naftila), 131,6 (C_1 naftila), 133,6 (C_{10} naftila), 136,4 (C_8 Trp), 136,7 (C_8 indol), 155,4 (C_q s triazol), 171,9 (CO Aib).

ESI-EM: encontrado: m/z 610,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ / calculado: 609,3 g/mol

Exemplo 10:

(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 12)

O Composto 12 foi obtido a partir de Boc-(D)-Trp (10 mmols), (4-metoxifenil)-metanamina, 3-(1H-indol-3-il)propanoidrazida e ácido Boc-2-amino-2-metilpropanóico de acordo com os esquemas sintéticos gerais com um rendimento total após a purificação por HPLC de 28%.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) 1,30 (3H, s, CH_3 Aib), 1,33 (3H, s, CH_3 Aib), 2,91 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 2,97 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 3,37 (2H, d, CH_2 β Trp), 3,71 (3H, s, OCH_3), 5,02 (2H, s, CH_2 p -metoxibenzila), 5,23 (1H, m, $\text{C } \alpha$ H Trp), 6,78 (4H, m, $\text{CHar } p$ -metoxibenzila), 6,87 (1H, t, J = 7,5, H_5 Trp), 6,93 (1H, t, J = 7,5, H_5 indol), 7,03 (1H, t, H_6 Trp), 7,05 (1H, t, H_6 indol), 7,07 (1H, s, H_2 indol), 7,09 (1H, s, H_2 Trp), 7,21 (1H, d, J = 8, H_4 Trp), 7,32 (3H, H_4 indol, H_7 Trp, H_7 indol), 8,02 (2H, s, NH_2 Aib), 8,97 (1H, d, J = 8,1, NH Trp), 10,77 (1H, s, NH indol), 10,80 (1H, s, NH indol Trp).

^{13}C RMN (400 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) 22,4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 23,1 (CH_3 Aib), 23,4 (CH_3 Aib), 25,5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 28,9 (C_β Trp), 44,9 (CH_2 p -metoxibenzila), 45,3 (C_α

Trp), 55,0 (OCH₃), 56,3 (Cq Aib), 109,5 (C₃ Trp), 111,3 (C₇ Trp, C₇ indol), 113,0 (C₃ indol), 114,1 (C₃, C₅ *p*-metoxibenzila), 117,9 (C₄ Trp), 118,0 (C₄ indol), 118,2 (C₅ indol), 118,3 (C₅ Trp), 120,9 (C₆ indol, C₆ Trp), 122,0 (C₂ indol), 124,4 (C₂ Trp), 126,7 (C₉ indol), 126,9 (C₉ Trp), 127,3 (C₂, C₆ *p*-metoxibenzila), 127,4 (C₁ *p*-metoxibenzila), 135,9 (C₈ Trp), 136,1 (C₈ indol), 154,2 (Cq triazol), 154,5 (Cq triazol), 158,4 C₄ *p*-metoxibenzila), 171,4 (CO Aib).

ESI-EM: encontrado: m/z 576,3 [M+H]⁺ / calculado: 575,3 g/mol

Exemplo 11:

10 (R)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 13)

O Composto 13 foi obtido a partir de Boc-(D)-Trp (10 mmols), (4-metoxifenil)-metanamina, 2-fenilacetoidrazida e ácido Boc-2-amino-2-metilpropanóico de acordo com os esquemas sintéticos gerais com um rendimento total após a purificação por HPLC de 37%.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,24 (3H, s, CH₃ Aib), 1,28 (3H, s, CH₃ Aib), 3,26 (1H, dd, ³J = 14 Hz e 6 Hz, CH₂ βTrp), 3,31 (1H, dd, ³J = 14 Hz e 9 Hz, CH₂ αTrp), 3,67 (3H, s, OCH₃), 3,99 (2H, s, CH₂-benzila), 4,99 (2H, s, CH₂-*p*-metoxibenzila), 5,12 (1H, m, CH βTrp), 6,67 (4H, m, CHar *p*-metoxibenzila), 6,80 (1H, t, J_o = 8 Hz, H₅ Trp), 6,98 (1H, t, J_o = 8 Hz, H₆ Trp), 7,02-7,06 (4H, m, H₂ e H₆ benzila, H₂ e H₄ Trp), 7,12-7,25 (3H, m, H₃, H₄ e H₅ benzila), 7,26 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₇ Trp), 8,01 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,92 (1H, d, J = 8 Hz, NH Trp), 10,77 (1H, s, NH indol Trp).

25 ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,5 (CH₃ Aib), 23,7 (CH₃ Aib), 29,1 (CH₂ βTrp), 30,6 (CH₂-benzila), 45,7 (CH₂-*p*-metoxibenzila), 45,7 (CH αTrp), 55,5 (OCH₃), 56,7 (Cq Aib), 109,8 (C₃ Trp), 111,7 (C₇ Trp), 114,5 (C₃ e C₅ *p*-metoxibenzila), 118,3 (C₄ Trp), 118,7 (C₅ Trp), 121,3 (C₆ Trp), 124,8 (C₂ Trp), 127,1 (C₂ e C₆ benzila), 127,3 (C₉ Trp), 127,6 (C₁ *p*-metoxibenzila), 127,8 (C₂ e C₆ *p*-metoxibenzila), 128,8 (C₃, C₄ e C₅ *p*-metoxibenzila), 136,3 (C₁ benzila), 136,4 (C₈ Trp), 153,8 (Cq triazol), 155,2 (Cq triazol), 159,1 (C₄ *p*-

metoxibenzila), 171,9 (CO Aib).

ESI-EM: encontrado: m/z 524,1 [M+H]⁺ / calculado: 522,3 g/mol

Exemplo 12:

(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-hexil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (O Composto 15)

O Composto 15 foi obtido a partir de Boc-(D)-Trp (10 mmols), hexan-1-amina, 3-(1H-indol-3-il)propanoidrazida e ácido Boc-2-amino-2-metilpropanóico de acordo com os esquemas sintéticos gerais com um rendimento total após a purificação por HPLC de 28%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d⁶):

δ (ppm) 0,77 (3H, t, J = 7,2 (CH₂)₅-CH₃), 1,01 (4H, m, 2CH₂), 1,11 (2H, m, CH₂-CH₃), 1,14 (1H, m, 1H N-CH₂-CH₂), 1,33 (1H, m, 1H N-CH₂-CH₂), 1,40 (3H, s, CH₃ Aib), 1,42 (3H, s, CH₃ Aib), 3,05 (2H, m, CH₂-CH₂-indol), 3,10 (2H, m, CH₂-CH₂-indol), 3,37 (1H, dd, J = 14,2, J = 7,6, 1H CH₂ βTrp), 3,44 (1H, dd, J = 14,2, J = 7,6, 1H CH₂ βTrp), 3,58 (1H, m, 1H N-CH₂), 3,71 (1H, m, 1H N-CH₂), 5,21 (1H, m, C α H Trp), 6,96 (1H, H₅ Trp), 6,97 (1H, H₅ indol), 7,06 (2H, H₆ Trp, H₆ indol), 7,09 (1H, s, H₂ Trp), 7,13 (1H, s, H₂ indol), 7,34 (2H, H₇ Trp, H₇ indol), 7,48 (1H, d, H₄ indol), 7,50 (1H, H₄ Trp), 8,14 (2H, s, NH₂ Aib), 9,08 (1H, d, J = 7,8, NH Trp), 10,84 (1H, s, NH indol), 10,88 (1H, s, NH indol Trp).

¹³C RMN (400 MHz, DMSO-d⁶):

δ (ppm) 13,7 (CH₂)₅-CH₃), 21,7 (CH₂-CH₃), 22,4 (CH₂-CH₂indol), 23,1 (CH₃ Aib), 23,3 (CH₃ Aib), 25,1 (CH₂-CH₂indol), 25,5 (CH₃-CH₂-CH₂-CH₂), 29,1 (Cβ Trp), 29,3 (N-CH₂-CH₂), 30,4 (CH₃-CH₂-CH₂), 42,6 (N-CH₂-CH₂), 45,6 (Cα Trp), 56,3 (Cq Aib), 109,2 (C₃ Trp), 111,4-111,5 (C₇ Trp, C₇ indol), 112,8 (C₃ indol), 117,7 (C₄ Trp), 118,0 (C₅ indol), 118,2 (C₄ indol), 118,4 (C₅ Trp), 120,9 (C₆ indol, C₆ Trp), 122,6 (C₂ indol), 124,3 (C₂ Trp), 126,8 (C₉ Trp), 126,9 (C₉ indol), 136,0 (C₈ Trp), 136,2 (C₈ indol), 154,0 (Cq triazol), 154,1 (Cq triazol), 171,4 (CO Aib). ESI-EM: encontrado: m/z 540,3 [M+H]⁺ / calculado: 539,3 g/mol

Exemplo 13:

(S)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-

2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 18)

O Composto 18 foi obtido a partir de Boc-(L)-Trp (10 mmols), (2,4-dimetoxifenil)-metanamina, 3-(1*H*-indol-3-il)propanoidrazida e ácido Boc-2-amino-2-metilpropanóico de acordo com os esquemas sintéticos gerais com um rendimento total após a purificação por HPLC de 30%.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,27 (3H, s, CH₃ Aib), 1,31 (3H, s, CH₃ Aib), 2,89 (2H, m, CH₂CH₂-indol), 2,93 (2H, m, CH₂CH₂-indol), 3,27 (2H, m, CH₂ βTrp), 3,62 (3H, s, *o*-OCH₃), 3,68 (3H, s, *p*-OCH₃), 4,89 (1H, d, ³J = 17Hz, CH₂-*o,p*-dimetoxibenzila), 5,06 (1H, d, ³J = 17Hz, CH₂-*o,p*-dimetoxibenzila), 5,18 (1H, m, CH αTrp), 6,27 (1H, dd, J_o = 8Hz e J_p = 2Hz, H₅ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,40 (1H, d, 8Hz, H₆ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,56 (1H, d, J_p = 2Hz, H₃ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,83 (1H, t, J_o = 7Hz, H₅ Trp), 6,90 (1H, t, J_o = 7 Hz, H₅ indol), 7,02 (1H, t, H₆ Trp), 7,04 (1H, t, H₆ indol), 7,07 (1H s, H₂ indol), 7,08 (1H, s, H₂ Trp), 7,12 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₄ Trp), 7,29 (3H, H₄ e H₇ indol, H₇ Trp), 8,00 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,93 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,76 (1H, s, NH indol), 10,79 (1H, s, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 22,9 (CH₂CH₂-indol), 23,6 (CH₃ Aib), 23,7 (CH₃ Aib), 25,8 (CH₂CH₂-indol), 29,2 (CH₂ βTrp), 41,4 (CH₂-*o,p*-dimetoxibenzila), 45,7 (CαTrp), 55,7 (*p*-OCH₃), 55,9 (*o*-OCH₃), 56,7 (Cq Aib), 99,0 (C₃ *o,p*-dimetoxibenzila), 105,1 (C₅ *o,p*-dimetoxibenzila), 109,9 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp, C₇ indol), 113,4 (C₃ indol), 115,6 (C₁ *o,p*-dimetoxibenzila), 118,3 (C₄ indol), 118,4 (C₄ Trp), 118,6 (C₅ Trp, C₅ indol), 121,3 (C₆ Trp, C₆ indol), 122,6 (C₂ indol), 124,4 (C₂ Trp), 127,2 (C₉ indol), 127,3 (C₉ Trp), 128,0 (C₆ *o,p*-dimetoxibenzila), 136,4 (C₈ Trp), 136,6 (C₈ indol), 155,0 (2 Cq triazol), 157,7 (C₂ *o,p*-dimetoxibenzila), 160,9 (C₄ *o,p*-dimetoxibenzila), 171,6 (CO Aib).

ESI-EM: encontrado: m/z 606,2 [M+H]⁺ / calculado: 605,3 g/mol

Exemplo 14:

(*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 23)

O Composto 23 foi obtido a partir de Boc-(D)-Trp (10 mmols), (4-

metoxifenil)-metanamina, 4-(1*H*-indol-3-il)butanoidrazida e ácido Boc-2-amino-2-metilpropanóico de acordo com os esquemas sintéticos gerais com um rendimento total após a purificação por HPLC de 25%.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

- 5 α (ppm) 1,27 (3H, s, CH₃ Aib), 1,30 (3H, s, CH₃ Aib), 1,84 (2H, m, CH₂CH₂CH₂-indol), 2,58 (2H, m, CH₂CH₂CH₂-indol), 2,65 (2H, m, CH₂CH₂CH₂-indol), 3,34 (2H, d, ³J = 7 Hz, CH₂ αTrp), 3,67 (3H, s, OCH₃), 4,96 (2H, s, CH₂-*p*-metoxibenzila), 5,19 (1H, m, CH βTrp), 6,71 (4H, s, CH ar *p*-metoxibenzila), 6,89 (1H, t, J_o=7 Hz, H₅ Trp), 6,92 (1H, t, J_o=7 Hz, H₅ indol), 7,02 (1H, s, H₂ indol), 7,05 (1H, s, H₂ Trp), 7,14 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₄ Trp), 7,33 (3H, H₄ indol, H₇ Trp, H₇ indol), 8,02 (3H, brs, NH₂ Aib), 7,90 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,73 (1H, s, NH indol), 10,79 (1H, s, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

- 15 δ (ppm) 23,6 (CH₃ Aib), 23,8 (CH₃ Aib), 24,3 (CH₂CH₂CH₂-indol), 24,8 (CH₂CH₂CH₂-indol), 27,7 (CH₂CH₂CH₂-indol), 29,1 (Cβ Trp), 45,5 (N-CH₂-*p*-metoxibenzila), 45,8 (Cα Trp), 55,5 (OCH₃), 56,8 (Cq Aib), 109,8 (C₃ Trp), 111,7 (C₇ Trp, C₇ indol), 114,0 (C₃ indol), 114,5 (C₃, C₅ *p*-metoxibenzila), 118,3 (C₄ indol, C₄ Trp), 118,5 (C₅ indol), 118,8 (C₅ Trp), 121,3 (C₆ indol, C₆ Trp), 127,3 (C₉ indol), 127,4 (C₉ Trp), 127,6 (C₁ *p*-metoxibenzila), 127,9 (C₂, C₆ *p*-metoxibenzila, C₂ Trp, C₂ indol), 136,1 (C₈ indol), 136,4 (C₈ Trp), 154,7 (Cq triazol), 155,1 (Cq triazol), 159,2 (C₄ *p*-metoxibenzila), 171,9 (CO Aib).

ESI-EM: encontrado: m/z 590,0 [M+H]⁺ / calculado: 589,3 g/mol

Exemplo 15:

- 25 (*R*)-N-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2-metoxi)benzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 25)

- 30 O Composto 25 foi obtido a partir de Boc-(D)-Trp (10 mmols), (2-metoxifenil)-metanamina, 3-(1*H*-indol-3-il)propanoidrazida e ácido Boc-2-amino-2-metilpropanóico de acordo com os esquemas sintéticos gerais com um rendimento total após a purificação por HPLC de 28%.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,27 (3H, s, CH₃ Aib), 1,29 (3H, s, CH₃ Aib), 2,90 (2H, m,

CH₂-CH₂-indol), 2,96 (2H, m, CH₂-CH₂-indol), 3,29 (2H, m, CH₂ βTrp), 3,65 (3H, s, OCH₃), 5,09 (3H, m, CH₂-*o*- metoxibenzila e CH αTrp), 6,49 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₃ *o*- metoxibenzila), 6,76 (1H, t, J_o = 8 Hz, H₅ Trp), 6,81 (1H, t, J_o = 8 Hz, H₅ indol), 6,89 (1H, t, J_o = 7 Hz, H₆ Trp), 6,96 (1H, t, J_o = 8 Hz, H₆ indol), 6,98 (1H, s, H₂ indol), 7,02 (3H, m, H₄, H₅ e H₆ *o*- metoxibenzila), 7,07 (1H, d, J_o = 6 Hz, H₄ Trp), 7,18 (1H, m, H₄ indol), 7,29 (2H, m, H₇ indol e H₇ Trp), 8,07 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,97 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,80 (1H, s, NH indol), 10,82 (1H, s, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 22,8 (CH₂-CH₂-indol), 23,6 (CH₃ Aib), 23,7 (CH₃ Aib), 25,8 (CH₂-CH₂-indol), 29,1 (CH₂ βTrp), 42,3 (CH₂-*o*- metoxibenzila), 45,7 (CH α Trp), 55,8 (OCH₃), 56,7 (Cq Aib), 109,8 (C₃ Trp), 111,5 (C₃ *o*- metoxibenzila), 111,8 (C₇ indol e C₇ Trp), 113,2 (C₃ indol), 118,2 (C₄ Trp), 118,4 (C₄ indol), 118,7 (C₅ indol e C₅ Trp), 121,0 (C₆ indol), 121,3 (C₆ Trp), 121,4 (C₅ *o*- metoxibenzila), 123,0 (C₂ indol e C₂ Trp), 123,3 (C₁ *o*- metoxibenzila), 127,0 (C₄ *o*- metoxibenzila), 127,1 (C₉ indol), 127,3 (C₉ Trp), 129,8 (C₆ *o*- metoxibenzila), 136,4 (C₈ indol), 136,6 (C₈ Trp), 155,2 (Cq triazol), 171,9 (CO Aib).

ESI-EM: encontrado: m/z 576,1 [M+H]⁺ / calculado: 575,3 g/mol

Os dados sobre outras modalidades exemplares que foram sintetizadas de acordo com os esquemas de síntese geral são compilados abaixo (por favor referir-se da mesma forma à Tabela 1):

(R)-N-(1-(5-(3-(1H-indol-3-il)propil)-4-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 3):

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,32 (s, 3H, CH₃ Aib), 1,37 (s, 3H, CH₃ Aib), 1,86 (2H, m, CH₂-CH₂-CH₂-indol), 2,38 (2H, m, CH₂-CH₂-CH₂-indol), 2,65 (4H, m, CH₂-CH₂-CH₂-indol e CH₂-CH₂-fenila), 3,38 (2H, m, CH₂-CH₂-fenila), 3,74 (1H, m, CH₂ βTrp), 3,92 (1H, m, CH₂ βTrp), 5,23 (1H, m, CH βTrp), 6,78 (2H, m, H₅ indol e H₅ Trp), 6,93 (1H, t, J_o = 8 Hz, H₆ Trp), 7,01 (3H, m, H₆ indol, H₂ e H₆ fenila), 7,05 (1H, d, J = 2 Hz, H₂ Trp), 7,08 (1H, d, J = 2 Hz, H₂ indol), 7,15 (3H, m, H₃, H₄ e H₅ fenila), 7,29 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₄ Trp), 7,31 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₇ Trp), 7,44 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₇ indol), 7,46 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₄ in-

dol), 8,06 (3H, brs, NH₂ Aib), 9,05 (1H, d, 8 Hz, NH amida), 10,76 (1H, s, NH indol), 10,85 (1H, d, J = 2 Hz, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,5 (CH₃ Aib), 23,6 (CH₂-CH₂-CH₂-indol), 23,9 (CH₃ Aib), 24,5 (CH₂-CH₂-CH₂-indol), 27,3 (CH₂-CH₂-CH₂-indol), 29,4 (CH₂ βTrp), 35,7 (CH₂-CH₂-fenila), 44,5 (CH₂-CH₂-fenila), 46,1 (CH αTrp), 56,8 (Cq Aib), 109,6 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ indol), 111,9 (C₇ indol), 113,9 (C₃ indol), 118,3 (C₄ Trp), 118,6 (C₅ indol), 118,7 (C₄ indol), 118,9 (C₅ Trp), 121,3 (C₆ Trp), 121,4 (C₆ indol), 122,8 (C₂ indol e C₂ Trp), 127,1 (C₄ fenila), 127,3 (C₉ Trp), 127,5 (C₉ indol), 128,8 (C₂ e C₆ fenila), 129,1 (C₃ e C₅ fenila), 136,5 (C₁ fenila), 136,8 (C₈ Trp), 137,2 (C₈ indol), 154,7 (Cq triazol), 172,0 (CO Aib).

(R)-N-(1-(5-(3-(1H-indol-3-il)propil)-4-hexil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 16):

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 0,74 (3H, t, J = 6 Hz, CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 0,95 (4H, brs, CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1,06 (3H, m, CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂ e 1H N-CH₂-CH₂), 1,38 (7H, s, CH₃ Aib e 1H N-CH₂-CH₂), 1,97 (2H, m, CH₂-CH₂-CH₂-indol), 2,71 (4H, m, CH₂-CH₂-CH₂-indol), 3,37 (2H, m, CH₂ βTrp), 3,56 (2H, m, N-CH₂), 5,15 (1H, m, CH βTrp), 6,91 (2H, m, H₅ indol e H₅ Trp), 7,00 (2H, m, H₆ indol e H₆ Trp), 7,07 (2H, s, H₂ indol e H₂ Trp), 7,29 (2H, d, J_o = 8 Hz, H₇ indol e H₇ Trp), 7,45 (2H, d, J_o = 7 Hz, H₄ indol e H₄ Trp), 8,15 (3H, brs, NH₂ Aib), 9,10 (1H, d, J = 6 Hz, NH amida), 10,77 (1H, s, NH indol), 10,85 (1H, s, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 14,2 (CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 22,2 (CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂ e CH₂-CH₂-CH₂-indol), 23,6 (CH₃ Aib), 23,7 (CH₃ Aib), 24,5 (CH₂-CH₂-CH₂-indol), 25,9 (CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 27,5 (CH₂ βTrp e CH₂-CH₂-CH₂-indol), 29,7 (N-CH₂-CH₂), 30,8 (CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 43,2 (N-CH₂), 46,1 (CH αTrp), 56,8 (Cq Aib), 109,5 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp), 111,9 (C₇ indol), 113,9 (C₃ indol), 118,1 (C₄ Trp), 118,5 (C₅ indol), 118,6 (C₄ indol), 118,9 (C₅ Trp), 121,3 (C₆ indol e C₆ Trp), 122,8 (C₂ indol e C₂ Trp), 127,3 (C₉ Trp), 127,4 (C₉ indol), 136,5 (C₈ Trp), 136,8 (C₈ indol), 154,7 (Cq

triazol), 172,0 (CO Aib).

(R)-N-(1-(4,5-bis(2-(1H-indol-3-yl)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(1H-indol-3-yl)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 17):

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

5 δ (ppm) 1,30 (3H, s, CH₃ Aib), 1,37 (3H, s, CH₃ Aib), 2,50 (2H, m, N-CH₂-CH₂-indol), 2,68 (2H, t, J_o = 8 Hz, C-CH₂-CH₂-indol), 2,91 (2H, t, J_o = 8 Hz, C-CH₂-CH₂-indol), 3,34 (2H, m, N-CH₂-CH₂-indol), 3,93 (2H, m, CH₂ β Trp), 5,25 (1H, m, CH β Trp), 6,72-6,94 (4H, m, H₅ e H₆ Trp, H₅ indol a partir de C-CH₂-CH₂-indol e H₅ indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol), 6,98-7,04 (4H, m, H₂ Trp, H₆ indol a partir de C-CH₂-CH₂-indol, H₂ e H₆ indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol), 7,11 (1H, s, H₂ indol a partir de C-CH₂-CH₂-indol), 7,19 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₄ indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol), 7,28 (3H, m, H₄ e H₇ Trp, H₇ indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol), 7,40 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₇ indol a partir de C-CH₂-CH₂-indol), 7,44 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₄ indol a partir de C-CH₂-CH₂-indol), 8,04 (3H, brs, NH₂ Aib), 9,69 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,73 (1H, s, NH indol a partir de C-CH₂-CH₂-indol), 10,82 (1H, d, J = 2 Hz, NH indol Trp), 10,84 (1H, s, NH indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

20 δ (ppm) 22,7 (C-CH₂-CH₂-indol), 23,6 (CH₃ Aib), 23,8 (CH₃ Aib), 25,4 (C-CH₂-CH₂-indol), 26,0 (N-CH₂-CH₂-indol), 29,6 (CH₂ β Trp), 43,9 (N-CH₂-CH₂-indol), 46,0 (CH β Trp), 56,8 (Cq Aib), 109,5 (C₃ indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol), 109,9 (C₃ Trp), 111,7 (C₇ Trp), 111,9 (C₇ indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol e C₇ indol a partir de C-CH₂-CH₂-indol), 113,5 (C₃ indol a partir de C-CH₂-CH₂-indol), 118,3 (C₄ indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol), 118,4 (C₄ Trp), 118,5 (C₅ indol a partir de C-CH₂-CH₂-indol), 118,7 (C₄ indol a partir de C-CH₂-CH₂-indol), 118,9 (C₅ Trp), 119,0 (C₅ indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol), 121,3 (C₆ Trp), 121,5 (C₆ indol a partir de C-CH₂-CH₂-indol e C₆ indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol), 122,8 (C₂ Trp, C₂ indol a partir de C-CH₂-CH₂-indol e indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol), 127,1 (C₉ Trp), 127,2 (C₉ indol a partir de C-CH₂-CH₂-indol), 127,4 (C₉ indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol), 136,5 (C₈ Trp e C₈ indol a partir de C-CH₂-CH₂-indol), 136,6 (C₈ indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol), 154,5 (Cq triazol), 154,8 (Cq triazol), 171,8 (CO ami-

da).

(R)-N-(1-(4-(3-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 19):

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

- 5 δ (ppm) 1,24 (3H, s, CH₃ Aib), 1,27 (3H, s, CH₃ Aib), 2,82 (4H, m, CH₂-CH₂-fenila), 3,32 (2H, m, CH₂ βTrp), 3,63 (3H, s, OCH₃), 5,08 (2H, m, CH₂-*m*-metoxibenzila), 5,18 (1H, m, CH βTrp), 6,35 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₆ *m*-metoxibenzila), 6,57 (1H, s, H₂ *m*-metoxibenzila), 6,82 (1H, t, J_o = 8 Hz, H₅ Trp), 6,84 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₄ *m*-metoxibenzila), 6,99 (1H, t, J_o = 8 Hz, H₆ Trp), 7,08 (1H, m, H₄ fenila), 7,11-7,16 (5H, m, H₂ e H₄ Trp, H₂ e H₆ fenila, H₅ *m*-metoxibenzila), 7,20 (2H, m, H₃ e H₅ fenila), 7,27 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₇ Trp), 8,01 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,96 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,81 (1H, d, J = 2 Hz, NH indol).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

- 15 δ(ppm) 23,5 (CH₃ Aib), 23,8 (CH₃ Aib), 26,4 (CH₂-CH₂-fenila), 29,1 (CH₂ βTrp), 32,7 (CH₂-CH₂-fenila), 45,7 (CH βTrp), 45,8 (CH₂-*m*-metoxibenzila), 55,5 (OCH₃), 56,7 (Cq Aib), 109,8 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp), 112,5 (C₂ *m*-metoxibenzila), 113,5 (C₄ *m*-metoxibenzila), 118,2 (C₄ Trp), 118,4 (C₆ *m*-metoxibenzila), 118,7 (C₅ Trp), 121,3 (C₆ Trp), 124,8 (C₂ Trp),
20 126,5 (C₄ fenila), 127,3 (C₉ Trp), 128,7 (C₂, C₃, C₅ e C₆ fenila), 130,5 (C₅ *m*-metoxibenzila), 136,4 (C₈ Trp), 137,7 (C₁-*m*-metoxibenzila), 170,9 (C₁ fenila), 154,6 (Cq triazol), 154,9 (Cq triazol), 160,1 (C₃ *m*-metoxibenzila), 171,9 (CO amida).

(R)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 20):

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

- δ (ppm) 1,28 (3H, s, CH₃ Aib), 1,32 (3H, s, CH₃ Aib), 2,46 (2H, m, CH₂-CH₂-fenila), 2,82 (2H, m, CH₂-CH₂-fenila), 3,35 (2H, d, J = 7 Hz, CH₂ βTrp), 3,68 (3H, s, OCH₃), 5,02 (2H, s, CH₂-*p*-metoxibenzila), 5,22 (1H, m, CH βTrp), 6,73-6,81 (4H, m, CHar *p*-metoxibenzila), 6,84 (1H, t, J_o = 7 Hz, H₅ Trp), 7,00 (1H, t, J_o = 7 Hz, H₆ Trp), 7,05-7,11 (4H, m, H₂ e H₆ fenila, H₂ e H₄ Trp), 7,14-7,22 (3H, m, H₃, H₄ e H₅ fenila), 7,29 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₇ Trp),

8,09 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,99 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,83 (1H, s, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,5 (CH₃ Aib), 23,8 (CH₃ Aib), 26,5 (CH₂-CH₂-fenila),
 5 29,1 (CH₂ βTrp), 32,6 (CH₂-CH₂-fenila), 45,5 (CH₂-*p*-metoxibenzila), 45,7
 (CH αTrp), 55,5 (OCH₃), 56,8 (Cq Aib), 109,7 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp), 114,6
 (C₃ e C₅ *p*-metoxibenzila), 118,3 (C₄ Trp), 118,7 (C₅ Trp), 121,3 (C₆ Trp),
 124,9 (C₂ Trp), 126,6 (C₂ e C₆ fenila), 127,3 (C₉ Trp), 127,6 (C₁ *p*-
 metoxibenzila), 128,0 (C₂ e C₆ *p*-metoxibenzila), 128,7 (C₃, C₄ e C₅ fenila),
 10 136,4 (C₈ Trp), 140,8 (C₁ fenila), 154,5 (Cq triazol), 154,8 (Cq triazol), 159,2
 (C₄ *p*-metoxibenzila), 172,0 (CO Aib).

(R)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-(3-fenilpropil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 22):

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,27 (3H, s, CH₃ Aib), 1,31 (3H, s, CH₃ Aib), 1,73 (2H, m,
 CH₂-CH₂-CH₂-fenila), 2,47 (2H, m, CH₂-CH₂-CH₂-fenila), 2,52 (2H, t, ³J = 7
 Hz, CH₂-CH₂-CH₂-fenila), 3,35 (2H, d, J = 7 Hz, CH₂ βTrp), 3,68 (3H, s, O-
 CH₃), 4,98 (2H, s, CH₂-*p*-metoxibenzila), 5,20 (1H, m, CH βTrp), 6,75 (4H, m,
 CHar *p*-metoxibenzila), 6,82 (1H, t, J_o = 7 Hz, H₅ Trp), 6,99 (1H, t, J_o = 7 Hz,
 20 H₆ Trp), 7,04-7,07 (4H, m, H₂ e H₆ fenila, H₂ e H₄ Trp), 7,13-7,24 (3H, m, H₃,
 H₄ e H₅ fenila), 7,29 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₇ Trp), 8,03 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,96
 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,80 (1H, d, J = 2 Hz, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,6 (CH₃ Aib), 23,6 (CH₃ Aib), 24,06 (CH₂-CH₂-CH₂-
 25 fenila), 28,5 (CH₂-CH₂-CH₂-fenil), 29,2 (CH₂ β Trp), 34,7 (CH₂-CH₂-CH₂-
 fenila), 45,5 (CH₂-*p*-metoxibenzila), 45,8 (CH α Trp), 55,5 (OCH₃), 56,8 (Cq
 Aib), 109,8 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp), 114,6 (C₃ e C₅ *p*-metoxibenzila), 118,3
 (C₄ Trp), 118,7 (C₅ Trp), 121,3 (C₆ Trp), 124,9 (C₂ Trp), 126,2 (C₂ e C₆ feni-
 la), 127,3 (C₉ Trp), 127,8 (C₁ *p*-metoxibenzila), 127,9 (C₂ e C₆ *p*-
 30 metoxibenzila), 128,7 (C₃, C₄ e C₅ fenila), 136,4 (C₈ Trp), 141,7 (C₁ fenila),
 154,8 (Cq triazol), 159,2 (C₄ *p*-metoxibenzila), 171,9 (CO Aib).

(R)-N-(1-(4-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-

il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 24):

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,29 (3H, s, CH₃ Aib), 1,35 (3H, s, CH₃ Aib), 1,78 (2H, m, CH₂-CH₂-CH₂-indol), 2,34 (2H, m, CH₂-CH₂-CH₂-indol), 2,48 (2H, m, N-CH₂-CH₂-indol), 2,80 (2H, m, CH₂-CH₂-CH₂-indol), 3,34 (2H, m, N-CH₂-CH₂-indol), 3,94 (2H, m, CH₂ βTrp), 5,27 (1H, m, CH αTrp), 6,73-6,94 (4H, m, H₅ e H₆ Trp, H₅ indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol e H₅ indol a partir de CH₂-CH₂-CH₂-indol), 6,99-7,04 (5H, m, H₂ Trp, H₂ e H₆ indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol, H₂ e H₆ indol a partir de CH₂-CH₂-CH₂-indol), 7,20 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₄ indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol), 7,29 (3H, m, H₄ e H₇ Trp, H₇ indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol), 7,40 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₇ indol a partir de CH₂-CH₂-CH₂-indol), 7,44 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₄ indol a partir de CH₂-CH₂-CH₂-indol), 8,05 (3H, brs, NH₂ Aib), 9,07 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,75 (1H, s, NH indol a partir de CH₂-CH₂-CH₂-indol), 10,86 (1H, s, NH indol Trp), 10,90 (1H, s, NH indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,6 (CH₃ Aib), 23,8 (CH₃ Aib), 24,5 (CH₂-CH₂-CH₂-indol), 25,8 (CH₂-CH₂-CH₂-indol), 27,2 (CH₂-CH₂-CH₂-indol), 29,4 (CH₂ βTrp), 44,1 (N-CH₂-CH₂-indol), 46,0 (CH αTrp), 52,9 (N-CH₂-CH₂-indol), 56,8 (C_q Aib), 109,7 (C₃ Trp e C₃ indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol), 111,8 (C₇ Trp), 111,9 (C₇ indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol e C₇ indol a partir de CH₂-CH₂-CH₂-indol), 114,0 (C₃ indol a partir de CH₂-CH₂-CH₂-indol), 118,2 (C₄ indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol), 118,3 (C₄ Trp), 118,5 (C₅ indol a partir de CH₂-CH₂-CH₂-indol), 118,6 (C₄ indol a partir de CH₂-CH₂-CH₂-indol), 118,9 (C₅ Trp), 119,0 (C₅ indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol), 121,3 (C₆ Trp), 121,4 (C₆ indol a partir de CH₂-CH₂-CH₂-indol), 121,6 (C₆ indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol), 122,7 (C₂ Trp, C₂ indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol e C₂ indol a partir de CH₂-CH₂-CH₂-indol), 127,1 (C₉ Trp), 127,4 (C₉ indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol e C₉ indol a partir de CH₂-CH₂-CH₂-indol), 136,4 (C₈ Trp), 136,5 (C₈ indol a partir de CH₂-CH₂-CH₂-indol), 136,7 (C₈ indol a partir de N-CH₂-CH₂-indol), 154,7 (2 C_q triazol), 171,9 (CO amida).

(*R*)-N-(1-(4-(2-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-

il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 26):

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,26 (3H, s, CH₃ Aib), 1,29 (3H, s, CH₃ Aib), 2,78-2,92 (4H, m, CH₂-CH₂-fenila), 3,29 (2H, m, CH₂ β Trp), 3,65 (3H, s, OCH₃), 4,97-5,21 (3H, m, CH α Trp e CH₂-*o*-metoxibenzila), 6,52 (1H, d, J_o = 7 Hz, H₃ *o*-metoxibenzila), 6,78 (1H, t, J_o = 7 Hz, H₅ Trp), 6,82 (1H, t, J_o = 8 Hz, H₆ Trp), 6,84-7,04 (3H, m, H₄, H₅ e H₆ *o*-metoxibenzila), 7,15 (1H, d, J_o = 7 Hz, H₄ Trp), 7,19-7,29 (4H, m, H₃, H₄ e H₅ fenila, H₇ Trp), 8,03 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,94 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,82 (1H, s, NH indol Trp).

10 ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,6 (CH₃ Aib), 23,7 (CH₃ Aib), 26,3 (CH₂-CH₂-fenila), 29,0 (CH₂ β Trp), 32,5 (CH₂-CH₂-fenila), 42,3 (CH₂-*o*-metoxibenzila), 45,7 (CH α Trp), 55,8 (OCH₃), 56,7 (Cq Aib), 109,7 (C₃ Trp), 111,5 (C₇ Trp), 111,8 (C₃ *o*-metoxibenzila), 118,2 (C₄ Trp), 118,7 (C₅ Trp), 121,0 (C₆ Trp), 121,3 (C₅ *o*-metoxibenzila), 123,2 (C₁ *o*-metoxibenzila), 124,9 (C₂ Trp), 126,6 (C₂ e C₆ fenila), 127,2 (C₉ Trp e C₄ *o*-metoxibenzila), 128,7 (C₃, C₄ e C₅ fenila), 129,9 (C₆ *o*-metoxibenzila), 136,4 (C₈ Trp), 140,6 (C₁ fenila), 154,8 (Cq triazol), 155,2 (Cq triazol), 156,7 (C₂ *o*-metoxibenzila), 171,9 (CO Aib).

15 (*R*)-N-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-(naftalen-1-ilmetil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 27):

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,21 (3H, s, CH₃ Aib), 1,25 (3H, s, CH₃ Aib), 2,46 (2H, m, CH₂-CH₂-fenila), 2,88 (2H, m, CH₂-CH₂-fenila), 3,26 (2H, dd, ^3J = 14 Hz e 6 Hz, CH₂ β Trp), 3,36 (2H, dd, ^3J = 14 Hz e 9 Hz, CH₂ β Trp), 4,99 (1H, m, CH α Trp), 5,65 (1H, d, ^3J = 18 Hz, CH₂-naftila), 5,78 (1H, d, ^3J = 18 Hz, CH₂-naftila), 6,29 (1H, d, J_o = 7 Hz, H₂ naftila), 6,45 (1H, t, J_o = 7 Hz, H₅ Trp), 6,62 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₄ Trp), 6,88 (1H, t, J_o = 8 Hz, H₆ Trp), 7,04-7,06 (4H, m, H₂ e H₇ Trp, H₂ e H₆ fenila), 7,07-7,25 (H₃ naftila, H₃, H₄ e H₅ fenila), 7,57-7,60 (2H, m, H₆ e H₇ naftila), 7,86 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₄ naftila), 7,98-8,00 (4H, m, H₅ e H₈ naftila, NH₂ Aib), 8,96 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,77 (1H, s, NH indol Trp).

30 ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,5 (CH_3 Aib), 23,6 (CH_3 Aib), 26,3 (CH_2CH_2 -fenila), 29,2 (CH_2 β Trp), 32,6 (CH_2 - CH_2 -fenila), 43,8 (CH_2 -naftila), 45,6 (CH α Trp), 56,7 (Cq Aib), 109,7 (C_3 Trp), 111,7 (C_7 Trp), 117,9 (C_4 Trp), 118,4 (C_5 Trp), 121,1 (C_6 Trp), 122,1 (C_2 naftila), 123,0 (C_8 naftila), 124,9 (C_2 Trp), 125,9 (C_3 naftila), 126,5 (C_6 naftila), 126,9 (C_2 e C_6 fenila), 127,0 (C_9 Trp e C_7 naftila), 127,1 (C_4 naftila), 128,4 (C_5 naftila), 128,7 (C_3 , C_4 e C_5 fenila), 130,0 (C_9 naftila), 131,7 (C_1 naftila), 133,6 (C_{10} naftila), 136,4 (C_8 Trp), 140,8 (C_1 fenila), 154,8 (Cq triazol), 155,3 (Cq triazol), 171,9 (CO Aib).

(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(3,4-diclorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-

10 (1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 28):

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,26 (6H, s, CH_3 Aib), 2,87 (2H, m, CH_2 - CH_2 -indol), 2,96 (2H, m, CH_2 - CH_2 -indol), 3,32 (2H, m, CH_2 β Trp), 5,13 (3H, m, CH α Trp e CH_2 - m,p -diclorobenzila), 6,58 (1H, d, $J_o = 8$ Hz, H_6 m,p -diclorobenzila), 6,85 (1H, t, $J_o = 7$ Hz, H_5 Trp), 6,96 (1H, t, $J_o = 7$ Hz, H_5 indol), 7,01 (2H, m, H_6 indol e H_6 Trp), 7,04 (1H, s, H_2 Trp), 7,08 (1H, s, H_2 indol), 7,13 (1H, d, $J_o = 8$ Hz, H_5 m,p -diclorobenzila), 7,20-7,30 (4H, m, H_4 e H_7 indol, H_7 Trp e H_2 m,p -diclorobenzila), 7,36 (1H, d, $J_o = 8$ Hz, H_4 Trp), 8,08 (3H, brs, NH_2 Aib), 8,98 (1H, d, $J = 8$ Hz, NH amida), 10,80 (1H, s, NH indol), 10,82 (1H, s, NH indol Trp).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 22,8 (CH_2 - CH_2 -indol), 23,4 (CH_3 Aib), 23,8 (CH_3 Aib), 25,8 (CH_2 - CH_2 -indol), 29,0 (CH_2 β Trp), 44,8 (CH_2 - m,p -diclorobenzila), 45,6 (CH α Trp), 56,8 (Cq Aib), 109,7 (C_3 indol), 111,8 (C_7 indol e C_7 Trp), 118,1 (C_4 Trp), 118,4 (C_5 indol), 118,6 (C_4 indol e C_5 Trp), 121,3 (C_6 indol e C_6 Trp), 123,0 (C_2 indol e C_2 Trp), 126,4 (C_6 m,p -diclorobenzila), 127,1 (C_9 Trp), 127,3 (C_9 indol), 128,6 (C_2 m,p -diclorobenzila), 130,9 (C_4 m,p -diclorobenzil), 131,3 (C_5 m,p -diclorobenzila), 132,0 (C_3 m,p -diclorobenzila), 136,4 (C_8 Trp), 136,6 (C_8 indol), 137,2 (C_1 m,p -diclorobenzila), 154,7 (Cq triazol), 155,1 (Cq triazol), 172,0 (CO Aib).

(R)-N-(1-(4-(4-fluorobenzil)-5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 30):

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,27 (3H, s, CH_3 Aib), 1,29 (3H, s, CH_3 Aib), 3,33 (2H, m, CH_2 β Trp), 4,02 (2H, s, CH_2 -benzila), 5,10 (3H, m, CH_2 -*p*-fluorobenzila e CH α Trp), 6,71 (2H, m, H_3 e H_5 *p*-fluorobenzila), 6,80 (1H, t, $J_o = 8$ Hz, H_5 Trp),
 5 6,90 (2H, d, $J_o = 8$ Hz, H_2 e H_6 *p*-fluorobenzila), 6,94 (1H, t, $J_o = 8$ Hz, H_6 Trp), 6,99-7,10 (4H, m, H_2 e H_4 Trp, H_2 e H_6 benzila), 7,20 (3H, m, H_3 , H_4 e H_5 benzila), 7,27 (1H, d, $J_o = 8$ Hz, H_7 Trp), 8,09 (3H, brs, NH_2 Aib), 8,97 (1H, d, $J = 8$ Hz, NH amida), 10,79 (1H, s, NH indol Trp).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

10 δ (ppm) 23,5 (CH_3 Aib), 23,8 (CH_3 Aib), 29,0 (CH_2 β Trp), 31,1 (CH_2 -benzila), 45,7 (CH_2 - *p*-fluorobenzila), 45,8 (CH α Trp), 56,8 (Cq Aib), 109,6 (C_3 Trp), 111,8 (C_7 Trp), 115,6 e 115,9 (C_3 e C_5 *p*-fluorobenzila), 118,2 (C_4 Trp), 118,7 (C_5 Trp), 121,3 (C_6 Trp), 124,8 (C_2 Trp), 127,1 (C_4 benzila), 127,2 (C_9 Trp), 128,8 e 128,9 (C_2 e C_6 *p*-fluorobenzila), 129,4 (C_2 , C_3 , C_5 e
 15 C_6 *p*-fluorobenzila), 131,6 (C_1 *p*-fluorobenzila), 135,9 (C_1 benzila), 136,4 (C_8 Trp), 154,0 (C_4 *p*-fluorobenzila), 155,3 (Cq triazol), 172,0 (CO amida).

(*R*)-*N*-(1-(4-(4-metilbenzil)-5-(3-fenilpropil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 33):

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

20 δ (ppm) 1,25 (3H, s, CH_3 Aib), 1,28 (3H, s, CH_3 Aib), 1,73 (2H, m, CH_2 - CH_2 - CH_2 -fenila), 2,23 (3H, s, CH_3 *p*-metilbenzila), 2,49-2,54 (4H, m, CH_2 - CH_2 - CH_2 -fenila), 3,33 (2H, m, CH_2 β Trp), 5,04 (2H, s, CH_2 -*p*-metilbenzila), 5,16 (1H, m, CH α Trp), 6,74 (2H, d, $J_o = 8$ Hz, H_3 e H_5 *p*-metilbenzila), 6,80 (1H, t, $J_o = 7$ Hz, H_5 Trp), 6,98 (1H, t, $J_o = 7$ Hz, H_6 Trp),
 25 7,03 (1H, d, $J = 2$ Hz, H_2 Trp), 7,06 (5H, m, CHar fenila), 7,14 (1H, d, $J_o = 7$ Hz, H_4 Trp), 7,20 (2H, d, $J_o = 7$ Hz, H_2 e H_6 *p*-metilbenzila), 7,27 (1H, d, $J_o = 8$ Hz, H_7 Trp), 8,01 (3H, brs, NH_2 Aib), 8,95 (1H, d, $J = 8$ Hz, NH amida), 10,80 (1H, d, $J = 2$ Hz, NH indol Trp).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

30 δ (ppm) 21,0 (CH_3 *p*-metilbenzila), 23,5 (CH_3 Aib), 23,8 (CH_3 Aib), 24,0 (CH_2 - CH_2 - CH_2 -fenila), 28,5 (CH_2 - CH_2 - CH_2 -fenila), 29,1 (CH_2 β Trp), 34,7 (CH_2 - CH_2 - CH_2 -fenila), 45,7 (CH β Trp), 45,8 (CH_2 -*p*-metilbenzila), 56,8

(Cq Aib), 109,8 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp), 118,3 (C₄ Trp), 118,7 (C₅ Trp), 121,3 (C₆ Trp), 124,9 (C₂ Trp), 126,2 (C₄ fenila), 126,4 (C₃ e C₅ *p*-metilbenzila), 127,3 (C₉ Trp), 128,7 (C₂, C₃, C₅ e C₆ fenila), 129,8 (C₂ e C₆ *p*-metilbenzila), 133,0 (C₁ *p*-metilbenzila), 136,4 (C₈ Trp), 137,5 (C₄ *p*-metilbenzila), 141,7 (C₁ fenila), 154,8 (Cq triazol), 171,9 (CO Aib).

(R)-N-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metilbenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 34):

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,25 (3H, s, CH₃ Aib), 1,28 (3H, s, CH₃ Aib), 2,23 (3H, s, CH₃-*p*-metilbenzila), 2,84-2,97 (4H, m, CH₂-CH₂-indol), 3,32 (2H, m, CH₂ βTrp), 5,04 (2H, s, CH₂-*p*-metilbenzila), 5,16 (1H, m, CH βTrp), 6,79-6,86 (4H, m, CH ar *p*-metilbenzila), 6,99-7,05 (4H, m, H₅ e H₆ indol, H₅ e H₆ Trp), 7,08 (3H, m, H₂ indol, H₂ e H₄ Trp), 7,25-7,30 (3H, m, H₄ e H₇ indol, H₇ Trp), 8,00 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,94 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,76 (1H, s, NH indol), 10,78 (1H, s, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ(ppm) 21,0 (CH₃-*p*-metilbenzila), 22,8 (CH₂-CH₂-indol), 23,8 (CH₃ Aib), 23,9 (CH₃ Aib), 25,9 (CH₂-CH₂-indol), 28,5 (CH₂ βTrp), 45,7 (CH₂-*p*-metilbenzila e CH βTrp), 56,7 (Cq Aib), 109,9 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ indol e C₇ Trp), 113,4 (C₃ indol), 118,1 (C₄ Trp), 118,3 (C₄ indol), 118,5 (C₅ indol), 118,7 (C₅ Trp), 120,9 (C₆ indol e C₆ Trp), 121,3 (C₂ indol e C₂ Trp), 126,3 (C₃ e C₅ *p*-metilbenzila), 127,2 (C₉ indol), 127,3 (C₉ Trp), 129,8 (C₂ e C₆ *p*-metilbenzila), 133,1 (C₁ *p*-metilbenzila), 135,8 (C₈ indol, C₈ Trp), 136,4 (C₄ *p*-metilbenzila), 154,8 (Cq triazol), 155,0 (Cq triazol), 171,9 (CO Aib).

(R)-N-(1-(4-(4-metilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 37):

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,25 (3H, s, CH₃ Aib), 1,28 (3H, s, CH₃ Aib), 2,23 (3H, s, CH₃ *p*-metilbenzila), 2,83 (4H, m, CH₂-CH₂-fenila), 3,32 (2H, m, CH₂ βTrp), 5,05 (2H, s, CH₂-*p*-metilbenzila), 5,18 (1H, m, CH βTrp), 6,75 (2H, d, J_o = 8 Hz, H₃ e H₅ *p*-metilbenzila), 6,82 (1H, t, J_o = 8 Hz, H₅ Trp), 6,99 (1H, t, J_o = 8 Hz, H₆ Trp), 7,02-7,11 (6H, m, H₂ Trp e CHar fenila), 7,15 (1H, d, J_o = 7 Hz,

H₄ Trp), 7,20 (2H, d, J_o = 7 Hz, H₂ e H₆ *p*-metilbenzila), 7,28 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₇ Trp), 8,01 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,93 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,77 (1H, s, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

- 5 δ (ppm) 21,0 (CH₃ *p*-metilbenzila), 23,6 (CH₃ Aib), 23,8 (CH₃ Aib), 26,5 (CH₂-CH₂-fenila), 29,1 (CH₂ αTrp), 32,7 (CH₂-CH₂-fenila), 45,7 (CH βTrp e CH₂-*p*-metilbenzila), 56,8 (C_q Aib), 109,8 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp), 118,3 (C₄ Trp), 118,7 (C₅ Trp), 121,3 (C₆ Trp), 124,8 (C₂ Trp), 126,4 (C₃ e C₅ *p*-metilbenzila), 126,6 (C₄ fenila), 127,3 (C₉ Trp), 128,7 (C₂, C₃, C₅ e C₆ fenila), 129,8 (C₂ e C₆ *p*-metilbenzila), 133,0 (C₁ *p*-metilbenzila), 136,4 (C₈ Trp), 137,5 (C₄ *p*-metilbenzila), 140,9 (C₁ fenila), 154,5 (C_q triazol), 154,9 (C_q triazol), 171,9 (CO amida).

(*R*)-N-(1-(5-benzil-4-(piridin-2-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 39):

- 15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

 δ (ppm) 1,23 (3H, s, CH₃ Aib), 1,27 (3H, s, CH₃ Aib), 3,34 (1H, dd, J = 14 Hz e 6 Hz, CH₂ βTrp), 3,43 (1H, dd, J = 14 Hz e 9 Hz, CH₂ βTrp), 4,13 (2H, s, CH₂-benzila), 5,22 (1H, s, CH αTrp), 5,35 (2H, s, CH₂-*o*-piridila), 6,80 (1H, t, J_o = 8 Hz, H₅ Trp), 6,92 (1H, t, J_o = 8 Hz, H₅ piridila), 6,97 (1H, t, J_o = 8 Hz, H₆ Trp), 7,04 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₄ Trp), 7,07 (1H, d, J = 2 Hz, H₂ Trp), 7,10-7,16 (5H, m, CH_{ar} benzila), 7,19 (1H, s, H₃ *o*-piridila), 7,26 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₇ Trp), 7,57 (1H, t, J_o = 9 Hz, H₄ *o*-piridila), 8,16 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,36 (1H, d, J_{□□} = 5 Hz, H₆ *o*-piridila), 9,01 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,85 (1H, s, NH indol Trp).

- 25 ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

30 δ (ppm) 23,4 (CH₃ Aib), 23,7 (CH₃ Aib), 28,6 (CH₂ βTrp), 30,4 (CH₂-benzila), 45,7 (CH αTrp), 47,7 (CH₂-*o*-piridila), 56,7 (C_q Aib), 109,8 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp), 118,3 (C₄ Trp), 118,6 (C₅ Trp), 121,2 (C₆ Trp), 121,7 (C₃ *o*-piridila), 123,3 (C₅ *o*-piridila), 124,8 (C₂ Trp), 127,1 (C₄ benzila), 127,3 (C₉ Trp), 128,8 (C₂ e C₆ benzila), 129,0 (C₃ e C₅ benzila), 135,6 (C₁ benzila), 136,4 (C₈ Trp), 137,5 (C₄ *o*-piridila), 149,5 (C₆ *o*-piridila), 154,1 (C_q triazol), 154,2 (C_q triazol), 155,7 (C₂ *o*-piridila), 172,0 (CO amida).

(R)-N-(1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 43):

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d^6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,10 (3H, t, $J = 8$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ *p*-etilbenzila), 1,25 (3H, s, CH_3 Aib), 1,28 (3H, s, CH_3 Aib), 2,53 (2H, q, $J = 8$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ *p*-etilbenzila), 2,83 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -fenila), 3,34 (2H, m, CH_2 β Trp), 5,07 (2H, s, CH_2 -*p*-etilbenzila), 5,19 (1H, m, CH α Trp), 6,77 (2H, d, $J_o = 8$ Hz, H_3 e H_5 *p*-etilbenzila), 6,81 (1H, t, $J_o = 7$ Hz, H_5 Trp), 6,99 (1H, t, $J_o = 8$ Hz, H_6 Trp), 7,05-7,10 (7H, m, CHar fenila, H_2 e H_6 *p*-etilbenzila), 7,13 (1H, d, $J = 2$ Hz, H_2 Trp), 7,20 (1H, d, $J_o = 7$ Hz, H_4 Trp), 7,28 (1H, d, $J_o = 8$ Hz, H_7 Trp), 8,03 (3H, brs, NH_2 Aib), 8,94 (1H, d, $J = 8$ Hz, NH amida), 10,79 (1H, s NH indol Trp).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d^6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 15,9 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$ *p*-etilbenzila), 23,5 (CH_3 Aib), 23,8 (CH_3 Aib), 26,5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -fenila), 28,1 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$ *p*-etilbenzila), 29,1 (CH_2 β Trp), 32,7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -fenila), 45,7 (CH α Trp), 45,8 (CH_2 -*p*-etilbenzila), 56,8 (Cq Aib), 109,8 (C_3 Trp), 111,8 (C_7 Trp), 118,3 (C_4 Trp), 118,7 (C_5 Trp), 121,3 (C_6 Trp), 124,9 (C_2 Trp), 126,5 (C_3 e C_5 *p*-etilbenzila), 126,6 (C_4 fenila), 127,3 (C_9 Trp), 128,6 (C_2 e C_6 *p*-etilbenzila, C_2 , C_3 , C_5 e C_6 fenila), 133,1 (C_1 *p*-etilbenzila), 136,5 (C_8 Trp), 140,8 (C_1 fenila), 143,8 (C_4 *p*-etilbenzila), 154,6 (Cq triazol), 154,9 (Cq triazol), 171,9 (CO amida).

(R)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida (Composto 44):

^1H RMN (300 MHz, DMSO d^6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,42 (m, 2H, H_3 e H_5 piperidila), 1,55 (m, 1H, H_5 piperidila), 2,23 (m, 1H, H_4 piperidila), 2,75 (m, 5H, H_2 piperidila e $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -fenila), 3,04 (m, 1H, H_6 piperidila), 3,13 (m, 1H, H_2 piperidila), 3,32 (m, 2H, CH_2 β Trp), 3,66 (s, 3H, OCH_3), 4,97 (m, 2H, CH_2 -*p*-metoxibenzila), 5,23 (m, 1H, CH α Trp), 6,70 (s, 4H, CHar *p*-metoxibenzila), 6,87 (t, 1H, $J_o = 8$ Hz, H_5 Trp), 7,00 (m, 2H, H_2 e H_6 Trp), 7,07 (d, 2H, $J_o = 8$ Hz, H_2 e H_6 fenila), 7,14 (d, 1H, $J_o = 7$ Hz, H_4 Trp), 7,18-7,30 (m, 4H, H_7 Trp, H_3 , H_4 e H_5 fenila), 8,16 e 8,46 (2 m, 2H, NH piperidila sal de TFA), 8,66 (d, 1H, $J = 8$ Hz, NH amida), 10,75

(1H, s, NH indol Trp).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO d_6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 24,9 (C_3 piperidila), 25,4 (C_5 piperidila), 26,5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-fenila}$), 29,2 ($\text{CH}_2 \beta\text{Trp}$), 32,7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-fenila}$), 38,7 (C_4 piperidila), 42,7 (C_2 e C_6 piperidila), 44,7 (CH Trp), 45,3 ($\text{CH}_2\text{-}p\text{-metoxibenzila}$), 55,5 (OCH_3), 110,2 (C_3 Trp), 111,7 (C_7 Trp), 114,4 (C_3 e C_5 $p\text{-metoxibenzila}$), 118,5 (C_4 Trp), 118,7 (C_5 Trp), 121,3 (C_6 Trp), 124,4 (C_2 Trp), 126,5 (C_2 e C_6 fenila), 127,5 (C_9 Trp), 127,8 (C_1 , C_2 e C_6 $p\text{-metoxibenzila}$), 128,7 (C_3 , C_4 e C_5 fenila), 136,4 (C_8 Trp), 140,8 (C_1 fenila), 155,3 (Cq triazol), 155,4 (Cq triazol), 159,1 (C_4 $p\text{-metoxibenzila}$), 173,1 (CO amida).

(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida (Composto 45):

^1H RMN (300 MHz, DMSO d_6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,41 (m, 2H, H_3 e H_5 piperidila), 1,54 (dd, 1H, $J = 13$ Hz e 2 Hz, H_5 piperidila), 2,23 (m, 1H, H_4 piperidila), 2,72 (m, 2H, H_2 e H_6 piperidila), 2,77-2,93 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 3,06 (m, 2H, H_2 e H_6 piperidila), 3,32 (m, 2H, $\text{CH}_2 \beta\text{Trp}$), 3,65 (s, 3H, OCH_3), 4,94 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-}p\text{-metoxibenzila}$), 5,22 (m, 1H, CH αTrp), 6,68 (s, 4H, CHar $p\text{-metoxibenzila}$), 6,87 (m, 3H, H_5 e H_6 Trp, H_5 indol), 6,98 (m, 4H, H_2 e H_6 indol, H_2 e H_4 Trp), 7,20-7,33 (m, 3H, H_4 e H_7 indol, H_7 Trp), 8,15 e 8,46 (2 m, 2H, NH piperidila sal de TFA), 8,64 (d, 1H, $J = 8$ Hz, NH amida), 10,74 (s, 2H, NH indol e NH indol Trp).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO d_6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 22,9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 24,9 (C_3 piperidila), 25,4 (C_5 piperidila), 26,0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 29,3 ($\text{CH}_2 \beta\text{Trp}$), 39,1 (C_4 piperidila), 42,7 (C_2 e C_6 piperidila), 44,7 (CH αTrp), 45,3 ($\text{CH}_2\text{-}p\text{-metoxibenzila}$), 55,5 (OCH_3), 109,5 (C_3 Trp), 111,7 (C_7 indol e C_7 Trp), 113,5 (C_3 indol), 114,4 (C_3 e C_5 $p\text{-metoxibenzila}$), 118,5 (C_4 indol e C_4 Trp), 118,6 (C_5 indol e C_5 Trp), 121,2 (C_6 indol), 121,3 (C_6 Trp), 122,9 (C_2 indol e C_2 Trp), 127,2 (C_9 indol), 127,6 (C_9 Trp, C_2 e C_6 $p\text{-metoxibenzila}$), 127,9 (C_1 $p\text{-metoxibenzila}$), 136,4 (C_8 Trp), 136,6 (C_8 indol), 154,9 (Cq triazol), 155,2 (Cq triazol), 159,0 (C_4 $p\text{-metoxibenzila}$), 173,0 (CO amida).

(R)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-

il)etil)-2-aminoacetamida (Composto 50):¹H RMN (300 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 2,78 (m, 4H, CH₂-CH₂-fenila), 3,26 (1H, dd, J = 14 Hz e 7 Hz, CH₂ βTrp), 3,39 (m, 3H, CH₂ βTrp e CH₂-NH₂), 3,65 (s, 3H, OCH₃),
 5 4,95 (m, 2H, CH₂-*p*-metoxibenzila), 5,20 (m, 1H, CH αTrp), 6,63 (s, 4H, CHar *p*-metoxibenzila), 6,86 (t, 1H, J_o = 7 Hz, H₅ Trp), 6,99 (s, 1H, H₂ Trp), 7,02 (t, 1H, J_o = 7 Hz, H₆ Trp), 7,10 (m, 2H, H₂ e H₆ fenila), 7,15 (d, 1H, J_o = 7 Hz, H₄ Trp), 7,23 (m, 3H, H₃, H₄ e H₅ Trp), 7,31 (d, 1H, J_o = 8 Hz, H₇ Trp), 7,95 (brs, 3H, NH₂ Gli, sal de TFA), 9,20 (d, 1H, J = 8 Hz, NH amida), 10,82 (s, 1H, NH
 10 indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 26,5 (CH₂-CH₂-fenila), 29,8 (CH₂ βTrp), 32,7 (CH₂-CH₂-fenila), 39,0 (CH₂-NH₂), 45,3 (CH₂-*p*-metoxibenzila), 45,4 (CH αTrp), 55,4 (OCH₃), 109,7 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp), 114,5 (C₃ e C₅ *p*-metoxibenzila),
 15 118,3 (C₄ Trp), 118,9 (C₅ Trp), 121,4 (C₆ Trp), 124,6 (C₂ Trp), 126,5 (C₂ e C₆ fenila), 127,3 (C₉ Trp), 127,7 (C₁ *p*-metoxibenzila), 127,8 (C₂ e C₆ *p*-metoxibenzila), 128,7 (C₃, C₄ e C₅ fenila), 136,4 (C₈ Trp), 140,9 (C₁ fenila), 154,3 (Cq triazol), 154,8 (Cq triazol), 159,0 (C₄ *p*-metoxibenzila), 166,1 (CO amida).

20 (R)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida (Composto 51):

¹H RMN (300 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 2,77-2,88 (m, 4H, CH₂-CH₂-fenila), 3,37 (m, 2H, CH₂ βTrp), 3,64 (s, 3H, OCH₃), 3,74 (m, 2H, CH₂-*o*-piridila), 5,03 (m, 2H, CH₂-*p*-metoxibenzila), 5,24 (m, 1H, CH αTrp), 6,65 (s, 4H, CHar *p*-metoxibenzila),
 25 6,85 (t, 1H, J_o = 7 Hz, H₅ Trp), 7,01 (m, 2H, H₂ e H₆ Trp), 7,08 (d, 2H, J_o = 7 Hz, H₂ e H₆ fenila), 7,15 (d, 1H, J_o = 7 Hz, H₄ Trp), 7,21 (m, 3H, H₃, H₄ e H₅ fenila), 7,27-7,36 (m, 2H, H₇ Trp e H₃ *o*-piridila), 7,58 (t, 1H, J = 6 Hz, H₅ *o*-piridila), 8,04 (t, 1H, J_o = 8 Hz, H₄ *o*-piridila), 8,62 (d, 1H, J_{αβ} = 5 Hz, H₆ *o*-piridila), 9,17 (d, 1H, J = 8 hz, NH amida), 10,81 (s, 1H, NH indol Trp).
 30

¹³C RMN (75 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):δ (ppm) 26,4 (CH₂-CH₂-fenila), 29,2 (CH₂ βTrp), 32,4 (CH₂-CH₂-

fenila), 41,7 (CH₂-*o*-piridila), 45,3 (CH α Trp), 45,7 (CH₂-*p*-metoxibenzila), 55,5 (OCH₃), 109,7 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp), 114,4 (C₃ e C₅ *p*-metoxibenzila), 118,4 (C₄ Trp), 118,8 (C₅ Trp), 121,4 (C₆ Trp), 124,1 (C₃ *o*-piridila), 124,6 (C₂ Trp), 126,4 (C₅ *o*-piridila), 126,6 (C₂ e C₆ fenila), 127,2 (C₉ Trp), 127,4 (C₁ *p*-metoxibenzila), 127,9 (C₂ e C₆ *p*-metoxibenzila), 128,7 (C₃, C₄ e C₅ fenila), 136,4 (C₈ Trp), 140,5 (C₁ fenila), 142,1 (C₄ *o*-piridila), 145,3 (C₆ *o*-piridila), 153,0 (C₂ *o*-piridila), 154,5 (Cq triazol), 155,3 (Cq triazol), 159,1 (C₄ *p*-metoxibenzila), 167,9 (CO amida).

10 (R)-N-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida (Composto 64):

¹H RMN (300 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 2,83 (m, 2H, CH₂-CH₂-fenila), 2,90 (m, 2H, CH₂-CH₂-fenila), 3,48 (m, 2H, CH₂ β Trp), 3,57 (s, 3H, OCH₃), 3,61 (s, 3H, OCH₃), 4,97 (d, 1H, J = 17 Hz, CH₂-*o,p*-dimetoxibenzila), 5,09 (d, 1H, J = 17 Hz, CH₂-*o,p*-dimetoxibenzila), 5,56 (m, 1H, CH α Trp), 6,18 (dd, 1H, J_o = 8 Hz e J_m = 2 Hz, H₅ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,41 (d, 1H, J_m = 2 Hz, H₃ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,55 (d, 1H, J_o = 8 Hz, H₆ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,87 (t, 1H, J_o = 8 Hz, H₅ Trp), 7,01 (t, 1H, J_o = 8 Hz, H₆ Trp), 7,08 (m, 3H, H₂ Trp, H₂ e H₆ fenila), 7,14 (d, 1H, J_o = 7 Hz, H₄ Trp), 7,19-7,31 (m, 4H, H₇ Trp, H₃, H₄ e H₅ fenila), 7,56 (t, 1H, J = 8 Hz, NH amida), 7,91 (m, 2H, H₄ e H₅ *o*-piridila), 8,57 (d, 1H, J_{□□} = 5 Hz, H₆ *o*-piridila), 9,16 (d, 1H, J_o = 8 Hz, H₃ *o*-piridila), 10,80 (s, 1H, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 26,2 (CH₂-CH₂-fenila), 28,8 (CH₂ β Trp), 32,1 (CH₂-CH₂-fenila), 43,0 (CH₂- *o,p*-dimetoxibenzila), 45,5 (CH α Trp), 55,6 (OCH₃), 55,8 (OCH₃), 98,9 (C₃ *o,p*-dimetoxibenzila), 105,0 (C₅ *o,p*-dimetoxibenzila), 109,5 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp), 114,4 (C₁ *o,p*-dimetoxibenzila), 118,4 (C₄ Trp), 118,8 (C₅ Trp), 121,4 (C₆ Trp), 122,4 (C₃ *o*-piridila), 124,4 (C₂ Trp), 126,7 (C₆ *o,p*-dimetoxibenzila), 127,2 (C₅ *o*-piridile), 127,5 (C₉ Trp), 128,6-128,8 (C₂, C₃, C₄, C₅ e C₆ fenila), 136,4 (C₈ Trp), 138,1 (C₄ *o*-piridila), 140,2 (C₁ fenila), 148,8 (C₆ *o*-piridila), 149,3 (C₂ *o*-piridila), 155,2 (Cq triazol), 155,4 (Cq triazol), 157,9 (C₂ *o,p*-dimetoxibenzila), 161,0 (C₄ *o,p*-dimetoxibenzila), 163,9

(CO amida).

(R)-N-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida (Composto 66):

^1H RMN (300 MHz, DMSO d^6 , 26,8°C (300°K)):

- 5 δ (ppm) 2,87 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -fenila), 3,51 (m, 2H, CH_2 β Trp), 3,58 (s, 3H, OCH_3), 3,59 (s, 3H, OCH_3), 4,97 (d, 1H, $J = 17$ Hz, CH_2 - o,p -dimetoxibenzila), 5,08 (d, 1H, $J = 17$ Hz, CH_2 - o,p -dimetoxibenzila), 5,56 (s, 1H, CH α Trp), 6,10 (dd, 1H, $J_o = 8$ Hz e $J_m = 2$ Hz, H_5 o,p -dimetoxibenzila), 6,36 (d, 1H, $J_m = 2$ Hz, H_3 o,p -dimetoxibenzila), 6,40 (d, 1H, $J_o = 8$ Hz, H_6 o,p -dimetoxibenzila), 6,87 (t, 1H, $J_o = 8$ Hz, H_5 Trp), 7,00 (t, 1H, $J_o = 7$ Hz, H_6 Trp), 7,09 (m, 3H, H_2 Trp, H_2 e H_6 fenila), 7,15 (d, 1H, $J_o = 7$ Hz, H_4 Trp), 7,19-7,28 (m, 3H, H_3 , H_4 e H_5 fenila), 7,36 (d, 1H, $J_o = 8$ Hz, H_7 Trp), 8,61 (t, 1H, $J = 2$ Hz, H_3 o -pirazinila), 8,78 (d, 1H, $J = 2$ Hz, H_5 o -pirazinila), 8,94 (d, 1H, $J = 1$ Hz, H_6 o -pirazinila), 9,26 (d, 1H, $J = 8$ Hz, NH amida), 10,78 (s, 1H, NH indol Trp).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO d^6 , 26,8°C (300°K)):

- δ (ppm) 26,1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -fenila), 28,4 (CH_2 β Trp), 32,1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -fenila), 42,9 (CH_2 - o,p -dimetoxibenzila), 45,5 (CH α Trp), 55,5 (OCH_3), 55,8 (OCH_3), 98,7 (C_3 o,p -dimetoxibenzila), 104,9 (C_5 o,p -dimetoxibenzila), 109,7 (C_3 o,p -dimetoxibenzila), 111,8 (C_7 Trp), 114,5 (C_1 o,p -dimetoxibenzila), 118,5 (C_4 Trp), 118,8 (C_5 Trp), 121,4 (C_6 Trp), 124,4 (C_2 Trp), 126,7 (C_6 o,p -dimetoxibenzila), 127,5 (C_9 Trp), 128,1 (C_4 fenila), 128,7-128,8 (C_2 , C_3 , C_5 e C_6 fenila), 136,4 (C_8 Trp), 140,3 (C_1 fenila), 141,2 (C_6 o,p -dimetoxibenzila), 144,2 (C_2 o -pirazinila), 144,3 (C_3 o -pirazinila), 146,8 (C_5 o -pirazinila), 155,2 (Cqs triazol), 157,7 (C_2 o,p -dimetoxibenzila), 160,7 (CO amida), 162,9 (C_4 o,p -dimetoxibenzila).

(S)-N-((R)-1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida (Composto 70):

^1H RMN (300 MHz, DMSO d^6 , 26,8°C (300°K)):

- 30 δ (ppm) 1,40 (m, 1H, H_3 Pro), 1,53 (m, 1H, H_4 Pro), 1,71 (m, 1H, H_4 Pro), 2,09 (m, 1H, H_3 Pro), 2,90 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -indol), 3,06 (t, 2H, $J = 6$ Hz, H_5 Pro), 3,28 (m, 2H, CH_2 β Trp), 3,40(s, 3H, OCH_3), 3,80 (s, 3H, OCH_3),

3,80 (m, 1H, CH α Pro), 4,80(d, 1H, J = 17 Hz, CH₂-*o,p*-dimetoxibenzila), 5,4 (d, 1H, J = 17 Hz, CH₂-*o,p*-dimetoxibenzila), 5,1 (m, 1H, CH α Trp), 6,26 (dd, 1H, J_o = 8 Hz e J_m = 2 Hz, H₅ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,38 (d, 1H, J_o = 8 Hz, H₆ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,53 (d, 1H, J_m = 2 Hz, H₃ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,84 (t, 1H, H₅ indol), 6,91 (t, 1H, J_o = 8 Hz, H₅ Trp), 6,93-7,07 (m, 4H, H₂ e H₆ indol, H₂ e H₆ Trp), 7,16 (d, 1H, J_o = 8 Hz, H₄ Trp), 7,29 (m, 3H, H₄ e H₇ indol, H₇ Trp), 8,39 e 9,10 (2 m, 2H, NH Pro sal de TFA), 9,22 (d, 1H, J = 8 Hz, NH amida), 10,76 (s, 1H, NH indol), 10,80 (s, 1H, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):

10 δ (ppm) 22,9 (CH₂-CH₂-indol), 23,5 (C₄ Pro), 25,8 (CH₂-CH₂-indol), 29,6 (CH₂ β Trp), 29,8 (C₃ Pro), 41,9 (CH₂-*o,p*-dimetoxibenzila), 45,2 (CH α Trp), 46,0 (C₅ Pro), 55,7 (OCH₃), 55,9 (OCH₃), 59,3 (CH α Pro), 99,0 (C₃ *o,p*-dimetoxibenzila), 105,1 (C₅ *o,p*-dimetoxibenzila), 109,7 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ indol e C₇ Trp), 113,4 (C₃ indol), 115,6 (C₁ *o,p*-dimetoxibenzila), 15
118,4 (C₄ indol e C₄ Trp), 118,7 (C₅ indol e C₅ Trp), 121,4 (C₆ indol e C₆ Trp), 123,0 (C₂ indol e C₂ Trp), 127,2 (C₉ indol), 127,3 (C₉ Trp), 128,1 (C₆ *o,p*-dimetoxibenzila), 136,5 (C₈ Trp), 136,6 (C₈ indol), 155,0 (Cq triazol), 157,8 (C₂ *o,p*-dimetoxibenzila), 160,9 (C₄ *o,p*-dimetoxibenzila), 168,1 (CO amida).

20 (R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida (Composto 71):

¹H RMN (300 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 3,01 (m, 2H, CH₂-CH₂-indol), 3,10 (m, 2H, CH₂-CH₂-indol), 3,51 (m, 2H, CH₂ β Trp), 3,55 (s, 3H, OCH₃), 3,57 (s, 3H, OCH₃), 5,15 (d, 2H, J = 7 Hz, CH₂-*o,p*-dimetoxibenzila), 5,63 (m, 1H, CH α Trp), 6,08 (dd, 1H, J_o = 8 Hz e J_m = 2 Hz, H₅ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,35 (d, 1H, J_m = 2 Hz, H₃ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,53 (d, 1H, J_o = 8 Hz, H₆ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,89 (m, 2H, H₅ indol e H₅ Trp), 6,99 (m, 2H, H₆ indol e H₆ Trp), 7,08 (m, 2H, H₂ indol e H₂ Trp), 7,29 (m, 3H, H₄ Trp, H₄ e H₇ indol), 7,41 (d, 1H, J_o = 8 Hz, H₇ Trp), 8,61 (t, 1H, J = 2 Hz, H₃ *o*-pirazina), 8,79 (d, 1H, J = 2 Hz, H₅ *o*-pirazina), 8,94 (d, 1H, J = 1 Hz, H₆ *o*-pirazina), 9,43 (d, 1H, J = 8 Hz, NH amida), 10,84 (s, 2H, NH indol e NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 22,0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 25,3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 27,9 (CH_2 β Trp), 44,1 ($\text{CH}_2\text{-}o,p\text{-dimetoxibenzila}$), 45,5 ($\text{CH } \beta$ Trp), 55,5 (OCH_3), 55,8 (OCH_3), 98,8 (C_3 $o,p\text{-dimetoxibenzila}$), 104,9 (C_5 $o,p\text{-dimetoxibenzila}$), 109,3 (C_3 Trp), 111,8 (C_7 indol e C_7 Trp), 112,1 (C_3 indol), 113,4 (C_1 $o,p\text{-dimetoxibenzila}$), 118,4 (C_4 indol), 118,5 (C_4 Trp), 118,8 (C_5 indol e C_5 Trp), 121,5 (C_6 indol e C_6 Trp), 127,0 (C_9 indol), 127,4 (C_9 Trp), 136,4 (C_8 Trp), 136,6 (C_8 indol), 141,2 (C_6 $o\text{-pirazina}$), 144,1 (C_2 $o\text{-pirazina}$), 144,3 (C_3 $o\text{-pirazina}$), 146,8 (C_5 $o\text{-pirazina}$), 155,4 (Cq triazol), 156,0 (Cq triazol), 157,8 (C_2 $o,p\text{-dimetoxibenzila}$), 161,0 (CO amida), 163,2 (C_4 $o,p\text{-dimetoxibenzila}$).
 5
 10 (R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)picolinamida (Composto 73):

^1H RMN (300 MHz, DMSO d_6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 2,94 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 3,47 (m, 2H, CH_2 β Trp), 3,57 (s, 3H, OCH_3), 3,60 (s, 3H, OCH_3), 5,05 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-}o,p\text{-dimetoxibenzila}$), 5,56 (m, 1H, $\text{CH } \alpha$ Trp), 6,14 (dd, 1H, $J_o = 8$ Hz e $J_m = 2$ Hz, H_5 $o,p\text{-dimetoxibenzila}$), 6,41 (d, 1H, $J_m = 2$ Hz, H_3 $o,p\text{-dimetoxibenzila}$), 6,52 (d, 1H, $J_o = 8$ Hz, H_6 $o,p\text{-dimetoxibenzila}$), 6,88 (t, 2H, $J_o = 7$ Hz, H_5 indol e H_5 Trp), 6,99 (t, 1H, $J_o = 8$ Hz, H_6 Trp), 7,01 (t, 1H, $J_o = 8$ Hz, H_6 indol), 7,04 (d, 1H, $J = 2$ Hz, H_2 Trp), 7,07 (d, 1H, $J = 2$ Hz, H_2 indol), 7,27-7,33 (m, 4H, H_4 e H_7 Trp, H_4 e H_7 indol), 7,55 (m, 1H, NH amida), 7,90 (m, 2H, H_4 e H_5 $o\text{-piridila}$), 8,57 (d, 1H, $J_{\alpha\beta} = 4$ Hz, H_6 $o\text{-piridila}$), 9,15 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H_3 $o\text{-piridila}$), 10,78 (brs, 2H NH indol e NH indol Trp).
 15
 20

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO d_6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 22,3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 25,6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 28,9 (CH_2 β Trp), 43,1 ($\text{CH}_2\text{-}o,p\text{-dimetoxibenzila}$), 45,5 ($\text{CH } \alpha$ Trp), 55,5 (OCH_3), 55,8 (OCH_3), 98,9 (C_3 $o,p\text{-dimetoxibenzila}$), 105,0 (C_5 $o,p\text{-dimetoxibenzila}$), 109,5 (C_3 Trp), 111,8 (C_7 indol e C_7 Trp), 112,8 (C_3 indol), 114,4 (C_1 $o,p\text{-dimetoxibenzila}$), 118,4 (C_4 indol e C_4 Trp), 118,7 (C_5 indol), 118,8 (C_5 Trp), 121,4 (C_6 indol e C_6 Trp), 122,5 (C_2 indol e C_3 $o\text{-piridila}$), 123,1 (C_2 Trp), 127,1 (C_5 $o\text{-piridila}$), 127,2 (C_9 indol), 127,5 (C_9 Trp), 128,6 (C_6 $o,p\text{-dimetoxibenzila}$), 136,4 (C_8 Trp), 136,6 (C_8 indol), 139,1 (C_4 $o\text{-piridila}$), 146,6 (C_6 $o\text{-piridila}$), 150,6 (C_2 $o\text{-piridila}$), 155,5 (Cq triazol), 155,6 (Cq triazol),
 25
 30

157,8 (C₂ *o,p*-dimetoxibenzila), 161,0 (C₄ *o,p*-dimetoxibenzila), 163,9 (CO amida).

(R)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (Composto 74):

5 ¹H RMN (300 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 2,79 (m, 2H, CH₂-CH₂-indol), 2,86 (m, 2H, CH₂-CH₂-indol), 3,30 (dd, 1H, ³J = 14 Hz e 5 Hz, CH₂ βTrp), 3,38 (dd, 1H, ³J = 14 Hz e 6 Hz, CH₂ βTrp), 3,62 (s, 3H, OCH₃), 3,63 (s, 3H, OCH₃), 4,47 (d, 1H, ³J = 17 Hz, CH₂-*o,p*-dimetoxibenzila), 4,59 (d, 1H, ³J = 17 Hz, CH₂-*o,p*-dimetoxibenzila), 6,11 (dd, 1H, J_o = 8 Hz e J_m = 2 Hz, H₅ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,20 (d, 1H, J_o = 8 Hz, H₆ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,45 (d, 1H, J_m = 2 Hz, H₃ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,87 (t, 1H, J_o = 8 Hz, H₅ Trp), 6,91 (t, 1H, J_o = 8 Hz, H₅ indol), 7,00-7,04 (m, 2H, H₆ indol e H₆ Trp), 7,07 (s, 1H, H₂ indol), 7,09 (s, 1H, H₂ Trp), 7,17-7,35 (m, 4H, H₄ e H₇ indol, H₄ e H₇ Trp), 8,75 (brs, 3H, NH₂ sal de TFA), 10,78 (s, 1H, NH indol), 11,00 (s, 1H, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 22,9 (CH₂-CH₂-indol), 25,7 (CH₂-CH₂-indol), 29,9 (CH₂ βTrp), 41,5 (CH₂-*o,p*-dimetoxibenzila), 46,5 (CH αTrp), 55,6 (OCH₃), 55,9 (OCH₃), 98,8 (C₃ *o,p*-dimetoxibenzila), 105,0 (C₅ *o,p*-dimetoxibenzila), 107,4 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ indol e C₇ Trp), 113,4 (C₃ indol), 115,1 (C₁ *o,p*-dimetoxibenzila), 118,0 (C₄ indol), 118,4 (C₄ Trp), 118,6 (C₅ Trp), 119,0 (C₅ indol), 121,3 (C₆ Trp), 121,6 (C₆ indol), 122,9 (C₂ indol), 125,4 (C₂ Trp), 127,1 (C₉ indol e C₉ Trp), 128,5 (C₆ *o,p*-dimetoxibenzila), 136,5 (C₈ Trp), 136,6 (C₈ indol), 152,3 (Cq triazol), 155,6 (Cq triazol), 157,6 (C₂ *o,p*-dimetoxibenzila), 160,8 (C₄ *o,p*-dimetoxibenzila).

(R)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida (Composto 79):

¹H RMN (300 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):

30 δ (ppm) 2,85 (m, 4H, CH₂-CH₂-fenila), 3,51 (m, 2H, CH₂ βTrp), 3,59 (s, 3H, OCH₃), 5,11 (d, 1H, J = 17 Hz, CH₂-*p*-metoxibenzila), 5,23 (d, 1H, J = 17 Hz, CH₂-*p*-metoxibenzila), 5,51 (m, 1H, CH αTrp), 6,59 (d, 2H, J_o

= 8 Hz, H₃ e H₅ *p*-metoxibenzila), 6,73 (d, 2H, J_o = 8 Hz, H₂ e H₆ *p*-metoxibenzila), 6,87 (t, 1H, J_o = 8 Hz, H₅ Trp), 7,01 (t, 1H, J_o = 8 Hz, H₆ Trp), 7,06 (m, 2H, H₂ e H₆ fenila), 7,10 (d, 1H, J = 2 Hz, H₂ Trp), 7,14 (d, 1H, J_o = 7 Hz, H₄ Trp), 7,24 (m, 3H, H₃, H₄ e H₅ fenila), 7,34 (d, 1H, J_o = 8 Hz, H₇ Trp),
 5 7,55 (m, 1H, NH amida), 7,88 (m, 2H, H₄ e H₅ *o*-piridila), 8,56 (d, 1H, J_{αβ} = 4 Hz, H₆ *o*-piridila), 9,20 (d, 1H, J_o = 8 Hz, H₃ *o*-piridila), 10,80 (s, 1H, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 26,2 (CH₂-CH₂-fenila), 28,6 (CH₂ βTrp), 32,1 (CH₂-CH₂-
 10 fenila), 45,5 (CH αTrp), 46,2 (CH₂-*p*-metoxibenzila), 55,4 (OCH₃), 109,6 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp), 114,3 (C₃ e C₅ *p*-metoxibenzila), 118,5 (C₄ Trp), 118,8 (C₅ Trp), 121,4 (C₆ Trp), 122,5 (C₃ *o*-piridila), 124,5 (C₂ Trp), 127,2 (C₂ e C₆ fenila), 127,4 (C₉ Trp e C₁ *p*-metoxibenzila), 127,8 (C₅ *o*-piridila), 128,7 (C₂ e C₆ *p*-metoxibenzila), 128,8 (C₃, C₄ e C₅ fenila), 136,4 (C₈ Trp), 138,1 (C₄ *o*-
 15 piridila), 140,3 (C₁ fenila), 148,7 (C₆ *o*-piridila), 149,3 (C₂ *o*-piridila), 155,0 (Cq triazol), 155,3 (Cq triazol), 159,0 (C₄ *p*-metoxibenzila), 164,1 (CO amida).

(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)picolinamida (Composto 80):

¹H RMN (300 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):

20 δ (ppm) 2,95 (m, 4H, CH₂-CH₂-indol), 3,48 (m, 2H, CH₂ βTrp), 3,58 (s, 3H, OCH₃), 5,16 (m, 2H, CH₂-*p*-metoxibenzila), 5,50 (m, 1H, CH αTrp), 6,57 (d, 2H, J_o = 8 Hz, H₃ e H₅ *p*-metoxibenzila), 6,72 (d, 2H, J_o = 8 Hz, H₂ e H₆ *p*-metoxibenzila), 6,87 (t, 2H, J_o = 8 Hz, H₅ Trp e H₅ indol), 6,96-
 7,07 (m, 5H, H₂ e H₆ indol, H₂, H₄ e H₆ Trp), 7,27-7,34 (m, 3H, H₄ e H₇ indol,
 25 H₇ Trp), 7,55 (m, 1H, NH amida), 7,88 (m, 2H, H₄ e H₅ *o*-piridila), 8,56 (d, 1H, J_{αβ} = 4 Hz, H₆ *o*-piridila), 9,18 (d, 1H, J_o = 8 Hz, H₃ *o*-piridila), 10,77 (brs, 2H, NH indol Trp e NH indol).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 22,4 (CH₂-CH₂-indol), 25,7 (CH₂-CH₂-indol), 28,9 (CH₂
 30 βTrp), 45,5 (CH αTrp), 46,2 (CH₂-*p*-metoxibenzila), 55,4 (OCH₃), 109,7 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp e C₇ indol), 112,6 (C₃ indol), 114,3 (C₃ e C₅ *p*-metoxibenzila), 118,4 (C₄ Trp e C₄ indol), 118,7 (C₅ indol), 118,8 (C₅ Trp),

121,4 (C₆ Trp e C₆ indol), 122,4 (C₃ o-piridila e C₂ indol), 124,5 (C₂ Trp), 126,7 (C₉ indol), 127,1 (C₉ Trp), 127,2 (C₅ o-piridila), 127,5 (C₁ *p*-metoxibenzila), 127,7 (C₂ e C₆ *p*-metoxibenzila), 136,4 (C₈ Trp), 136,6 (C₈ indol), 138,1 (C₄ o-piridila), 148,7 (C₆ o-piridila), 149,3 (C₂ o-piridila), 155,3 (Cq triazol), 159,0 (C₄ *p*-metoxibenzila), 164,0 (CO amida).

(R)-N-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperazina-2-carboxamida (Composto 81):

¹H RMN (300 MHz, DMSO d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 2,18 (m, 2H, NH piperazina), 2,96 (m, 6H, H₂, H₅ e H₆ piperazina), 3,34 (d, 2H, J = 7 Hz, CH₂ βTrp), 3,57 (m, 4H, CH₂-CH₂-indol), 3,61 (s, 3H, OMe), 3,64 (m, 1H, H₃ piperazina), 4,82 (m, 2H, CH₂-*p*-metoxibenzila), 5,40 (m, 1H, CH αTrp), 6,45 (d, 2H, J_o = 8 Hz, H₃ e H₅ *p*-metoxibenzila), 6,51 (d, 2H, J_o = 8 Hz, H₂ e H₆ *p*-metoxibenzila), 6,65-7,47 (m, 10H, CHar, indol e indol Trp), 8,95 (m, 1H, NH amida), 10,88 (d, 1H, J = 2 Hz, NH indol), 10,91 (s, 1H, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 22,5 (CH₂-CH₂-indol), 25,6 (CH₂-CH₂-indol), 31,3 (CH₂ βTrp), 41,9 (CH₂-*p*-metoxibenzila), 47,7 (CH αTrp, C₅ e C₆ piperazina), 55,5 (OCH₃ e C₂ piperazina), 61,1 (C₃ piperazina), 109,3 (C₃ Trp), 111,7 (C₇ indol e C₇ Trp), 114,0 (C₃ indol), 114,3 (C₃ e C₅ *p*-metoxibenzila), 118,6 (C₄ indol), 118,7 (C₄ Trp), 118,9 (C₅ indol e C₅ Trp), 121,4 (C₆ indol), 121,5 (C₆ Trp), 123,9 (C₂ indol e C₂ Trp), 127,0 (C₉ indol), 127,2 (C₉ Trp), 127,7 (C₁ *p*-metoxibenzila), 128,1 (C₂ e C₆ *p*-metoxibenzila), 136,3 (C₈ Trp), 136,5 (C₈ indol), 155,5 (Cq triazol), 162,2 (C₄ *p*-metoxibenzila), 171,1 (CO amida).

(S)-N-((R)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida (Composto 89):

¹H RMN (300 MHz, DMSO d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,42 (m, 1H, H₃ Pro), 1,52 (m, 1H, H₄ Pro), 1,72 (m, 1H, H₄ Pro), 2,07 (m, 1H, H₃ Pro), 2,94 (m, 4H, CH₂-CH₂-indol), 3,05 (t, 2H, J = 6 Hz, H₅ Pro), 3,30 (m, 2H, CH₂ βTrp), 3,67 (s, 3H, OCH₃), 3,96 (m, 1H, CH αPro), 5,02 (s, 2H, CH₂-*p*-metoxibenzila), 5,19 (m, 1H, CH αTrp), 6,73 (s, 4H, CHar *p*-metoxibenzila), 6,84 (t, 1H, J_o = 8 Hz, H₅ indol), 6,90 (t, 1H, J_o = 8

Hz, H₅ Trp), 6,93-7,06 (m, 4H, H₂ e H₆ indol, H₂ e H₆ Trp), 7,17 (d, 1H, J_o = 8 Hz, H₄ Trp), 7,29 (d, 3H, J_o = 8 Hz, H₄ e H₇ indol, H₇ Trp), 8,39 e 9,10 (2 m, 2H, NH Pro sal de TFA), 9,25 (d, 1H, J = 8 Hz, NH amida), 10,76 (s, 1H, NH indol), 10,80 (d, 1H, J = 2 Hz, NH indol Trp).

5 ¹³C RMN (75 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 22,8 (CH₂-CH₂-indol), 23,5 (C₄ Pro), 25,8 (CH₂-CH₂-indol), 29,4 (CH₂ βTrp), 29,8 (C₃ Pro), 45,2 (CH αTrp), 45,5 (CH₂-*p*-metoxibenzila), 46,0 (C₅ Pro), 55,5 (OCH₃), 59,3 (CH αPro), 109,6 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ indol e C₇ Trp), 113,4 (C₃ indol), 114,6 (C₃ e C₅ *p*-metoxibenzila), 10 118,4 (C₄ indol), 118,5 (C₄ Trp), 118,7 (C₅ indol e C₅ Trp), 121,4 (C₆ indol e C₆ Trp), 123,0 (C₂ Trp), 124,7 (C₂ indol), 127,2 (C₉ indol), 127,3 (C₉ Trp), 127,7 (C₁ *p*-metoxibenzila), 127,8 (C₂ e C₆ *p*-metoxibenzila), 126,5 (C₈ Trp), 136,6 (C₈ indol), 154,8 (Cq triazol), 154,9 (Cq triazol), 159,2 (C₄ *p*-metoxibenzila), 168,2 (CO amida).

15 (R)-N-((R)-1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida (Composto 90):

¹H RMN (300 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,23 (m, 1H, H₃ Pro), 1,52 (m, 1H, H₄ Pro), 1,74 (m, 1H, H₄ Pro), 2,08 (m, 1H, H₃ Pro), 2,81 (m, 2H, H₅ Pro), 2,90-3,14 (m, 4H, CH₂-CH₂-indol), 3,31 (dd, 1H, J = 14 Hz e 7 Hz, CH₂ βTrp), 3,41 (dd, 1H, J = 14 Hz e 8 Hz, CH₂ βTrp), 3,63 (s, 3H, OCH₃), 4,05 (m, 1H, CH αPro), 4,86 (s, 2H, CH₂-*p*-metoxibenzila), 5,21 (m, 1H, CH αTrp), 6,63 (s, 4H, CHar *p*-metoxibenzila), 6,88 (t, 2H, J_o = 7 Hz, H₅ indol e H₅ Trp), 7,02 (m, 4H, H₂ e H₆ indol, H₂ e H₆ Trp), 7,26-7,34 (m, 4H, H₄ e H₇ indol, H₄ e H₇ Trp), 8,51 e 25 9,18 (2 m, 2H, NH Pro, sal de TFA), 9,27 (d, 1H, J = 8 Hz, NH amida), 10,73 (s, 1H, NH indol), 10,80 (s, 1H, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 22,8 (CH₂-CH₂-indol), 23,8 (C₄ Pro), 25,9 (CH₂-CH₂-indol), 29,7 (CH₂ βTrp e C₃ Pro), 45,4 (CH₂-*p*-metoxibenzila), 45,8 (CH αTrp), 30 46,1 (C₅ Pro), 55,5 (OCH₃), 59,2 (CH αPro), 109,7 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp), 111,9 (C₇ indol), 113,4 (C₃ indol), 114,4 (C₃ e C₅ *p*-metoxibenzila), 118,3 (C₄ indol), 118,5 (C₄ Trp), 118,6 (C₅ indol), 118,9 (C₅ Trp), 121,4 (C₆ indol e C₆

Trp), 122,9 (C₂ indol e C₂ Trp), 127,2 (C₉ indol), 127,4 (C₉ Trp), 127,6 (C₁, C₂ e C₆ *p*-metoxibenzila), 136,5 (C₈ Trp), 136,6 (C₈ indol), 154,4 (Cq triazol), 155,0 (Cq triazol), 159,1 (C₄ *p*-metoxibenzila), 168,3 (CO amida).

(R)-N-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-bromobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-

5 (1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 92):

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d⁶):

δ (ppm) 1,28 (3H, s, CH₃ Aib), 1,30 (3H, s, CH₃ Aib), 2,90 (2H, m, CH₂-CH₂-indol), 3,00 (2H, m, CH₂-CH₂-indol), 3,37 (2H, m, CH₂ βTrp), 5,10 (2H, s, CH₂ 4-bromobenzila), 5,13 (1H, m, C α H Trp), 6,75 (2H, d, J = 8,1, H₂, H₆ 4-bromobenzila), 6,88 (1H, t, J = 7,3, H₅ Trp), 6,93 (1H, t, J = 7,5, H₅ indol), 7,03 (1H, t, J = 7,0, H₆ Trp), 7,05 (1H, H₆ indol), 7,07 (1H, d, J = 1,7, H₂ indol), 7,09 (1H, d, J = 1,8, H₂ Trp), 7,12 (1H, d, J = 8,2, H₄ Trp), 7,28 (1H, d, J = 7,9, H₄ indol), 7,32 (2H, d, J = 8,2, H₇ Trp, H₇ indol), 7,41 (2H, d, J = 8,1, H₃, H₅ 4-bromobenzila), 8,01 (2H, s, NH₂ Aib), 8,95 (1H, d, J = 7,9, NH Trp), 10,77 (1H, brs, NH indol), 10,80 (1H, brs, NH indol Trp).

¹³C RMN (400 MHz, DMSO-d⁶):

δ (ppm) 22,4 (CH₂-CH₂indol), 23,1 (CH₃ Aib), 23,4 (CH₃ Aib), 25,4 (CH₂-CH₂indol), 28,7 (Cβ Trp), 44,8 (CH₂ 4-bromobenzila), 45,2 (Cα Trp), 56,3 (Cq Aib), 109,4 (C₃ Trp), 111,3 (C₇ Trp, C₇ indol), 113,0 (C₃ indol), 117,8 (C₄ Trp), 118,0 (C₄ indol), 118,2 (C₅ indol), 118,3 (C₅ Trp), 120,8 (C₄ 4-bromobenzila), 120,9 (C₆ Trp, C₆ indol), 122,5 (C₂ indol), 124,4 (C₂ Trp), 126,7 (C₉ indol), 126,8 (C₉ Trp), 128,0 (C₂, C₆ 4-bromobenzila), 131,6 (C₃, C₅ 4-bromobenzila), 135,1 (C₁ 4-bromobenzila), 136,1 (C₈ Trp, C₈ indol), 154,2 (Cq triazol), 154,5 (Cq triazol), 171,4 (CO Aib).

25 (R)-N-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-fenilet)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 93):

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,18 (3H, s, CH₃ Aib), 1,27 (3H, s, CH₃ Aib), 2,91 (4H, m, CH₂-CH₂-indol), 3,19 (2H, m, CH₂ βFe), 3,69 (3H, s, OCH₃), 5,05 (2H, m, CH₂-*p*-metoxibenzila), 5,20 (1H, m, CH αFe), 6,82 (2H, d, J_o = 8 Hz, H₃ e H₅ *p*-metoxibenzila), 6,88 (2H, d, J_o = 8 Hz, H₂ e H₆ *p*-metoxibenzila), 6,92 (1H, t, J_o = 8 Hz, H₅ indol), 7,02 (1H, t, J_o = 7 Hz, H₆ indol), 7,03 (1H, d, J = 2 Hz,

H₂ indol), 7,11-7,20 (5H, m, CHar Fe), 7,29 (2H, d, J_o = 8 Hz, H₄ e H₇ indol), 7,99 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,93 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,77 (1H, s, NH indol).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

- 5 δ (ppm) 22,8 (CH₂-CH₂-indol), 23,5 (CH₃ Aib), 23,9 (CH₃ Aib), 25,9 (CH₂-CH₂-indol), 38,7 (CH₂ βFe), 45,7 (CH₂-*p*-metoxibenzila), 46,4 (CH αFe), 55,6 (OCH₃), 56,8 (Cq Aib), 111,8 (C₇ indol), 113,4 (C₃ indol), 114,7 (C₃ e C₅ *p*-metoxibenzila), 118,5 (C₄ Trp), 118,6 (C₅ Trp), 121,4 (C₆ Trp), 123,0 (C₂ Trp), 127,0 (C₄ fenila), 127,2 (C₉ indol), 127,9 (C₁ *p*-metoxibenzila), 10
128,1 (C₂ e C₆ fenila), 128,5 (C₃ e C₅ fenila), 129,8 (C₂ e C₆ *p*-metoxibenzila), 136,6 (C₈ indol), 137,7 (C₁ fenila), 155,2 (Cq triazol), 154,4 (Cq triazol), 159,3 (C₄ *p*-metoxibenzila), 171,7 (CO Aib).

(R)-N-(1-(4-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 95):

- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 1,29 (3H, s, CH₃ Aib), 1,35 (3H, s, CH₃ Aib), 2,85 (1H, m, 1H N-CH₂-CH₂-In), 2,89 (1H, m, 1H, -N-CH₂-CH₂-In), 3,28 (1H, dd, J = 14,2, J = 6,8, 1H CH₂ βTrp), 3,40 (1H, dd, J = 14,2, J = 8,4, 1H CH₂ α Trp), 4,10 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-In), 5,25 (1H, m, CHα Trp), 6,85 (1H, d, J = 2,0, H₂ indol), 6,90-6,98 (2H, m, H₅ indol), 7,01 (1H, d, J = 2,0, H₂ indol), 7,02-7,12 (2H, m, H₆ indol), 7,30 (1H, d, J = 8,2, H₇ indol), 7,33 (1H, d, J = 8,3, H₇ indol), 7,40 (1H, d, J = 7,9, H₄ indol), 7,47 (1H, d, J = 7,8, H₄ indol), 8,04 (2H, brs, NH₂ Aib), 8,42 (1H, s, H triazol), 9,01 (1H, d, J = 8,0, NH Trp), 10,81 (1H, s, NH indol), 10,90 (1H, s, NH indol).

- 25 (R)-N-(1-(5-((1*H*-indol-3-il)metil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 96):

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 1,20 (3H, s, CH₃ Aib), 1,28 (3H, s, CH₃ Aib), 3,32 (3H, d, N-CH₃), 3,30-3,45 (2H, m, CH₂ β Trp), 4,22 (2H, s, -CH₂-In), 5,30 (1H, m, CHα Trp), 6,91 (1H, t, J = 7,5, H₅ indol), 6,94 (1H, d, J = 7,5, H₅ indol), 7,02 (1H, t, J = 7,9, H₆ indol), 7,05 (1H, t, J = 7,9, H₆ indol), 7,08 (1H, d, J = 1,9, H₂ indol), 7,12 (1H, d, J = 1,9, H₂ indol), 7,29 (1H, d, J = 8,1, H₇ indol), 7,33

(1H, d, J = 8,2, H₇ indol), 7,48 (1H, d, J = 7,9, H₄ indol), 7,57 (1H, d, J = 7,9 H₄ indol), 8,00 (2H, brs, NH₂ Aib), 8,85 (1H, d, J = 8,2, NH Trp), 10,82 (1H, s, NH indol), 10,98 (1H, s, NH indol).

(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-

5 il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 97):

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d⁶):

δ (ppm) 1,30 (3H, s, CH₃ Aib), 1,40 (3H, s, CH₃ Aib), 3,00-3,20 (4H, m, -CH₂-CH₂-In), 3,36 (3H, s, N-CH₃), 3,45-3,50 (2H, m, CH₂β Trp), 5,30 (1H, m, CHα Trp), 6,95-7,04 (2H, t, H₅ indol), 7,06-7,13 (2H, m, H₆ indol),
10 7,18 (2H, brs, H₂ indol), 7,34 (1H, d, J = 8,0, H₇ indol), 7,36 (1H, d, J = 8,0, H₇ indol), 7,48 (1H, d, J = 7,8, H₄ indol), 7,58 (1H, d, J = 7,8, H₄ indol), 8,10 (2H, brs, NH₂ Aib), 8,95 (1H, d, J = 8,1, NH Trp), 10,95 (1H, s, NH indol), 10,96 (1H, s, NH indol).

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d⁶):

15 δ (ppm) 22,9 - 25,9 (-CH₂-CH₂-indol), 24,1 (CH₃ Aib), 24,3 (CH₃ Aib), 28,8 (CH₂β Trp), 30,7 (-NCH₃), 46,2 (CHα Trp), 57,2 (Cq Aib), 110,2 (C₃ indol), 112,3 (2C₇ indol), 113,5 (C₃ indol), 118,9-119,2 (2C₅, 2C₄ indol), 121,9 (2C₆ indol), 123,6 (C₂ indol), 125,3 (C₂ indol), 127,7 (C₉ indol), 128,0 (C₉ indol), 136,9 (C₈ indol), 137,1 (C₈ indol), 155,3 (Cq triazol), 155,8 (Cq triazol),
20 172,2 (CO Aib).

(R)-N-(1-(5-((1H-indol-3-il)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 98):

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d⁶):

25 δ (ppm) 1,31 (3H, s, CH₃ Aib), 1,42 (3H, s, CH₃ Aib), 3,19 (1H, dd, J = 14,5, J = 9,6, 1H CH₂ βTrp), 3,35 (1H, dd, J = 14,5, J = 5,3, 1H CH₂ βTrp), 4,15 (2H, s, CH₂ indol), 5,26 (1H, m, C α H Trp), 6,95 (1H, t, H₅ Trp), 6,96 (1H, t, H₅ indol), 7,05 (1H, t, H₆ Trp), 7,06 (1H, s, H₂ Trp), 7,07 (1H, t, H₆ indol), 7,21 (1H, s, H₂ indol), 7,32 (1H, d, H₇ Trp), 7,37 (1H, d, H₇ indol), 7,51 (1H, d, J = 7,8, H₄ indol), 7,58 (1H, d, J = 7,8, H₄ Trp), 8,00 (2H, s, NH₂ Aib),
30 8,64 (1H, d, J = 8,7, NH Trp), 10,77 (1H, s, NH indol Trp), 10,92 (1H, s, NH indol).

¹³C RMN (400 MHz, DMSO-d⁶):

δ (ppm) 22,9 (CH₂ indol), 23,2 (CH₃ Aib), 23,3 (CH₃ Aib), 29,4 (C β Trp), 48,3 (C α Trp), 56,3 (C γ Aib), 109,7 (C₃ indol), 110,3 (C₃ Trp), 111,2 (C₇ Trp), 111,3 (C₇ indol), 118,1 (C₄ Trp, C₅ Trp), 118,3 (C₄ indol), 118,4 (C₅ indol), 120,7 (C₆ Trp), 121,0 (C₆ indol), 123,4 (C₂ indol), 123,6 (C₂ Trp), 126,8 (C₉ indol), 127,1 (C₉ Trp), 136,0 (C₈ Trp), 136,2 (C₈ indol), 157,5 (C γ triazol), 161,7 (C γ triazol), 170,8 (CO Aib).

(R)-N-(1-(5-((1H-indol-3-il)metil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 99):

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 1,27 (3H, s, CH₃ Aib), 1,29 (3H, s, CH₃ Aib), 3,25 (1H, dd, J = 14,3, J = 5,6, 1H CH₂ β Trp), 3,38 (1H, dd, J = 14,3, J = 9,1, 1H CH₂ β Trp), 3,68 (3H, s, OCH₃), 3,72 (3H, s, OCH₃), 4,10 (1H, d, J = 16,5, 1H CH₂ indol), 4,16 (1H, d, J = 16,5, 1H CH₂ indol), 4,96 (1H, d, J = 16,8, 1H CH₂ *o,p*-dimetoxibenzila), 5,12 (1H, d, J = 16,8, 1H CH₂ *o,p*-dimetoxibenzila), 5,16 (1H, m, C α H Trp), 6,21 (1H, dd, J = 8,5, J = 2,1, H₅ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,27 (1H, d, J = 8,5, H₆ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,57 (1H, d, J = 2,1, H₃ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,83 (1H, t, H₅ Trp), 6,94 (1H, t, H₅ indol), 7,02 (1H, t, H₆ Trp), 7,05 (1H, t, H₂ indol), 7,06 (1H, t, H₆ indol), 7,07 (1H, s, H₂ Trp), 7,07 (1H, t, H₄ Trp), 7,31 (1H, d, H₇ Trp), 7,33 (1H, d, H₇ indol), 7,36 (1H, d, J = 7,8, H₄ indol), 8,00 (2H, br s, NH₂ Aib), 8,92 (1H, d, J = 8,2, NH Trp), 10,79 (1H, s, NH indol Trp), 10,89 (1H, s, NH indol).

¹³C RMN (400 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) 21,2 (CH₂ indol), 23,1 (CH₃ Aib), 23,2 (CH₃ Aib), 28,6 (C β Trp), 41,4 (N-CH₂ *o,p*-dimetoxibenzila), 45,1 (C α Trp), 55,2 (OCH₃), 55,4 (OCH₃), 56,2 (C γ Aib), 98,5 (C₃ *o,p*-dimetoxibenzila), 104,6 (C₅ *o,p*-dimetoxibenzila), 107,9 (C₃ indol), 109,5 (C₃ Trp), 111,2 (C₇ Trp), 111,3 (C₇ indol), 115,1 (C₁ *o,p*-dimetoxibenzila), 117,8 (C₄ Trp), 118,1 (C₅ Trp), 118,3 (C₄ indol), 118,4 (C₅ indol), 120,8 (C₆ Trp), 121,1 (C₆ indol), 123,5 (C₂ indol), 124,3 (C₂ Trp), 126,6 (C₉ indol), 126,8 (C₉ Trp), 127,2 (C₆ *o,p*-dimetoxibenzila), 136,0 (C₈ Trp), 136,2 (C₈ indol), 157,5 (C γ triazol), 154,9 (C γ triazol), 157,2 (C₂ *o,p*-dimetoxibenzila), 160,3 (C₄ *o,p*-dimetoxibenzila), 171,2 (CO Aib).

(R)-N-(1-(5-((1H-indol-3-yl)metil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(1H-indol-3-yl)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 101):

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

α (ppm) 1,22 (3H, s, CH₃ Aib), 1,25 (3H, s, CH₃ Aib), 3,22 (1H, dd, J = 14 Hz e 6 Hz, CH₂ βTrp), 3,34 (1H, dd, J = 14 Hz e 9 Hz, CH₂ βTrp), 3,68 (3H, s, OCH₃), 4,11 (2H, m, CH₂-indol), 5,09 (3H, m, CH βTrp e CH₂-*p*-metoxibenzila), 6,70 (4H, s, CHar *p*-metoxibenzila), 6,78 (2H, m, H₅ indol e H₅ Trp), 6,93 (2H, m, H₆ indol e H₆ Trp), 7,01-7,06 (3H, m, H₂ indol, H₂ e H₄ Trp), 7,31 (3H, m, H₄ e H₇ indol, H₇ Trp), 7,98 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,92 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,77 (1H, s, NH indol), 10,89 (1H, s, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 21,7 (CH₂-indol), 23,5 (CH₃ Aib), 23,7 (CH₃ Aib), 28,9 (CH₂ βTrp), 45,6 (CH αTrp), 45,8 (CH₂-*p*-metoxibenzila), 55,5 (OCH₃), 56,7 (Cq Aib), 108,1 (C₃ indol), 109,7 (C₃ Trp), 111,7 (C₇ Trp), 111,9 (C₇ indol), 114,5 (C₃ e C₅ *p*-metoxibenzila), 118,3 (C₄ Trp), 118,7 (C₄ indol), 118,8 (C₅ indol), 118,9 (C₅ Trp), 121,3 (C₆ indol), 121,6 (C₆ Trp), 124,2 (C₂ indol), 125,3 (C₂ Trp), 127,1 (C₉ indol), 127,2 (C₉ Trp), 127,6 (C₁ *p*-metoxibenzila), 127,8 (C₂ e C₆ *p*-metoxibenzila), 136,4 (C₈ Trp), 136,7 (C₈ indol), 154,2 (Cq triazol), 155,2 (Cq triazol), 159,2 (C₄ *p*-metoxibenzila), 171,9 (CO Aib).

(R)-N-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(1H-indol-3-yl)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 102):

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d⁶):

δ (ppm) 1,30 (3H, s, CH₃ Aib), 1,33 (3H, s, CH₃ Aib), 3,26 (1H, dd, J = 14,2, J = 5,9, 1H CH₂ βTrp), 3,38 (1H, dd, J = 14,2, J = 8,7, 1H CH₂ βTrp), 3,69 (3H, s, OCH₃), 3,72 (3H, s, OCH₃), 4,02 (2H, s, CH₂ benzila), 4,87 (1H, d, J = 16,7, 1H CH₂ *o,p*-dimetoxibenzila), 5,08 (1H, d, J = 16,7, 1H CH₂ *o,p*-dimetoxibenzila), 5,17 (1H, m, C α H Trp), 6,24 (1H, dd, J = 8,4, J = 1,7, H₅ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,28 (1H, d, J = 8,4, H₆ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,56 (1H, d, J = 1,7, H₃ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,85 (1H, t, J = 7,5, H₅ Trp), 7,02 (1H, t, H₆ Trp), 7,07 (2H, m, H₂, H₆ benzila), 7,08 (1H, s, H₂ Trp), 7,09 (1H, d, H₄ Trp), 7,16-7,29 (3H, m, H₃, H₄, H₅ benzila), 7,31 (1H, d, J = 8,2, H₇ Trp), 8,01 (2H, s, NH₂ Aib), 8,92 (1H, d, J = 7,9, NH Trp), 11,79 (1H, s, NH

indol Trp).

^{13}C RMN (400 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) 23,2 (2CH₃ Aib), 28,7 (C β Trp), 30,2 ($\underline{\text{CH}_2}$ -benzila), 41,3 ($\underline{\text{CH}_2}$ - *o,p*-dimetoxibenzil), 45,2 (C α Trp), 55,2 (OCH₃), 55,4 (OCH₃), 56,2 (Cq Aib), 98,5 (C₃ *o,p*-dimetoxibenzila), 104,7 (C₅ *o,p*-dimetoxibenzila), 109,5 (C₃ Trp), 111,3 (C₇ Trp), 115,1 (C₁ *o,p*-dimetoxibenzila), 117,8 (C₄ Trp), 118,2 (C₅ Trp), 120,8 (C₆ Trp), 124,3 (C₂ Trp), 126,5 (C₂, C₆ benzila), 126,8 (C₉ Trp), 127,3 (C₆ *o,p*-dimetoxibenzila), 128,3 (C₃, C₄, C₅ Benzila), 135,8 (C₁ benzila), 136,0 (C₈ Trp), 153,4 (Cq triazol), 155,0 (Cq triazol), 157,2 (C₂ *o,p*-dimetoxibenzila), 160,3 (C₄ *o,p*-dimetoxibenzila), 171,3 (CO Aib).

(R)-N-(1-(5-((1H-indol-3-il)metil)-4-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 104):

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,27 (3H, s, CH₃ Aib), 1,29 (3H, s, CH₃ Aib), 2,39-2,53 (4H, m, $\underline{\text{CH}_2}$ - $\underline{\text{CH}_2}$ -fenila), 3,74 (1H, m, CH₂ β Trp), 3,92 (1H, m, CH₂ β Trp), 3,99 (2H, s, CH₂-indol), 5,21 (1H, m, CH α Trp), 6,74 (2H, m, H₅ indol e H₅ Trp), 6,90 (1H, t, $J_o = 8$ Hz, H₆ Trp), 6,92 (1H, t, $J_o = 8$ Hz, H₆ indol), 7,01-7,06 (4H, m, H₂ e H₆ fenila, H₂ indol e H₂ Trp), 7,16 (3H, m, H₃, H₄ e H₅ fenila), 7,27 (1H, d, $J_o = 8$ Hz, H₄ Trp), 7,32 (1H, d, $J_o = 8$ Hz, H₇ Trp), 7,36 (1H, d, $J_o = 8$ Hz, H₇ indol), 7,50 (1H, d, $J_o = 8$ Hz, H₄ indol), 7,99 (3H, brs, NH₂ Aib), 9,02 (1H, s, $J = 8$ Hz, NH amida), 10,79 (1H, s, NH indol Trp), 10,94 (1H, s, NH indol).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 21,4 ($\underline{\text{CH}_2}$ -indol), 23,5 (CH₃ Aib), 23,8 (CH₃ Aib), 29,5 (CH₂ β Trp), 35,8 ($\underline{\text{CH}_2}$ - $\underline{\text{CH}_2}$ -fenila), 44,5 ($\underline{\text{CH}_2}$ -CH₂-fenila), 45,8 (CH β Trp), 56,7 (Cq Aib), 108,5 (C₃ indol), 109,9 (C₃ Trp), 114,0 (C₇ indol e C₇ Trp), 118,4 (C₄ Trp), 118,8 (C₄ indol e C₅ Trp), 119,0 (C₅ indol), 121,4 (C₆ Trp), 121,7 (C₆ indol), 124,0 (C₂ indol e C₂ Trp), 127,1 (C₄ fenila), 127,7 (C₉ indol e C₉ Trp), 128,8 (C₂ e C₆ fenila), 129,1 (C₃ e C₅ fenila), 136,5 (C₈ Trp), 136,6 (C₈ indol), 137,5 (C₁ fenila), 153,6 (Cq triazol), 155,0 (Cq triazol), 171,8 (CO Aib).

(R)-N-(1-(5-benzil-4-(2,2-difeniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-

2-amino-2-metilpropanamida (Composto 106):¹H RMN (300 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,29 (3H, s, CH₃ Aib), 1,34 (3H, s, CH₃ Aib), 3,37 (4H, m, CH₂ βTrp e CH₂-benzila), 3,74 (1H, t, J = 7 Hz, CH₂-CH(Fe)₂), 4,21 (1H, dd, J = 14 Hz e 8 Hz, CH₂-CH(Fe)₂), 4,51 (1H, dd, J = 14 Hz e 8 Hz, CH₂-CH(Fe)₂), 5,08 (1H, m, CH βTrp), 6,72 (2H, m, H₂ e H₆ benzila), 6,86-6,93 (5H, m, H₃, H₄ e H₅ benzila, H₅ e H₆ Trp), 7,03 (1H, s, H₂ Trp), 7,06-7,25 (CH_{ar} fenila a partir de CH(Fe)₂), 7,33 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₄ Trp), 7,47 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₇ indol), 8,10 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,98 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,94 (1H, s, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,5 (CH₃ Aib), 23,7 (CH₃ Aib), 29,4 (CH₂ βTrp), 30,1 (CH₂-benzila), 46,0 (CH αTrp), 47,7 (CH₂-CH(Fe)₂), 51,3 (CH(Fe)₂), 56,8 (C_q Aib), 109,8 (C₃ Trp), 112,0 (C₇ Trp), 118,5 (C₄ Trp), 119,0 (C₅ Trp), 121,5 (C₆ Trp), 124,8 (C₂ Trp), 127,1 (C₄ fenila a partir de CH(Fe)₂), 127,4 (C₉ Trp, C₂ e C₆ benzila), 128,3 (C₂ e C₆ fenila a partir de CH(Fe)₂), 128,8-129,1 (C₃ e C₅ fenila a partir de CH(Fe)₂, C₃, C₄ e C₅ benzila), 136,2 (C₁ benzila), 136,5 (C₈ Trp), 141,0 (C₁ fenila a partir de CH(Fe)₂), 153,5 (C_q triazol), 155,1 (C_q triazol), 172,0 (CO Aib)

20 (R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(2,2-difeniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 107):

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,34 (3H, s, CH₃ Aib), 1,38 (3H, s, CH₃ Aib), 2,06 (1H, m, CH₂-CH₂-indol), 2,30 (1H, m, CH₂-CH₂-indol), 2,78 (2H, m, CH₂-CH₂-indol), 3,35 (1H, dd, J = 14 Hz e 7 Hz, CH₂ βTrp), 3,46 (1H, dd, J = 14 Hz e 9 Hz, CH₂ βTrp), 3,58 (1H, t, J = 7 Hz, CH₂-CH(Fe)₂), 4,14 (1H, dd, J = 14 Hz e 8 Hz, CH₂-CH(Fe)₂), 4,39 (1H, dd, J = 14 Hz e 7 Hz, CH₂-CH(Fe)₂), 5,12 (1H, m, CH αTrp), 6,50 (2H, m, H₅ indol e H₅ Trp), 6,76 (2H, m, H₆ indol e H₆ Trp), 6,87 (2H, m, H₂ indol e H₂ Trp), 6,89-6,96 (2H, m, H₄ fenila), 7,03-7,15 (8H, m, H₂, H₃, H₅ e H₆ fenila), 7,33 (3H, m, H₄ indol, H₄ e H₇ Trp), 7,47 (1H, d, J = 8 Hz, H₇ indol), 8,11 (3H, brs, NH₂ Aib), 9,04 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,76 (1H, s, NH indol), 10,96 (1H, s, NH indol Trp).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 22,4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 23,6 (CH_3 Aib), 23,8 (CH_3 Aib), 24,9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-indol}$), 29,6 (CH_2 β Trp), 46,1 (CH α Trp), 47,5 ($\text{CH}_2\text{-CH(Fe)}_2$), 51,5 ($\text{CH}_2\text{-CH(Fe)}_2$), 56,8 (Cq Aib), 109,8 (C_3 Trp), 111,8 (C_7 Trp), 112,1 (C_7 indol), 113,5 (C_3 indol), 118,4 (C_4 Trp), 118,7 (C_4 e C_5 indol), 119,0 (C_5 Trp), 121,4 (C_6 indol e C_6 Trp), 122,8 (C_2 indol), 125,0 (C_2 Trp), 127,2 (C_9 indol e C_9 Trp), 127,3 (C_4 fenila), 128,2 (C_2 e C_6 fenila), 128,7 (C_3 e C_5 fenila), 136,6 (C_8 indol e C_8 Trp), 141,0 (C_1 fenila), 154,6 (2 Cq triazol), 172,0 (CO Aib).

10 (R)-N-(1-(4,5-dibenzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 109):

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,23 (3H, s, CH_3 Aib), 1,26 (3H, s, CH_3 Aib), 3,23 (1H, dd, $J = 14$ Hz e 6 Hz, CH_2 β Trp), 3,35 (1H, dd, $J = 14$ Hz e 9 Hz, CH_2 β Trp), 3,99 (2H, s, $\text{C-CH}_2\text{-fenila}$), 5,10 (3H, m, $\text{N-CH}_2\text{-fenila}$ e CH α Trp), 6,77 (3H, m, H_5 Trp, H_2 e H_6 fenila a partir de $\text{N-CH}_2\text{-fenila}$), 6,99 (2H, m, H_2 e H_6 Trp), 7,01-7,07 (3H, m, H_4 Trp, H_2 e H_6 a partir de $\text{C-CH}_2\text{-fenila}$), 7,15-7,23 (6H, m, H_3 , H_4 e H_5 fenila a partir de $\text{N-CH}_2\text{-fenila}$ e a partir de $\text{C-CH}_2\text{-fenila}$), 7,25 (1H, d, $J = 8$ Hz, H_7 Trp), 8,01 (3H, brs, NH_2 Aib), 8,91 (1H, d, $J = 8$ Hz, NH amida), 10,78 (1H, s, NH indol Trp).

20 ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,5 (CH_3 Aib), 23,7 (CH_3 Aib), 29,0 (CH_2 β Trp), 30,6 ($\text{C-CH}_2\text{-fenila}$), 45,7 (CH α Trp), 46,1 ($\text{N-CH}_2\text{-fenila}$), 56,7 (Cq Aib), 109,8 (C_3 Trp), 111,7 (C_7 Trp), 118,3 (C_4 Trp), 118,7 (C_5 Trp), 121,2 (C_6 Trp), 124,8 (C_2 Trp), 126,3 (C_2 e C_6 fenila a partir de $\text{N-CH}_2\text{-fenila}$), 127,0 (C_2 e C_6 fenila a partir de $\text{C-CH}_2\text{-fenila}$), 127,2 (C_9 Trp), 128,0 (C_4 fenila a partir de $\text{N-CH}_2\text{-fenila}$), 128,8 (C_3 , C_4 e C_5 fenila a partir de $\text{C-CH}_2\text{-fenila}$), 128,9 (C_3 e C_5 fenila a partir de $\text{N-CH}_2\text{-fenila}$), 135,8 (C_1 fenila a partir de $\text{N-CH}_2\text{-fenila}$), 136,2 (C_1 fenila a partir de $\text{C-CH}_2\text{-fenila}$), 136,4 (C_8 Trp), 153,9 (Cq triazol), 155,3 (Cq triazol), 171,9 (CO Aib).

30 (R)-N-(1-(5-benzil-4-hexil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 110):

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 0,71 (3H, t, $^3J = 7$ Hz, $(CH_2)_5-CH_3$), 0,87 (4H, m, 2 CH_2), 0,95 (2H, m, CH_2-CH_3), 1,00 (2H, m, N- CH_2-CH_2), 1,36 (6H, s, CH_3 Aib), 3,36 (1H, dd, $^3J = 14$ Hz e 7 Hz, $CH_2 \beta$ Trp), 3,41 (1H, dd, $^3J = 14$ Hz e 7 Hz, $CH_2 \alpha$ Trp), 3,50 (1H, m, N- CH_2), 3,65 (1H, m, N- CH_2), 4,11 (2H, s, CH_2 -benzila), 5,14 (1H, m, CH β Trp), 6,90 (1H, t, $J_o = 7$ Hz, H_5 Trp), 7,01 (1H, t, $J_o = 7$ Hz, H_6 Trp), 7,04 (1H, s, H_2 Trp), 7,09 (2H, m, H_2 e H_6 benzila), 7,17-7,29 (4H, m, H_4 Trp, H_3 , H_4 e H_5 benzila), 7,47 (1H, d, $J_o = 8$ Hz, H_7 Trp), 8,10 (3H, brs, NH_2 Aib), 9,05 (1H, d, $J = 7$ Hz, NH amida), 10,84 (1H, s, NH indol Trp).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

10 δ (ppm) 14,1 ($(CH_2)_5-CH_3$), 22,1 (CH_2-CH_3), 23,8 (CH_3 Aib), 23,5 (CH_3 Aib), 25,8 ($CH_3-CH_2-CH_2-CH_2$), 29,5 ($CH_2 \beta$ Trp), 30,3 (N- CH_2-CH_2), 30,8 (CH_2 -benzila e $CH_3-CH_2-CH_2$), 43,3 (N- CH_2-CH_2), 46,1 (CH α Trp), 56,8 (Cq Aib), 109,6 (C_3 Trp), 111,9 (C_7 Trp), 118,2 (C_4 Trp), 118,8 (C_5 Trp), 121,4 (C_6 Trp), 124,7 (C_2 Trp), 127,2 (C_2 e C_6 benzila), 127,3 (C_9 Trp), 128,8 (C_3 , 15 C_4 e C_5 benzila), 136,2 (C_1 benzila), 136,5 (C_8 Trp), 153,1 (Cq triazol), 155,1 (Cq triazol), 171,9 (CO Aib).

(R)-N-(1-(4-(2-(1H-indol-3-il)etil)-5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 111):

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

20 δ (ppm) 1,31 (3H, s, CH_3 Aib), 1,35 (3H, s, CH_3 Aib), 2,51 (2H, m, CH_2-CH_2 -indol), 3,37 (2H, m, $CH_2 \beta$ Trp), 3,76-3,90 (4H, m, CH_2 -benzila e CH_2-CH_2 -indol), 5,25 (1H, m, CH α Trp), 6,88 (2H, t, $J_o = 7$ hz, H_5 indol e H_5 Trp), 6,95 (2H, t, $J_o = 7$ Hz, H_6 indol e H_6 Trp), 7,03 (4H, m, H_2 Trp, H_2 indol, H_2 e H_6 benzila), 7,16 (2H, d, $J_o = 8$ Hz, H_4 indol e H_4 Trp), 7,20-7,30 (4H, 3, 25 H_7 indol, H_3 , H_4 e H_5 benzila), 7,47 (1H, d, $J_o = 8$ Hz, H_7 Trp), 8,05 (3H, brs, NH_2 Aib), 9,05 (1H, d, $J = 8$ Hz, NH amida), 10,83 (1H, s, NH indol), 10,88 (1H, s, NH indol Trp).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

30 δ (ppm) 23,5 (CH_3 Aib), 23,7 (CH_3 Aib), 29,6 ($CH_2 \beta$ Trp), 30,3 (CH_2 -benzila e CH_2-CH_2 -indol), 44,1 (CH_2-CH_2 -indol), 46,1 (CH α Trp), 56,8 (Cq Aib), 109,8 (C_3 Trp), 109,9 (C_3 indol), 111,9 (C_7 indol e C_7 Trp), 118,3 (C_4 Trp), 118,4 (C_4 indol), 118,9 (C_5 indol e C_5 Trp), 121,3 (C_6 Trp), 121,5 (C_6

indol), 123,7 (C₂ indol), 124,7 (C₂ Trp), 127,0 (C₉ indol), 127,2 (C₂ e C₆ benzila), 127,4 (C₉ Trp), 128,8 (C₃ e C₅ benzila), 129,0 (C₄ benzila), 136,3 (C₁ benzila), 136,4 (C₈ indol e C₈ Trp), 153,1 (Cq triazol), 155,3 (Cq triazol), 171,8 (CO Aib).

5 (S)-N-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 112):

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,26 (3H, s, CH₃ Aib), 1,29 (3H, s, CH₃ Aib), 3,24 (1H, dd, J = 14 Hz e 6 Hz, CH₂ βTrp), 3,33 (1H, dd, J = 14 Hz e 9 Hz, CH₂ βTrp),
10 3,64 (3H, s, OCH₃), 3,68 (3H, s, OCH₃), 3,99 (2H, s, CH₂ fenila), 4,84 (1H, d, J = 17 Hz, CH₂-o,p-dimetoxibenzila), 5,05 (1H, d, J = 17 Hz, CH₂-o,p-dimetoxibenzila), 5,13 (1H, m, CH βTrp), 6,24 (2H, m, H₅ e H₆ o,p-dimetoxibenzila), 6,52 (1H, d, J_m = 2 Hz, H₃ o,p-dimetoxibenzila), 6,83 (1H, t, J_o = 7 Hz, H₅ Trp), 7,01 (1H, t, J_o = 8 Hz, H₆ Trp), 7,04 (1H, s, H₂ Trp), 7,05-
15 7,23 (6H, m, H₄ Trp e CHar fenila), 7,27 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₇ Trp), 8,01 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,90 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,77 (1H, d, J = 2 Hz, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,6 (CH₃ Aib), 29,1 (CH₂ βTrp), 30,6 (CH₂-fenila), 41,9
20 (CH₂-o,p-dimetoxibenzila), 45,7 (CH αTrp), 55,7 (OCH₃), 55,9 (OCH₃), 56,7 (Cq Aib), 99,9 (C₃ o,p-dimetoxibenzila), 105,1 (C₅ o,p-dimetoxibenzila), 109,9 (C₃ Trp), 111,7 (C₇ Trp), 115,5 (C₁ o,p-dimetoxibenzila), 118,3 (C₄ Trp), 118,6 (C₅ Trp), 121,3 (C₆ Trp), 124,2 (C₂ Trp), 127,0 (C₆ o,p-dimetoxibenzila), 127,3 (C₉ Trp), 127,8 (C₄ fenila), 128,8 (C₂, C₃, C₅ e C₆ fenila), 136,2 (C₈ Trp), 136,4 (C₁ fenila), 153,9 (Cq triazol), 155,5 (Cq triazol),
25 157,6 (C₂ o,p-dimetoxibenzila), 160,8 (C₄ o,p-dimetoxibenzila), 171,8 (CO amida).

(R)-N-(1-(4-(3,5-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 113):

30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,24 (3H, s, CH₃ Aib), 1,27 (3H, s, CH₃ Aib), 2,83 (4H, s, CH₂-CH₂-fenila), 3,32 (2H, m, CH₂ βTrp), 3,61 (6H, s, OCH₃), 5,02 (2H, m,

CH₂-*m*-dimetoxibenzila), 5,18 (1H, m, CH α Trp), 6,07 (2H, d, $J_m = 2$ Hz, H₂ e H₆ *m*-dimetoxibenzila), 6,42 (1H, brs, H₄ *m*-dimetoxibenzila), 6,83 (1H, t, $J_o = 7$ Hz, H₅ Trp), 6,99 (1H, t, $J_o = 8$ Hz, H₆ Trp), 7,08 (1H, d, $J = 2$ Hz, H₂ Trp), 7,13 (3H, t, $J_o = 8$ Hz, H₃, H₄ e H₅ fenila), 7,20 (3H, d, $J_o = 7$ Hz, H₂ e H₆ fenila, H₄ Trp), 7,28 (1H, d, $J_o = 8$ Hz, H₇ Trp), 7,99 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,92 (1H, d, $J = 8$ Hz, NH amida), 10,77 (1H, s, NH indol).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,5 (CH₃ Aib), 23,8 (CH₃ Aib), 26,5 (CH₂-CH₂-fenila), 29,2 (CH₂ β Trp), 32,7 (CH₂-CH₂-fenila), 45,6 (CH α Trp), 45,8 (CH₂-*m*-dimetoxibenzila), 55,6 (OCH₃), 56,8 (Cq Aib), 99,6 (C₄ *m*-dimetoxibenzila), 104,6 (C₂ e C₆ *m*-dimetoxibenzila), 109,9 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp), 118,2 (C₄ Trp), 118,7 (C₅ Trp), 121,3 (C₆ Trp), 124,8 (C₂ Trp), 126,5 (C₄ fenila), 127,3 (C₉ Trp), 128,7 (C₂, C₃, C₅ e C₆ fenila), 136,4 (C₈ Trp), 138,6 (C₄ *m*-dimetoxibenzila), 140,9 (C₁ fenila), 154,6 (Cq triazol), 154,8 (Cq triazol), 161,4 (C₃ e C₅ *m*-dimetoxibenzila), 171,8 (CO amida).

(R)-N-(1-(4-(4-bromobenzil)-5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 114):

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,23 (3H, s, CH₃ Aib), 1,25 (3H, s, CH₃ Aib), 3,26 (1H, dd, $^3J = 14$ Hz e 6 Hz, CH₂ Trp), 3,34 (1H, dd, $^3J = 14$ Hz e 9 Hz, CH₂ β Trp), 4,01 (2H, m, CH₂-benzila), 5,01 (1H, m, CH α Trp), 5,08 (2H, s, CH₂-*p*-bromobenzila), 6,59 (2H, d, $J_o = 8$ Hz, H₂ e H₆ *p*-bromobenzila), 6,81 (1H, t, $J_o = 7$ Hz, H₅ Trp), 6,94 (1H, s, H₂ Trp), 6,98 (1H, t, $J_o = 7$ Hz, H₆ Trp), 7,06 (2H, m, H₂ e H₆ benzila), 7,12 (1H, d, $J_o = 7$ Hz, H₄ Trp), 7,16-7,20 (3H, m, H₃, H₄ e H₅ benzila), 7,26 (1H, d, $J_o = 8$ Hz, H₇ Trp), 7,29 (2H, d, $J_o = 8$ Hz, H₃ e H₅ benzila), 8,00 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,92 (1H, d, $J = 8$ Hz, NH amida), 10,78 (1H, s, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,5 (CH₃ Aib), 23,8 (CH₃ Aib), 29,0 (CH₂ β Trp), 30,5 (CH₂-benzila), 45,6 (CH₂-*p*-bromobenzila), 45,7 (CH α Trp), 56,7 (Cq Aib), 109,7 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp), 118,2 (C₄ triptofae), 118,7 (C₅ Trp), 121,2 (C₄ *p*-bromobenzila), 121,3 (C₆ Trp), 124,9 (C₂ tiptofane), 127,0 (C₂ e C₆ benzi-

la), 127,2 (C₉ Trp), 128,4 (C₂ e C₆ *p*-bromobenzila), 128,9 (C₃, C₄ e C₅ benzila), 131,9 (C₃ e C₅ *p*-bromobenzila), 135,2 (C₁ *p*-bromobenzila), 136,2 (C₈ Trp), 136,4 (C₁ benzila), 153,9 (Cq triazol), 155,3 (Cq triazol), 171,9 (CO Aib).

5 (R)-N-(1-(4-(2-metoxibenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 115):

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,24 (3H, s, CH₃ Aib), 1,27 (3H, s, CH₃ Aib), 3,20 (1H, dd, J = 14 Hz e 5 Hz, CH₂ βTrp), 3,33 (1H, dd, J = 14 Hz e 9 Hz, CH₂ βTrp),
10 3,68 (3H, s, OCH₃), 4,00 (2H, s, CH₂-fenila), 4,95 (1H, d, J = 17 Hz, CH₂-*o*-metoxibenzila), 5,07 (1H, m, CH αTrp), 5,18 (1H, d, J = 17 Hz, CH₂-*o*-metoxibenzila), 6,27 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₃ *o*-metoxibenzila), 6,67 (1H, t, J_o = 7 Hz, H₅ Trp), 6,77 (1H, t, J_o = 6 Hz, H₆ Trp), 6,92-7,05 (6H, m, H₂ Trp, H₂ e H₆ fenila, H₄, H₅ e H₆ *o*-metoxibenzila), 7,14-7,26 (5H, m, H₄ e H₇ Trp, H₃, H₄ e H₅ fenila),
15 8,03 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,91 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,78 (1H, s, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,5 (CH₃ Aib), 23,6 (CH₃ Aib), 29,1 (CH₂ β Trp), 30,5 (CH₂-fenila), 42,1 (CH₂-*o*-metoxibenzila), 45,7 (CH α Trp), 55,9 (OCH₃), 56,7
20 (Cq Aib), 109,8 (C₃ Trp), 111,3 (C₃ *o*-metoxibenzila), 111,7 (C₇ Trp), 118,2 (C₄ Trp), 118,7 (C₅ Trp), 120,9 (C₅ *o*-metoxibenzila), 121,2 (C₆ Trp), 123,3 (C₁ *o*-metoxibenzila), 124,8 (C₂ Trp), 126,6 (C₂ e C₆ fenila), 127,1 (C₄ *o*-metoxibenzila), 127,2 (C₉ Trp), 128,8 (C₃, C₄ e C₅ fenila), 129,5 (C₆ *o*-metoxibenzila), 136,0 (C₁ fenila), 136,4 (C₈ Trp), 154,0 (Cq triazol), 155,6 (Cq triazol),
25 156,5 (C₂ *o*-metoxibenzila), 171,8 (CO Aib).

(S)-N-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 116):

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,28 (3H, s, CH₃ Aib), 1,32 (3H, s, CH₃ Aib), 2,81 (4H, m, CH₂-CH₂-fenila), 3,30 (2H, t, CH₂ βTrp), 3,61 (3H, s, OCH₃), 3,69 (3H, s, OCH₃),
30 4,87 (1H, d, J = 17 Hz, CH₂-*o,p*-dimetoxibenzila), 5,03 (1H, d, J = 17 Hz, CH₂-*o,p*-dimetoxibenzila), 5,20 (1H, m, CH αTrp), 6,29 (1H, dd, J_o = 8 Hz

e $J_m = 2$ Hz, H_5 *o,p*-dimetoxibenzila), 6,43 (1H, d, $J_o = 8$ Hz, H_6 *o,p*-dimetoxibenzila), 6,55 (1H, d, $J_m = 2$ Hz, H_3 *o,p*-dimetoxibenzila), 6,83 (1H, t, $J_o = 8$ Hz, H_5 Trp), 6,99 (1H, t, $J_o = 8$ Hz, H_6 Trp), 7,06 (1H, d, $J = 2$ Hz, H_2 Trp), 7,09-7,25 (6H, m, H_4 Trp e CHar fenila), 7,28 (1H, d, $J_o = 8$ Hz, H_7 Trp),
 5 8,04 (3H, brs, NH_2 Aib), 8,92 (1H, d, $J = 8$ Hz, NH amida), 10,79 (1H, s, NH indol Trp).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,6 (CH_3 Aib), 23,7 (CH_3 Aib), 26,5 ($\underline{CH_2-CH_2}$ -fenila),
 29,1 (CH_2 β Trp), 32,7 ($CH_2-\underline{CH_2}$ -fenila), 41,8 (CH_2 -*o,p*-dimetoxibenzila), 45,7
 10 (CH α Trp), 55,7 (OCH_3), 55,9 (OCH_3), 56,8 (Cq Aib), 99,1 (C_3 *o,p*-dimetoxibenzila), 105,2 (C_5 *o,p*-dimetoxibenzila), 109,9 (C_3 Trp), 111,8 (C_7 Trp), 115,6 (C_1 *o,p*-dimetoxibenzila), 118,3 (C_4 Trp), 118,7 (C_5 Trp), 121,3 (C_6 Trp), 124,4 (C_2 Trp), 126,6 (C_4 fenila), 127,3 (C_9 Trp), 128,2 (C_6 *o,p*-dimetoxibenzila), 128,7 (C_2 , C_3 , C_5 e C_6 fenila), 136,4 (C_8 Trp), 140,9 (C_1 fenila),
 15 154,6 (Cq triazol), 155,0 (Cq triazol), 157,8 (C_2 *o,p*-dimetoxibenzila), 160,9 (C_4 *o,p*-dimetoxibenzila), 171,8 (CO Aib).

(R)-N-(1-(4,5-difenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 117):

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

20 δ (ppm) 1,32 (3H, s, CH_3 Aib), 1,37 (3H, s, CH_3 Aib), 2,59 (4H, m, C- $\underline{CH_2-CH_2}$ -fenila), 2,83 (2H, t, $J = 8$ Hz, N- $\underline{CH_2-CH_2}$ -fenila), 3,38 (2H, m, N- $\underline{CH_2-CH_2}$ -fenila), 3,84 (1H, m, CH_2 β Trp), 3,94 (1H, m, CH_2 β Trp), 5,23 (1H, m, CH β Trp), 6,84 (2H, m, H_4 fenila a partir de C- $\underline{CH_2-CH_2}$ -fenila e H_4 fenila a partir de N- $\underline{CH_2-CH_2}$ -fenila), 6,93 (1H, t, $J_o = 8$ Hz, H_5 Trp), 7,00 (1H, t, $J_o = 8$
 25 Hz, H_6 Trp), 7,07 (1H, d, $J = 2$ Hz, H_2 Trp), 7,11-7,27 (9H, m, H_2 , H_3 , H_5 e H_6 fenila a partir de C- $\underline{CH_2-CH_2}$ -fenila, H_2 , H_3 , H_5 e H_6 fenila a partir de N- $\underline{CH_2-CH_2}$ -fenila e H_4 Trp), 7,50 (1H, d, $J_o = 8$ Hz, H_7 Trp), 8,07 (3H, brs, NH_2 Aib), 9,04 (1H, d, $J = 8$ Hz, NH amida), 10,85 (1H, s, NH indol Trp).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

30 δ (ppm) 23,5 (CH_3 Aib), 23,8 (CH_3 Aib), 25,9 (C- $\underline{CH_2-CH_2}$ -fenila), 29,5 (CH_2 β Trp), 32,4 (C- $\underline{CH_2-CH_2}$ -fenila), 35,8 (N- $\underline{CH_2-CH_2}$ -fenila), 44,2 (N- $\underline{CH_2-CH_2}$ -fenila), 45,9 (CH α Trp), 56,8 (Cq Aib), 109,7 (C_3 Trp), 111,9 (C_7

Trp), 118,4 (C₄ Trp), 118,9 (C₅ Trp), 121,4 (C₆ Trp), 124,8 (C₂ Trp), 126,6 (C₄ fenila a partir de C-CH₂-CH₂-fenila), 127,2 (C₄ fenila a partir de N-CH₂-CH₂-fenila), 127,4 (C₉ Trp), 128,7 (C₂ e C₆ fenila a partir de C-CH₂-CH₂-fenila, C₂ e C₆ fenila a partir de N-CH₂-CH₂-fenila), 128,8 (C₃ e C₅ fenila a partir de C-CH₂-CH₂-fenila, C₃ e C₅ fenila a partir de N-CH₂-CH₂-fenila), 136,5 (C₁ fenila a partir de N-CH₂-CH₂-fenila), 137,5 (C₁ fenila a partir de C-CH₂-CH₂-fenila), 140,8 (C₈ Trp), 154,1 (Cq triazol), 154,7 (Cq triazol), 171,9 (CO Aib).

(R)-N-(1-(4-(3,4-diclorobenzil)-5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 118):

10 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,24 (3H, s, CH₃ Aib), 1,25 (3H, s, CH₃ Aib), 3,33 (2H, m, CH₂ βTrp), 4,04 (2H, s, CH₂-benzila), 5,05 (1H, m, CH αTrp), 5,12 (2H, s, CH₂-*m,p*-diclorobenzila), 6,49 (1H, dd, J_o = 8 Hz e J_m = 2 Hz, H₆ *m,p*-diclorobenzila), 6,80 (1H, t, J_o = 8 Hz, H₅ Trp), 6,87 (1H, d, J_m = 2 Hz, H₂ Trp), 6,98 (1H, t, J_o = 7 Hz, H₆ Trp), 7,02-7,10 (3H, m, H₂ e H₆ benzila, H₅ *m,p*-diclorobenzila), 7,18 (3H, m, H₃, H₄ e H₅ benzila), 7,26 (2H, m, H₄ e H₇ Trp), 8,04 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,94 (1H, d, J = 9 Hz, NH amida), 10,81 (1H, s, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

20 δ (ppm) 23,4 (CH₃ Aib), 23,8 (CH₃ Aib), 29,0 (CH₂ βTrp), 30,4 (CH₂-benzila), 45,1 (CH₂-*m,p*-diclorobenzila), 45,6 (CH αTrp), 56,7 (Cq Aib), 109,6 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp), 118,1 (C₄ Trp), 118,6 (C₅ Trp), 121,3 (C₆ Trp), 124,9 (C₂ Trp), 126,4 (C₆ *m,p*-diclorobenzila), 127,0 (C₂ *m,p*-diclorobenzila), 127,2 (C₉ Trp), 128,4 (C₂ e C₆ benzila), 130,7 (C₄ e C₅ *m,p*-diclorobenzila), 131,8 (C₃ *m,p*-diclorobenzila), 136,0 (C₁ benzila), 136,4 (C₈ Trp), 136,7 (C₁ *m,p*-diclorobenzila), 154,1 (Cq triazol), 155,2 (Cq triazol), 172,0 (CO Aib).

(R)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-feniletal)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 120):

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d⁶, 26,8°C (300°K)):

30 δ(ppm) 1,18 (3H, s, CH₃ Aib), 1,26 (3H, s, CH₃ Aib), 3,09 (1H, dd, J = 14 Hz e 6 Hz, CH₂ βFe), 3,18 (1H, dd, J = 14 Hz e 9 Hz, CH₂ βFe), 3,99 (2H, d, J = 4 Hz, CH₂-fenila), 4,95 (1H, d, J = 16 Hz, CH₂-*p*-metoxibenzila),

5,06 (1H, d, J = 16 Hz, CH₂-*p*-metoxibenzila), 5,13 (1H, m, CH αFe), 6,78 (4H, s, CHar *p*-metoxibenzila), 7,02-7,08 (4H, m, H₂ e H₆ fenila, H₂ e H₆ Fe), 7,12-7,25 (6H, m, H₃, H₄ e H₅ fenila, H₃, H₄ e H₅ Fe), 7,99 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,92 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida).

5 ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,4 (CH₃ Aib), 23,8 (CH₃ Aib), 30,7 (CH₂-fenila), 38,7 (CH₂ βFe), 45,9 (CH₂-*p*-metoxibenzila), 46,4 (CH αFe), 55,6 (OCH₃), 56,7 (Cq Aib), 114,6 (C₃ e C₅ *p*-metoxibenzila), 126,9 e 127,1 (C₄ fenila e C₄ Fe), 127,7 (C₁ *p*-metoxibenzila), 128,2 (C₂ e C₆ Fe), 128,5 (C₃ e C₅ Fe), 128,9 (C₂, C₃, C₅ e C₆ fenila), 129,7 (C₂ e C₆ *p*-metoxibenzila), 136,3 (C₁ fenila), 137,6 (C₁ Fe), 154,0 (Cq triazol), 154,9 (Cq triazol), 159,2 (C₄ *p*-metoxibenzila), 171,7 (CO amida).

(*R*)-N-(1-(4-(4-fluorobenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 121):

15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,27 (3H, s, CH₃ Aib), 1,28 (3H, s, CH₃ Aib), 2,82 (4H, m, CH₂-CH₂-fenila), 3,34 (2H, m, CH₂ βTrp), 5,06 (2H, s, CH₂-*p*-fluorobenzila), 5,16 (1H, m, CH αTrp), 6,85 (3H, m, H₅ Trp, H₃ e H₅ *p*-fluorobenzila), 6,98-7,04 (4H, m, H₂ e H₆ Trp, H₂ e H₆ fenila), 7,09-7,11 (2H, m, H₂ e H₆ *p*-fluorobenzila), 7,15 (1H, d, J_o = 6 Hz, H₄ Trp), 7,19 (3H, t, J_o = 8 Hz, H₃, H₄ e H₅ fenila), 7,29 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₇ Trp), 8,01 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,94 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,78 (1H, s, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,5 (CH₃ Aib), 23,8 (CH₃ Aib), 26,5 (CH₂-CH₂-fenila), 29,2 (CH₂ βTrp), 32,7 (CH₂-CH₂-fenila), 45,4 (CH₂-*p*-fluorobenzila), 45,7 (CH αTrp), 56,8 (Cq Aib), 109,8 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp), 115,9 e 116,2 (C₃ e C₅ *p*-fluorobenzila), 118,3 (C₄ Trp), 118,7 (C₅ Trp), 121,3 (C₆ Trp), 124,8 (C₂ Trp), 126,5 (C₄ fenila), 127,3 (C₉ Trp), 128,5 (C₂ e C₆ *p*-fluorobenzila), 128,7 (C₂, C₃, C₅ e C₆ fenila), 132,2 (C₁ *p*-fluorobenzila), 136,4 (C₈ Trp), 140,9 (C₁ fenila), 154,5 (Cq triazol), 154,7 (Cq triazol), 160,3 (C₄ *p*-fluorobenzila), 171,9 (CO amida).

RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) -114,9 (1F, m, *p*-fluorobenzila).

(*R*)-*N*-(1-(4-(3,4-diclorobenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 122):

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

5 δ (ppm) 1,25 (3H, s, CH₃ Aib), 1,26 (3H, s, CH₃ Aib), 2,84 (4H, m, CH₂-CH₂-fenila), 3,34 (2H, d, J = 7 Hz, CH₂ β Trp), 5,11 (3H, m, CH α Trp e CH₂-*m,p*-diclorobenzila), 6,63 (1H, dd, J_o = 8 Hz e J_m = 2 Hz, H₆ *m,p*-diclorobenzila), 6,83 (1H, t, J_o = 8 Hz, H₅ Trp), 6,99 (1H, t, J_o = 8 Hz, H₆ Trp), 7,05 (1H, d, J = 2 Hz, H₂ Trp), 7,12 (5H, m, CHar fenila), 7,17 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₄ Trp), 7,21 (1H, s, H₂ *m,p*-diclorobenzila), 7,27 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₅ *m,p*-diclorobenzila), 7,39 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₇ Trp), 8,02 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,94 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,78 (1H, s, NH indol Trp).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

15 δ (ppm) 23,5 (CH₃ Aib), 23,8 (CH₃ Aib), 26,4 (CH₂-CH₂-fenila), 29,1 (CH₂ β Trp), 32,6 (CH₂-CH₂-fenila), 44,7 (CH₂-*m,p*-diclorobenzila), 45,6 (CH α Trp), 56,7 (Cq Aib), 109,7 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp), 118,1 (C₄ Trp), 118,7 (C₅ Trp), 121,3 (C₆ Trp), 124,9 (C₂ Trp), 126,5 (C₄ fenila e C₆ *m,p*-diclorobenzila), 127,2 (C₉ Trp), 128,7 (C₂, C₃, C₅ e C₆ fenila, C₂ *m,p*-diclorobenzila), 130,9 (C₄ *m,p*-diclorobenzila), 131,4 (C₅ *m,p*-diclorobenzila), 20 132,0 (C₃ *m,p*-diclorobenzila), 136,4 (C₈ Trp), 137,2 (C₁ *m,p*-diclorobenzila), 140,8 (C₁ fenila), 154,5 (Cq triazol), 154,7 (Cq triazol), 171,9 (CO amida).

(*R*)-*N*-(1-(4-(4-metilbenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 124):

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , 26,8°C (300°K)):

25 δ (ppm) 1,22 (3H, s, CH₃ Aib), 1,27 (3H, s, CH₃ Aib), 2,22 (3H, s, CH₃ *p*-metilbenzila), 3,22 (1H, dd, J = 14 Hz e 6 Hz, CH₂ β Trp), 3,33 (1H, dd, J = 14 Hz e 9 Hz, CH₂ β Trp), 3,99 (2H, s, CH₂-benzila), 5,04 (2H, s, CH₂-*p*-metilbenzila), 5,09 (1H, m, CH α Trp), 6,64 (2H, d, J_o = 8 Hz, H₃ e H₅ *p*-metilbenzila), 6,78 (1H, t, J_o = 7 Hz, H₅ Trp), 6,98 (4H, t, J_o = 7 Hz, H₆ Trp, 30 H₃, H₄ e H₅ benzila), 7,01 (1H, d, J = 2 Hz, H₂ Trp), 7,07 (2H, d, J_o = 7 Hz, H₂ e H₆ *p*-metilbenzila), 7,20 (3H, m, H₄ Trp, H₂ e H₆ benzila), 7,26 (1H, d, J_o = 8 Hz, H₇ Trp), 7,98 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,89 (1H, d, J = 8 Hz, NH amida), 10,74

(1H, s, NH indol Trp).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d^6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 21,0 (CH_3 *p*-metilbenzila), 23,5 (CH_3 Aib), 23,7 (CH_3 Aib), 29,1 (CH_2 β Trp), 30,6 (CH_2 -benzila), 45,7 (CH α Trp), 46,0 (CH_2 -*p*-metilbenzila), 56,7 (Cq Aib), 109,8 (C_3 Trp), 111,7 (C_7 Trp), 118,3 (C_4 Trp), 118,6 (C_5 Trp), 121,2 (C_6 Trp), 124,8 (C_2 Trp), 126,3 (C_3 e C_5 *p*-metilbenzila), 127,0 (C_4 benzila), 127,2 (C_9 Trp), 128,9 (C_2 , C_3 , C_5 e C_6 benzila), 129,7 (C_2 e C_6 *p*-metilbenzila), 132,9 (C_1 *p*-metilbenzila), 136,3 (C_4 *p*-metilbenzila), 136,4 (C_8 Trp), 137,4 (C_1 benzila), 153,9 (Cq triazol), 155,3 (Cq triazol), 171,8 (CO amida).

(S)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-(3-fenilpropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 125):

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d^6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,27 (3H, s, CH_3 Aib), 1,31 (3H, s, CH_3 Aib), 1,74 (2H, m, (CH_2 - CH_2 - CH_2 -fenila), 2,52 (4H, t, $J = 7$ Hz, CH_2 - CH_2 - CH_2 -fenila), 3,35 (2H, d, $J = 7$ Hz, CH_2 β Trp), 3,68 (3H, s, OCH_3), 4,98 (2H, s, CH_2 -*p*-metoxibenzila), 5,20 (1H, m, CH β Trp), 6,75 (4H, s, CHar *p*-metoxibenzila), 6,83 (1H, t, $J_o = 8$ Hz, H_5 Trp), 6,99 (1H, t, $J_o = 7$ Hz, H_6 Trp), 7,06 (3H, m, H_2 e H_6 fenila, H_2 Trp), 7,14 (1H, d, $J_o = 7$ Hz, H_4 Trp), 7,19 (3H, t, $J_o = 8$ Hz, H_3 , H_4 e H_5 fenila), 7,29 (1H, d, $J_o = 8$ Hz, H_7 Trp), 8,01 (3H, brs, NH_2 Aib), 8,94 (1H, d, $J = 8$ Hz, NH amida), 10,79 (1H, d, $J = 2$ Hz, NH indol Trp).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d^6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,6 (CH_3 Aib), 23,8 (CH_3 Aib), 24,1 (CH_2 - CH_2 - CH_2 -fenila), 28,5 (CH_2 - CH_2 - CH_2 -fenila), 29,2 (CH_2 β Trp), 34,7 (CH_2 - CH_2 - CH_2 -fenila), 45,5 (CH_2 -*p*-metoxibenzila), 45,8 (CH α Trp), 55,5 (OCH_3), 56,8 (Cq Aib), 109,8 (C_3 Trp), 111,8 (C_7 Trp), 114,6 (C_3 e C_5 *p*-metoxibenzila), 118,3 (C_4 Trp), 118,7 (C_5 Trp), 121,3 (C_6 Trp), 124,9 (C_2 Trp), 126,2 (C_4 fenila), 127,3 (C_9 Trp), 127,8 (C_1 *p*-metoxibenzila), 127,9 (C_3 , C_4 e C_5 fenila), 128,7 (C_2 e C_6 *p*-metoxibenzila), 136,4 (C_8 Trp), 141,7 (C_1 fenila), 154,7 (Cq triazol), 154,8 (Cq triazol), 159,2 (C_1 *p*-metoxibenzila), 171,9 (CO amida).

(S)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 126):

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d^6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,25 (3H, s, CH_3 Aib), 1,28 (3H, s, CH_3 Aib), 3,26 (1H, dd, $J = 14$ Hz e 6 Hz, CH_2 β Trp), 3,34 (1H, dd, $J = 14$ Hz e 8 Hz, CH_2 β Trp), 3,99 (2H, s, CH_2 -fenila), 4,98 (2H, s, CH_2 - p -metoxibenzila), 5,13 (1H, m, CH α Trp), 6,68 (4H, s, CHar p -metoxibenzila), 6,80 (1H, t, $J_o = 8$ Hz, H_5 Trp), 6,99 (1H, t, $J_o = 8$ Hz, H_6 Trp), 7,02-7,06 (4H, m, H_2 e H_4 Trp, H_2 e H_6 fenila), 7,20 (3H, m, H_3 , H_4 e H_5 fenila), 7,27 (1H, d, $J_o = 8$ Hz, H_7 Trp), 8,00 (3H, s, NH_2 Aib), 8,91 (1H, d, $J = 8$ Hz, NH amida), 10,76 (1H, s, NH indol Trp).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d^6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,5 (CH_3 Aib), 23,7 (CH_3 Aib), 29,1 (CH_2 β Trp), 30,6 (CH_2 -fenila), 45,7 (CH α Trp e CH_2 - p -metoxibenzila), 55,5 (OCH_3), 56,7 (Cq Aib), 109,8 (C_3 Trp), 111,7 (C_7 Trp), 114,5 (C_3 e C_5 p -metoxibenzila), 118,3 (C_4 Trp), 118,7 (C_5 Trp), 121,3 (C_6 Trp), 124,8 (C_2 Trp), 127,1 (C_4 fenila), 127,3 (C_9 Trp), 127,6 (C_1 p -metoxibenzila), 127,8 (C_2 e C_6 p -metoxibenzila), 128,8 (C_2 e C_6 fenila), 128,9 (C_3 e C_5 fenila), 136,3 (C_8 Trp), 136,4 (C_1 fenila), 153,8 (Cq triazol), 155,2 (Cq triazol), 159,2 (C_4 p -metoxibenzila), 171,9 (CO amida).

N-((*R*)-1-(4-(4-nitrobenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 128):

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d^6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,28 (3H, s, CH_3 Aib), 1,29 (3H, s, CH_3 Aib), 2,77-2,94 (4H, m, CH_2 - CH_2 -fenila), 3,28 (1H, dd, $^3J = 14$ Hz e 8 Hz, CH_2 β Trp), 3,43 (1H, dd, $^3J = 14$ Hz e 7 Hz, CH_2 β Trp), 5,05 (1H, m, CH α Trp), 5,25 (2H, d, $J = 7$ Hz, CH_2 - p -nitrobenzila), 6,72 (1H, t, $J_o = 7$ Hz, H_5 Trp), 6,89 (2H, d, $J_o = 9$ Hz, H_2 e H_6 p -nitrobenzila), 6,92 (1H, t, $J_o = 7$ Hz, H_6 Trp), 7,00 (1H, d, $J_m = 2$ Hz, H_2 Trp), 7,08-7,15 (4H, m, H_4 e H_7 Trp, H_2 e H_6 fenila), 7,17 (2H, $J_o = 7$ Hz, H_3 e H_5 fenila), 7,24 (1H, t, $J_o = 8$ Hz, H_4 fenila), 7,92 (2H, d, $J_o = 9$ Hz, H_3 e H_5 p -nitrobenzila), 8,06 (3H, brs, NH_2 Aib), 8,98 (1H, d, $J = 8$ Hz, NH amida), 10,79 (1H, s, NH indol Trp).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d^6 , 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,5 (CH_3 Aib), 23,8 (CH_3 Aib), 26,4 (CH_2 - CH_2 -fenila), 29,1 (CH_2 β Trp), 32,6 (CH_2 - CH_2 -fenila), 45,3 (CH_2 - p -nitrobenzila), 45,7 (CH

α Trp), 56,8 (Cq Aib), 109,6 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp), 118,1 (C₄ Trp), 118,5 (C₅ Trp), 121,2 (C₆ Trp), 124,1 (C₂ e C₅ *p*-nitrobenzila), 124,8 (C₂ Trp), 126,5 (C₂ e C₅ fenila), 127,2 (C₉ Trp, C₁ e C₆ *p*-nitrobenzila), 128,7 (C₃, C₄ e C₅ fenila), 136,4 (C₈ Trp), 140,8 (C₁ fenila), 143,5 (C₁ *p*-nitrobenzila), 154,5 (Cq triazol), 154,8 (Cq triazol), 172,0 (CO Aib).

(S)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 129):

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,27 (3H, s, CH₃ Aib), 1,30 (3H, s, CH₃ Aib), 2,81 (4H, m, CH₂-CH₂-fenila), 3,34 (2H, d, *J* = 7 Hz, CH₂ β Trp), 3,68 (3H, s, OCH₃), 4,99 (2H, s, CH₂-*p*- metoxibenzila), 5,20 (1H, m, CH α Trp), 6,75 (4H, m, CHar *p*- metoxibenzila), 6,83 (1H, t, *J*_o = 7 Hz, H₅ Trp), 7,03 (1H, t, *J*_o = 8 Hz, H₆ Trp), 7,04 (1H, d, *J* = 2 Hz, H₂ Trp), 7,10 (2H, d, *J*_o = 7 Hz, H₂ e H₆ fenila), 7,13 (1H, d, *J*_o = 8 Hz, H₄ Trp), 7,19 (3H, t, *J*_o = 7 Hz, H₃, H₄ e H₅ fenila), 7,29 (1H, d, *J*_o = 8 Hz, H₇ Trp), 8,01 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,94 (1H, d, *J* = 8 Hz, NH amida), 10,78 (1H, d, *J* = 2 Hz, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,6 (CH₃ Aib), 23,8 (CH₃ Aib), 26,6 (CH₂-CH₂-fenila), 29,2 (CH₂ β Trp), 32,7 (CH₂-CH₂-fenila), 45,3 (CH₂-*p*- metoxibenzila), 45,7 (CH α Trp), 55,5 (OCH₃), 56,8 (Cq Aib), 109,9 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp), 114,6 (C₃ e C₅ *p*- metoxibenzila), 118,3 (C₄ Trp), 118,7 (C₅ Trp), 121,3 (C₆ Trp), 124,8 (C₂ Trp), 126,5 (C₄ fenila), 127,3 (C₉ Trp e C₁ *p*- metoxibenzila), 127,9 (C₂ e C₆ *p*- metoxibenzila), 128,7 (C₂, C₃, C₅ e C₆ *p*- metoxibenzila), 136,5 (C₈ Trp), 140,9 (C₁ fenila), 154,4 (Cq triazol), 154,7 (Cq triazol), 159,2 (C₄ *p*- metoxibenzila), 171,9 (CO amida).

(R)-N-(1-(4-(4-metoxifenetil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 130):

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,30 (3H, s, CH₃ Aib), 1,35 (3H, s, CH₃ Aib), 2,55 (4H, m, CH₂-CH₂-fenila e CH₂-CH₂-*p*-metoxibenzila), 2,83 (2H, t, *J* = 8 Hz, CH₂-CH₂-fenila), 3,37 (2H, m, CH₂-CH₂-*p*-metoxibenzila), 3,65 (3H, s, OCH₃), 3,77 (1H, m, CH₂ β Trp), 3,89 (1H, m, CH₂ α Trp), 5,20 (1H, m, CH α Trp), 6,72 (4H,

s, CHar *p*-metoxibenzila), 6,94 (1H, t, $J_o = 7$ Hz, H₅ Trp), 7,02 (1H, t, $J_o = 8$ Hz, H₆ Trp), 7,05 (1H, d, $J = 2$ Hz, H₂ Trp), 7,11 (2H, d, $J_o = 7$ Hz, H₂ e H₆ fenila), 7,16 (1H, d, $J_o = 7$ Hz, H₄ Trp), 7,25 (3H m, H₃, H₄, H₅ fenila), 7,50 (1H, d, $J_o = 8$ Hz, H₇ Trp), 8,05 (3H, brs, NH₂ Aib), 9,02 (1H, d, $J = 8$ Hz, NH amida), 10,83 (1H, d, $J = 2$ Hz, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,5 (CH₃ Aib), 23,8 (CH₃ Aib), 26,0 (CH₂-CH₂-fenila), 29,5 (CH₂ βTrp), 32,5 (CH₂-CH₂-fenila), 35,0 (CH₂-CH₂-*p*- metoxibenzila), 44,4 (CH₂-CH₂-*p*- metoxibenzila), 45,8 (CH αTrp), 55,4 (OCH₃), 56,8 (Cq Aib), 109,9 (C₃ Trp), 111,9 (C₇ Trp), 114,2 (C₃ e C₅ *p*- metoxibenzila), 118,4 (C₄ Trp), 118,9 (C₅ Trp), 121,4 (C₆ Trp), 124,7 (C₂ Trp), 126,5 (C₄ fenila), 127,4 (C₉ Trp), 128,7 (C₂, C₃, C₅ e C₆ fenila), 129,4 (C₁ *p*- metoxibenzila), 130,3 (C₂ e C₆ *p*- metoxibenzila), 136,5 (C₈ Trp), 141,0 (C₁ fenila), 154,0 (Cq triazol), 154,5 (Cq triazol), 158,6 (C₄ *p*- metoxibenzila), 171,8 (CO amida).

15 (R)-N-(2-(1H-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-(piridin-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 132):

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,26 (3H, s, CH₃ Aib), 1,29 (3H, s, CH₃ Aib), 2,95 (4H, m, CH₂-CH₂-fenila), 3,40 (2H, m, CH₂ βTrp), 5,26 (1H, m, CH αTrp), 5,37 (2H, s, CH₂-*o*-piridila), 6,83 (1H, t, $J_o = 7$ Hz, H₅ Trp), 6,98 (1H, t, $J_o = 8$ Hz, H₆ Trp), 7,11-7,30 (10H, m, H₂, H₄ e H₇ Trp, CHar fenila, H₃ e H₅ *o*-piridila), 7,71 (1H, t, $J_o = 7$ Hz, H₄ *o*-piridila), 8,22 (3H, brs, NH₂ Aib), 8,42 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 4$ Hz, H₆ *o*-piridila), 9,05 (1H, d, $J = 8$ Hz, NH amida), 10,87 (1H, s, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, 26,8°C (300°K)):

25 δ (ppm) 23,4 (CH₃ Aib), 23,7 (CH₃ Aib), 26,4 (CH₂-CH₂-fenila), 28,6 (CH₂ βTrp), 32,5 (CH₂-CH₂-fenila), 45,7 (CH αTrp), 47,6 (CH₂ *o*-piridila), 56,8 (Cq Aib), 109,8 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp), 118,3 (C₄ Trp), 118,6 (C₅ Trp), 121,2 (C₆ Trp), 122,0 (C₃ *o*-piridila), 123,6 (C₅ *o*-piridila), 126,3 (C₂ Trp), 126,6 (C₄ fenila), 127,3 (C₉ Trp), 128,7 (C₂, C₃, C₅ e C₆ fenila), 136,4 (C₈ triptofano), 137,7 (C₄ *o*-piridila), 140,7 (C₁ fenila), 150,1 (C₆ *o*-piridila), 154,9 (Cq triazol), 155,2 (Cq triazol), 158,7 (C₂ *o*-piridila), 172,0 (CO amida).

30 N-((R)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-

il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 179):¹H RMN (300 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,26 (s, 3H, CH₃ Aib), 1,30 (s, 3H, CH₃ Aib), 2,82 (m, 4H, CH₂-CH₂-fenila), 3,29 (t, 2H, J = 8 Hz, CH₂ βTrp), 3,61 (s, 3H, OCH₃), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 4,85 (d, 1H, J = 17 Hz, CH₂-*o,p*-dimetoxibenzila), 5,02 (d, 1H, J = 17 Hz, CH₂-*o,p*-dimetoxibenzila), 5,18 (m, 1H, CH αTrp), 6,29 (dd, 1H, J_o = 8 Hz e J_m = 2 Hz, H₅ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,40 (d, 1H, J_o = 8 Hz, H₆ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,55 (d, 1H, J_m = 2 Hz, H₃ *o,p*-dimetoxibenzila), 6,82 (t, 1H, J_o = 8 Hz, H₅ Trp), 6,99 (t, 1H, J_o = 8 Hz, H₆ Trp), 7,05 (s, 1H, H₂ Trp), 7,09-7,24 (m, 6H, H₄ Trp e CHar fenila), 7,27 (d, 1H, J_o = 8 Hz, H₇ Trp), 7,99 (s, 3H, amplo, NH₂ Aib sal de TFA), 8,89 (d, 1H, J = 8 Hz, NH amida), 10,77 (s, 1H, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 23,6 (CH₃ Aib), 23,7 (CH₃ Aib), 26,5 (CH₂-CH₂-fenila), 29,2 (CH₂ βTrp), 32,7 (CH₂-CH₂-fenila), 41,6 (CH₂-*o,p*-dimetoxibenzila), 45,7 (CH αTrp), 55,7 (OCH₃), 55,9 (OCH₃), 56,7 (Cq Aib), 99,1 (C₃ *o,p*-dimetoxibenzila), 105,2 (C₅ *o,p*-dimetoxibenzila), 110,0 (C₃ Trp), 111,8 (C₇ Trp), 115,7 (C₁ *o,p*-dimetoxibenzila), 118,3 (C₄ Trp), 118,7 (C₅ Trp), 121,3 (C₆ Trp), 126,5 (C₂ Trp e C₆ *o,p*-dimetoxibenzila), 127,3 (C₉ Trp), 128,1 (C₄ fenila), 128,7 (C₂, C₃, C₅ e C₆ fenila), 136,4 (C₈ Trp), 140,9 (C₁ fenila), 154,5 (Cq triazol), 155,0 (Cq triazol), 157,8 (C₂ *o,p*-dimetoxibenzila), 160,9 (C₄ *o,p*-dimetoxibenzila), 171,7 (CO amida).

N-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-tetraidro-2*H*-piran-4-carboxamida (Composto 184):¹H RMN (300 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,20 (m, 1H, H₅ tetraidropirano), 1,30 (m, 3H, H₃ e H₅ tetraidropirano), 2,17 (m, 1H, H₄ tetraidropirano), 2,82 (m, 4H, CH₂-CH₂-fenila), 3,16 (m, 2H, H₂ e H₆ tetraidropirano), 3,31 (dd, 1H, J = 14 Hz e 8 Hz, CH₂ βTrp), 3,35 (dd, 1H, J = 14 Hz e 7 Hz, CH₂ βTrp), 3,66 (s, 3H, OCH₃), 3,72 (m, 2H, H₂ e H₆ tetraidropirano), 5,08 (m, 2H, CH₂-*p*-metoxibenzila), 5,26 (m, 1H, CH αTrp), 6,73 (s, 4H, CHar *p*-metoxibenzila), 6,87 (t, 1H, J_o = 8 Hz, H₅ Trp), 7,02 (m, 2H, H₂ e H₆ Trp), 7,07 (d, 2H, J_o = 7 Hz, H₂ e H₆ feni-

la), 7,18 (m, 3H, H₃, H₄ e H₅ fenila), 7,30 (m, 2H, H₄ e H₇ Trp), 8,52 (d, 1H, J = 8 Hz, NH amida), 10,77 (s, 1H, NH indol Trp).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 26,3 (CH₂-CH₂-fenila), 28,8 (C₃ e C₅ tetraidropirano),
 5 29,2 (CH₂ βTrp), 32,2 (CH₂-CH₂-fenila), 40,7 (C₄ tetraidropirano), 44,8 (CH αTrp), 45,9 (CH₂-*p*-metoxibenzila), 55,5 (OCH₃), 66,6 (C₂ e C₆ tetraidropirano), 109,8 (C₃ Trp), 111,7 (C₇ Trp), 114,5 (C₃ e C₅ *p*-metoxibenzila), 118,4 (C₄ Trp), 118,7 (C₅ Trp), 121,3 (C₆ Trp), 124,5 (C₂ Trp), 126,7 (C₄ fenila), 127,2 (C₉ Trp), 127,5 (C₁ *p*-metoxibenzila), 128,8 (C₂ e C₆ fenila), 128,7 (C₃
 10 e C₅ fenila), 127,9 (C₂ e C₆ *p*-metoxibenzila), 136,4 (C₈ Trp), 140,4 (C₁ fenila), 154,7 (Cq triazol), 155,7 (Cq triazol), 159,2 (C₄ *p*-metoxibenzila), 174,2 (CO amida).

N-((*R*)-1-(5-((1*H*-indol-3-il)metil)-4-(3-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida (Composto 185):

15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 1,19 (s, 3H, CH₃ Aib), 1,23 (s, 3H, CH₃ Aib), 3,14 (dd, 1H, J = 14 Hz e 5 Hz, CH₂ βTrp), 3,34 (dd, 1H, J = 14 Hz e 9 Hz, CH₂ βTrp), 3,46 (s, 3H, OCH₃), 3,72 (m, 2H, CH₂-indol), 5,06 (m, 1H, CH αTrp), 5,14 (m, 2H, CH₂-*m*-metoxibenzila), 6,31 (s, 1H, H₂ *m*-metoxibenzila), 6,32 (d, 1H, J_o = 7 Hz, H₆ *m*-metoxibenzila), 6,77 (m, 3H, H₅ indol, H₅ Trp e H₄ *m*-metoxibenzila), 6,92 (m, 2H, H₆ indol e H₆ Trp), 7,02 (m, 2H, H₂ indol e H₂ Trp), 7,26-7,30 (m, 3H, H₅ *m*-metoxibenzila, H₄ e H₇ indol, H₄ Trp), 7,41 (d, 1H, J_o = 8 Hz, H₇ Trp), 7,94 (brs, 3H, NH₂ Aib sal de TFA), 8,87 (d, 1H, J = 8 Hz, NH amida), 10,73 (d, 1H, J = 2 Hz, NH indol), 10,85 (s, 1H, NH indol
 20 Trp).
 25

¹³C RMN (75 MHz, DMSO d⁶, 26,8°C (300°K)):

δ (ppm) 21,7 (CH₂-indol), 23,5 (CH₃ Aib), 23,7 (CH₃ Aib), 28,9 (CH₂ βTrp), 45,5 (CH αTrp), 46,2 (CH₂-*m*-metoxibenzila), 55,2 (OCH₃), 56,7 (Cq Aib), 108,2 (C₃ indol), 109,8 (C₃ Trp), 111,7 (C₇ Trp), 111,9 (C₇ indol e C₂ *m*-metoxibenzila), 113,7 (C₄ *m*-metoxibenzila), 118,2 (C₆ *m*-metoxibenzila), 118,4 (C₄ Trp), 118,6 (C₄ indol), 118,9 (C₅ indol e C₅ Trp), 121,2 (C₆ indol), 121,6 (C₆ Trp), 127,1 (C₉ indol), 127,2 (C₉ Trp), 136,4 (C₈

Trp), 136,7 (C₈ indol), 137,5 (C₁ *m*-metoxibenzila), 154,2 (C_q triazol), 155,3 (C_q triazol), 160,0 (C₃ *m*-metoxibenzila), 171,8 (CO amida).

Tabela 1: Outras modalidades exemplares com sequência sintética e dados de EM (compostos Nº 2, 3, 14, 16, 17, 19-22, 24, 26-35, 36-122, 124-126, 128-150, 152-190):

Nº	Nome químico (Chem Draw Ultra 8)	ESI-EM (calculado)	ESI-EM [encontrado (M+H)+]
2	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	559,3	560,4
3	(R)-N-(1-(5-(3-(1H-indol-3-il)propil)-4-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	573,3	574,3
14	(R)-N-(1-(5-(3-(1H-indol-3-il)propil)-4-(4-bromobenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	637,2	638,1
16	(R)-N-(1-(5-(3-(1H-indol-3-il)propil)-4-hexil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	553,3	554,4
17	(R)-N-(1-(4,5-bis(2-(1H-indol-3-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	598,3	599,2
19	(R)-N-(1-(4-(3-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	536,3	537,1
20	(R)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	536,3	537,3
21	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(3,5-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	605,3	606,4
22	(R)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-(3-fenilpropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	550,3	551,3

Nº	Nome químico (Chem Draw Ultra 8)	ESI-EM (calculado)	ESI-EM [encon- trado (M+H)+]
24	(R)-N-(1-(4-(2-(1H-indol-3-il)etil)-5-(3-(1H-indol-3-il)propil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	612,3	612,8
26	(R)-N-(1-(4-(2-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	536,3	537,1
27	(R)-N-(2-(1H-indol-3-il)-1-(4-(naftalen-1-ilmetil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	556,3	557,2
28	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(3,4-diclorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	613,2	614,2
29	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-fluorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	563,3	564,1
30	(R)-N-(1-(4-(4-fluorobenzil)-5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	510,3	511,0
31	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida	631,3	632,0
32	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida	631,3	631,8
33	(R)-N-(1-(4-(4-metilbenzil)-5-(3-fenilpropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	534,3	535,4
34	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metilbenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	559,7	559,9

Nº	Nome químico (Chem Draw Ultra 8)	ESI-EM (calculado)	ESI-EM [encon- trado (M+H)+]
36	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida	631,3	631,8
37	(R)-N-(1-(4-(4-metilbenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	520,3	521,0
38	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-aminobenzamida	639,3	639,8
39	(R)-N-(1-(5-benzil-4-(piridin-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	493,3	493,9
40	(2S,4R)-N-((R)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida	564,3	565,0
41	(S)-N-((R)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida	562,3	563,0
42	(R)-N-((R)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida	562,3	562,9
43	(R)-N-(1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	534,3	535,0
44	(R)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida	562,3	563,0
45	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida	601,3	602,0
46	(S)-N-((R)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida	548,3	548,9

Nº	Nome químico (Chem Draw Ultra 8)	ESI-EM (calculado)	ESI-EM [encon- trado (M+H)+]
47	(R)-N-((R)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida	548,3	548,9
48	(S)-N-((R)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida	562,3	563,0
49	(R)-N-((R)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida	562,3	562,9
50	(R)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida	508,3	508,9
51	(R)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida	570,3	571,2
52	N-((R)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(piridin-4-il)acetamida	570,3	570,9
53	(R)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)cicloexanocarboxamida	561,3	562,4
54	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida	571,3	572,5
55	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida	571,3	572,4
56	(R)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-3-aminopropanamida	522,3	523,3
57	(S)-N-((R)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-aminopropanamida	522,3	523,3
58	(R)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(piridin-3-il)acetamida	570,3	571,2

Nº	Nome químico (Chem Draw Ultra 8)	ESI-EM (calculado)	ESI-EM [encon- trado (M+H)+]
59	(R)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-3-(piridin-3-il)propanamida	584,3	585,3
60	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida	579,3	580,2
61	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida	639,3	640,5
62	(R)-N-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida	592,3	593,3
63	(R)-N-((R)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida	592,3	593,3
64	(R)-N-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)picolinamida	586,3	587,2
65	(R)-N-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)isonicotinamida	586,3	587,2
66	(R)-N-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida	587,3	588,2
67	(R)-N-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperazina-2-carboxamida	593,3	594,2
68	(S)-N-((R)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida	578,3	579,4
69	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida	577,3	578,0

Nº	Nome químico (Chem Draw Ultra 8)	ESI-EM (calculado)	ESI-EM [encon- trado (M+H)+]
70	(S)-N-((R)-1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida	617,3	618,0
71	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida	626,3	627,2
72	(R)-N-1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperazina-2-carboxamida	632,3	633,2
73	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)picolinamida	625,3	626,3
74	(R)-1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etanamina	520,3	520,8
75	(R)-N-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida	538,3	539,3
76	(R)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida	557,3	558,0
77	(R)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)isonicotinamida	556,3	556,9
78	(R)-N-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperazina-2-carboxamida	563,3	564,0
79	(R)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)picolinamida	556,3	557,3
80	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)picolinamida	595,3	596,2

Nº	Nome químico (Chem Draw Ultra 8)	ESI-EM (calculado)	ESI-EM [encon- trado (M+H)+]
81	(R)-N-1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperazina-2-carboxamida	602,3	603,3
82	(R)-N-(1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida	568,3	569,3
83	(R)-N-(1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida	560,3	561,3
84	(R)-N-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperazina-2-carboxamida	561,3	562,2
85	(R)-N-(1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida	555,3	556,2
86	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-cis-aminocicloexanocarboxamida	645,3	646,2
87	(S)-N-((R)-1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida	601,3	601,9
88	(R)-N-((R)-1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida	601,3	602,2
89	(S)-N-((R)-1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida	587,3	588,2
90	(R)-N-((R)-1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida	587,3	588,0

Nº	Nome químico (Chem Draw Ultra 8)	ESI-EM (calculado)	ESI-EM [encon- trado (M+H)+]
91	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida	609,3	610,0
92	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-bromobenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	623,2	624,1
93	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-feniletil)-2-amino-2-metilpropanamida	536,3	536,9
94	(R)-N-(2-(1H-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-(tiofen-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida	538,3	538,8
95	(R)-N-(1-(4-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	455,2	456,2
96	(R)-N-(1-(5-((1H-indol-3-il)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	455,2	456,4
97	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	469,3	470,2
98	(R)-N-(1-(5-((1H-indol-3-il)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	441,3	442,1
99	(R)-N-(1-(5-((1H-indol-3-il)metil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	591,3	592,1
100	(R)-N-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	476,3	477,4
101	(R)-N-(1-(5-((1H-indol-3-il)metil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	561,3	562,3

Nº	Nome químico (Chem Draw Ultra 8)	ESI-EM (calculado)	ESI-EM [encon- trado (M+H)+]
102	(R)-N-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	552,3	553,2
103	(R)-N-(1-(5-(3-(1H-indol-3-il)propil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	619,3	620,2
104	(R)-N-(1-(5-((1H-indol-3-il)metil)-4-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	545,3	546,4
105	(R)-N-(1-(5-benzil-4-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	506,3	507,4
106	(R)-N-(1-(5-benzil-4-(2,2-difeniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	582,3	583,3
107	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(2,2-difeniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	635,3	636,4
108	(R)-N-(1-(4-(3,5-dimetoxibenzil)-5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	552,3	553,3
109	(R)-N-(1-(4,5-dibenzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	492,3	493,3
110	(R)-N-(1-(5-benzil-4-hexil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	486,3	487,4
111	(R)-N-(1-(4-(2-(1H-indol-3-il)etil)-5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	545,3	546,2
112	(S)-N-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	552,3	553,1

Nº	Nome químico (Chem Draw Ultra 8)	ESI-EM (calculado)	ESI-EM [encon- trado (M+H)+]
113	(R)-N-(1-(4-(3,5-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	566,3	567,3
114	(R)-N-(1-(4-(4-bromobenzil)-5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	570,2	571,0
115	(R)-N-(1-(4-(2-metoxibenzil)-5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	522,3	523,0
116	(S)-N-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	566,3	567,0
117	(R)-N-(1-(4,5-difenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	520,3	521,1
118	(R)-N-(1-(4-(3,4-diclorobenzil)-5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	560,2	561,3
119	(R)-1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etanamina	451,3	452,1
120	(R)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-feniletil)-2-amino-2-metilpropanamida	483,3	484,0
121	(R)-N-(1-(4-(4-fluorobenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	524,3	524,9
122	(R)-N-(1-(4-(3,4-diclorobenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	574,2	574,9
124	(R)-N-(1-(4-(4-metilbenzil)-5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	506,3	507,3
125	(S)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-(3-fenilpropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	550,3	551,3

Nº	Nome químico (Chem Draw Ultra 8)	ESI-EM (calculado)	ESI-EM [encon- trado (M+H)+]
126	(S)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-benzil-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	522,3	523,4
128	(R)-N-(1-(4-(4-nitrobenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	551,3	551,9
129	(S)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	536,3	537,0
130	(R)-N-(1-(4-(4-metoxifenetil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	550,3	551,0
131	(R)-N-(2-(1H-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-(tiofen-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	512,2	512,8
132	(R)-N-(2-(1H-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-(piridin-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	507,3	508,4
133	(R)-N-(2-(1H-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-(piridin-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida	533,3	534,0
134	(S)-N-((R)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida	546,3	547,3
135	N-((R)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida	506,3	507,3
136	N-((R)-1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(piridin-4-il)acetamida	609,3	610,4
137	(2R)-N-((R)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida	560,3	561,3
138	N-((R)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)picolinamida	554,3	555,3

Nº	Nome químico (Chem Draw Ultra 8)	ESI-EM (calculado)	ESI-EM [encon- trado (M+H)+]
139	N-((R)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-aminopiridina-3-carboxamida	569,3	570,3
140	(2S)-N-((R)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-aminopropanamida	520,3	521,2
141	N-((R)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)isonicotinamida	554,3	555,4
142	N-((R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida	518,3	519,3
143	(2S)-N-((R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida	504,3	505,1
144	N-((R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-aminoacetamida	464,3	465,1
145	N-((R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida	526,3	527,2
146	N-((R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)picolinamida	512,3	513,4
147	N-((R)-1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-etilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)picolinamida	579,3	580,1
148	N-((R)-1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-etilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida	593,3	594,2
149	N-((R)-1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-etilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida	531,3	532,2
150	(2S)-N-((R)-1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-etilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida	571,3	572,4

Nº	Nome químico (Chem Draw Ultra 8)	ESI-EM (calculado)	ESI-EM [encon- trado (M+H)+]
152	N-((R)-1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida	547,3	548,0
153	N-((R)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-trans-aminocicloexanocarboxamida	576,3	577,2
154	N-((R)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(piridin-3-il)acetamida	568,3	569,3
155	(3S)-N-((R)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida	560,3	561,5
156	N-((R)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-aminobenzamida	568,3	569,1
157	N-((R)-1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)picolinamida	551,3	552,2
158	N-((R)-1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida	557,3	558,1
159	N-((R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-(2,4-dimetoxifenil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)picolinamida	572,3	573,4
160	N-((R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-(2,4-dimetoxifenil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida	586,3	587,3
161	N-((R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-(2,4-dimetoxifenil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida	573,3	574,2
162	N-((R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-(2,4-dimetoxifenil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-aminoacetamida	524,3	525,3
163	N-((R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-(2,4-dimetoxifenil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida	578,3	579,4

Nº	Nome químico (Chem Draw Ultra 8)	ESI-EM (calculado)	ESI-EM [encon- trado (M+H)+]
164	N-((R)-1-(5-benzil-4-((piridin-2-il)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)picolinamida	513,3	514,3
165	N-((R)-1-(5-benzil-4-((piridin-2-il)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-acetamida	465,3	466,4
166	N-((R)-1-(5-benzil-4-((piridin-2-il)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida	519,3	520,2
167	N-((R)-1-(5-benzil-4-((piridin-4-il)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	493,3	494,3
168	N-((R)-1-(5-(4-metoxibenzil)-4-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	536,3	537,3
169	N-((R)-1-(5-benzil-4-((piridin-4-il)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)picolinamida	513,3	514,2
170	N-((R)-1-(5-benzil-4-((piridin-4-il)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)2-amino-acetamida	465,3	466,1
171	(R)-benzil-3-(2-aminoisobutiramido)-3-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-propanoato	594,3	595,2
172	N-((R)-1-(5-benzil-4-((piridin-3-il)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	493,3	494,3
173	N-((R)-1-(4-benzil-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	506,3	507,3
174	N-((R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-metil-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)picolinamida	450,3	451,3
175	N-((R)-1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	531,3	532,4

Nº	Nome químico (Chem Draw Ultra 8)	ESI-EM (calculado)	ESI-EM [encon- trado (M+H)+]
176	N-((R)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)benzamida	555,3	556,2
177	(R)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)-N-fenilmetanossulfonilamina	635,3	637,0
178	(R)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)-N-tosiletanamina	635,3	636,3
179	N-((R)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	566,3	567,2
180	N-1-((R)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)etano-1,2-diamina	524,3	525,2
181	N-((R)-1-(4-((furan-2-il)metil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	496,3	497,1
182	N-((R)-1-(4-((furan-2-il)metil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)picolinamida	516,3	517,1
183	N-((R)-1-(4-((furan-2-il)metil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida	522,3	523,2
184	N-((R)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-tetraidro-2H-piran-4-carboxamida	563,3	564,2
185	N-((R)-1-(5-((1H-indol-3-il)metil)-4-(3-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida	561,3	562,2
186	(2S)-N-((R)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-3-fenilpropanamida	598,3	599,1
187	(R)-1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)-N-tosiletanamina	674,3	675,0

Nº	Nome químico (Chem Draw Ultra 8)	ESI-EM (calculado)	ESI-EM [encon- trado (M+H)+]
188	N-((R)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-4-azidobenzamida	626,3	627,3
189	N-benzil-(R)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etanamina	571,3	572,3
190	(2S)-N-((R)-1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2,5-diidro-1H-pirrol-2-carboxamida	585,3	586,2

II) Ensaio de ligação de ligante do receptor de GHS-R 1a (preparações de membrana a partir de células e LLC PK-1 transfectadas)

Os estudos de afinidade/ligação do receptor de GHS-R 1a foram realizados de acordo com Guerlavais e outros (J. Med. Chem. 2003, 46: 1191-1203).

Membranas de plasma isoladas a partir de células LLC PK-1, uma linhagem celular epitelial renal originalmente derivadas a partir de rins de porcino (ECACC Nº 86121112) (10 µg de proteína), que foram transitoriamente transfectadas com cDNA de GHS-R 1a humano (Guerlavais e outros, J. Med. Chem. 2003, 46: 1191-1203), foram incubadas em tampão de homogeneização HB [50 mM de Tris (pH 7,3), 5 mM de MgCl₂, 2,5 mM de EDTA, e 30 µg/mL de bacitracina (Sigma)] durante 60 min a 25°C (condições em estado fixo) com 60 pM de ¹²⁵I-His⁹-grelina (Amersham) na presença ou ausência de compostos competidores (compostos da invenção).

A afinidade de ligação para cada composto a ser testada para o GHS-R 1a humano foi medida por deslocamento do grelina radiorrotulada com concentrações crescentes do composto teste (10⁻¹¹M a 10⁻²M) (cada experiência a ser realizada em triplicatas).

Ligação não específica foi definida empregando-se um excesso (10⁻⁶ M) de grelina. A reação de ligação foi interrompida por adição de 4 mL de HB frio seguida por filtração rápida em filtros Whatman GP/C pré-embecida com 0,5% de polietilenoimina para prevenir a ligação excessiva de

radioligando aos filtros. Os filtros foram enxaguados três vezes com 3 mL de tampão de lavagem frio [50 mM de Tris (pH 7,3), 10 mM de MgCl_2 , 2,5 mM de EDTA, e 0,015% (p/v) de Triton X-100], e a radioatividade ligada às membranas foi medida em uma contadora gama (Kontron Analytical Gamma Matic, sistema de contagem de gama Automático).

A concentração de compostos teste requerida para inibir a ligação de grelina radiorrotulada por 50% (IC_{50}) foi determinada ajustando-se as curvas de ligação competitivas empregando-se regressão não linear (PRISM 3.0, Graph Pad San Diego, USA).

Na seguinte tabela 2, resultados obtidos para compostos selecionados da invenção são apresentados em comparação a um exemplo da técnica anterior. Valores de IC_{50} dados são a média de pelo menos duas experiências independentes realizadas em triplicatas.

Figuras 1 - 13 mostram os plots de competição medidos do ensaio de ligação de ligante do receptor de GHS-R 1a com ^{125}I -His⁹-grelina e os compostos selecionados 9, 31, 39, 45, 50, 62, 64, 71, 73, 74, 79, 81 e 90.

Tabela 2: Resultados de teste de ensaio de ligação de ligante de Receptor de GHS-R 1a (valores de IC_{50} para vários compostos exemplares selecionados)

Nº	GHS-R 1a IC_{50} [nM]	Nome químico
1	160	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
2	81	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
3	14	(R)-N-(1-(5-(3-(1H-indol-3-il)propil)-4-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
4	220	(R)-N-(1-(5-benzil-4-(naftalen-1-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida

Nº	GHS-R 1a IC ₅₀ [nM]	Nome químico
5	125	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(naftalen-1-ilmetil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
6	18	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(3-metoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
7	120	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(3-metoxibenzil)-5-benzil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
8	18	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-benzil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
9	46	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)propil)-4-benzil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
10	32	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)propil)-4-(3-metoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
11	137	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)propil)-4-(naftalen-1-ilmetil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
12	6	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
13	138	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-benzil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
14	150	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)propil)-4-(4-bromobenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida

Nº	GHS-R 1a IC ₅₀ [nM]	Nome químico
15	120	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-hexil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
16	240	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)propil)-4-hexil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
17	156	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4,5-bis(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
18	83	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
19	78	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(3-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
20	14	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
21	203	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(3,5-dimetoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
22	12	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-(3-fenilpropil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
23	37	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)propil)-4-(4-metoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
24	29	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-5-(3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)propil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida

Nº	GHS-R 1a IC ₅₀ [nM]	Nome químico
25	96	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(2-metoxi)benzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
26	56	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(2-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
27	126	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-(naftalen-1-ilmetil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
28	79	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(3,4-diclorobenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
29	66	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4-fluorobenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
30	171	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-fluorobenzil)-5-benzil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
31	0,5	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida
32	10,3	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida
33	30	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-metilbenzil)-5-(3-fenilpropil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
34	28	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4-metilbenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida

Nº	GHS-R 1a IC ₅₀ [nM]	Nome químico
36	53	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida
37	136	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-metilbenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
38	112	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-aminobenzamida
40	249	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida
41	16	(<i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida
42	7	(<i>R</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida
43	44	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
44	0,6	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida
45	0,3	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida
46	12	(<i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida
47	27	(<i>R</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida
48	11	(<i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida

Nº	GHS-R 1a IC ₅₀ [nM]	Nome químico
49	23	(<i>R</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida
50	56	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida
51	3	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida
53	18	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)cicloexanocarboxamida
54	35	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-benzil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida
55	11	(<i>R</i>)- <i>N</i> -1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-benzil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida
56	59	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-3-aminopropanamida
57	140	(<i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-aminopropanamida
58	29	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-(piridin-3-il)acetamida
59	173	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-3-(piridin-3-il)propanamida
60	61	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-benzil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida
61	34	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida

Nº	GHS-R 1a IC ₅₀ [nM]	Nome químico
62	0,9	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida
63	210	(<i>R</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida
64	1,1	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)picolinamida
65	58	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)isonicotinamida
66	8	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida
67	35	(<i>R</i>)- <i>N</i> -1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-piperazina-2-carboxamida
68	44	(<i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida
69	38	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida
70	6	(<i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida
71	19	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida
72	32	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-piperazina-2-carboxamida

Nº	GHS-R 1a IC ₅₀ [nM]	Nome químico
73	1,8	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)picolinamida
75	140	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida
76	14	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida
77	119	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)isonicotinamida
78	54	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-piperazina-2-carboxamida
79	0,7	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)picolinamida
80	1,9	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)picolinamida
81	18	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-((1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-piperazina-2-carboxamida
82	51	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida
83	19	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida
84	247	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-piperazina-2-carboxamida
85	89	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida

Nº	GHS-R 1a IC ₅₀ [nM]	Nome químico
86	143	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-cis-aminocicloexanocarboxamida
87	10	(<i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida
88	29	(<i>R</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida
89	9	(<i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida
90	28	(<i>R</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida
91	11	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida
92	200	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4-bromobenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
94	255	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-(tiofen-2-ilmetil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida
108	250	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(3,5-dimetoxibenzil)-5-benzil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
136	106	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-(piridin-4-il)acetamida
138	44	<i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)picolinamida
146	105	<i>N</i> -((<i>R</i>)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)etil)picolinamida

Nº	GHS-R 1a IC ₅₀ [nM]	Nome químico
147	49	<i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4- etilfenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol- 3-il)etil)picolinamida
148	96	<i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4- etilfenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol- 3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida
152	138	<i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4- metoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> - indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida
155	188	(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil- 4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3- il)etil)piperidina-3-carboxamida
157	160	<i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-fenil- 4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3- il)etil)picolinamida
158	70	<i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-fenil- 4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3- il)etil)piperidina-4-carboxamida
159	33	<i>N</i> -((<i>R</i>)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-(2,4- dimetoxifenil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3- il)etil)picolinamida
160	121	<i>N</i> -((<i>R</i>)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-(2,4- dimetoxifenil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3- il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida
163	63	<i>N</i> -((<i>R</i>)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-(2,4- dimetoxifenil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3- il)etil)piperidina-4-carboxamida
164	207	<i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(5-benzil-4-((piridin-2-il)metil)- 4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3- il)etil)picolinamida
173	114	<i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(4-benzil-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4- triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino- 2-metilpropanamida
175	140	<i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-fenil- 4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)- 2-amino-2-metilpropanamida

Nº	GHS-R 1a IC ₅₀ [nM]	Nome químico
176	80	<i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)benzamida
179	62	<i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
180	189	<i>N</i> -1-((<i>R</i>)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)etano-1,2-diamina
182	81	<i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(4-((furan-2-il)metil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)picolinamida
184	5,9	<i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-carboxamida
186	175	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-3-fenilpropanamida
187	66	(<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N</i> -tosiletanamina
188	87	<i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-azidobenzamida
190	12	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2,5-diidro-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida
Exemplo 39 a partir de WO 00/54729 A2	aprox. 5000	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-(<i>terc</i> -butiltio)-4-(furan-2-ilmetil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
Exemplo 8 a partir de WO 00/54729 A2	aprox. 20000	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-(4-benzil-5-(<i>terc</i> -butiltio)-1,2,4-triazol-3-il)-2-(benziloxi)etil)-2-amino-2-metilpropanamida
Exemplo 3 a partir de WO 00/54729 A2	aprox. 3000	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(1-metilpropanoato-tetrazol-5-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida

Nº	GHS-R 1a IC ₅₀ [nM]	Nome químico
Exemplo a partir de page 175, WO 00/54729 A2	aprox. 25000	(S)-N-(1-(1-benzil-tetrazol-5-il)-2-(benziloxi)etil)-2-amino-2-metilpropanamida

III) Ensaio de liberação de Cálcio intracelular *In vitro* empregando-se células de CHO transfectadas com GHS-R 1a humanas

O potencial dos compostos da invenção para modular atividade do receptor de GHS foi avaliado por um ensaio de liberação de Cálcio intracelular *in vitro* empregando-se células de CHO que foram transfectadas com GHS-R 1a humano.

Liberação de cálcio intracelular ou inibição deste foi medida empregando-se o ensaio indicador de cálcio fluorescente (FLIPR) e Fluo-4 AM.

Células de CHO (linhagem celular de Ovário de Hamster Chinês CHO-K1, ATCC Nº CCL-61) foram transitoriamente transfectadas com cDNA de GHS-R 1a humano por eletroporação e semeadas em placas de base preta de 96 cavidades (Corning 3603) (80.000 células/cavidade). Transfecções transitórias foram realizadas empregando-se o Easiject Optima Electroporator (Equibio), de acordo com as instruções do fabricante.

Células transfectadas foram cultivadas em meio de Eagle modificado de Dulbecco sem vermelho fenol, suplementado com 10% de (v/v) aminoácidos não essenciais, 2 nM de glutamina e estreptomicina-penicilina (250 u/ml-250µg/ml) (todos adquiridos de Cambrex) a 37°C, 5% de CO₂ em uma atmosfera umedecida durante 24 horas.

Depois da incubação, células transfectadas foram lavadas com 150µl de Tampão A [solução salina equilibrada de Hanks (Sigma H-6648), 0,5% (v/v) de BSA (Sigma A-7906), 20mM de CaCl₂, 2,5mM de probenecid (pH 7,4, dissolvido em NaOH a 1M) (Sigma P-8761)] e foram, em seguida, carregadas com indicador de cálcio fluorescente Fluo-4 AM (10⁻⁶ M) (Interchim UP72972) preparado em Tampão A, contendo adicionalmente 0,06% de ácido plurônico (Molecular probes P-6867) (um detergente iônico moderado que facilita o carregamento de éster de Fluo-4AM). (Carregamento: 100µl por cavidade de Tampão A contendo 120µl/ml de Ácido Plurônico e 1

μM de Fluo-4AM foram adicionados às células).

Depois do carregamento com Fluo-4 AM, células transfectadas foram incubadas durante 1 hora no escuro a 37°C .

Compostos a serem testados foram dissolvidos em Tampão A em triplicatas em uma concentração de 10^{-6} M e distribuídos em outra placa de 96 cavidades (Fisher Labosi A1210500).

Depois da incubação, Fluo-4AM em excesso foi removido, $100\mu\text{l}$ de Tampão A foram adicionados a cada cavidade em temperatura ambiente e imediatamente removido por aspiração. Isto foi, em seguida, repetido, antes de adicionar $50\mu\text{l}$ de Tampão A a cada cavidade.

Células transfectadas foram também incubadas em temperatura ambiente durante 30 min para permitir a desesterificação completa de ésteres de Fluo-4AM intracelulares.

Subseqüentemente, ambas as placas, a placa de base preta contendo células transfectadas e a placa de microtítulo contendo os compostos a serem testados, foram em seguida semeadas em uma máquina FlexStation regulada por temperatura (25°C) (fluorômetro de varredura benchtop Flex Station II, Molecular Devices, Sunnyvale, California, USA) para medidas de produção de fluorescência.

Visto que Fluo-4AM exibe um grande aumento de intensidade de fluorescência na ligação de cálcio, a produção de fluorescência pode ser empregada diretamente como uma medida proporcional de liberação de cálcio intracelular.

Produção de fluorescência basal das células transfectadas foi medida durante 15 segundos e, em seguida, $50\mu\text{l}$ dos compostos a serem testados foram distribuídos automaticamente nas cavidades contendo as células transfectadas. A produção de fluorescência foi, em seguida, registrada durante um adicional de 45 segundos.

Excitação e comprimentos de onda de emissão foram 485 nm e 525 nm, respectivamente. Intensidade de fluorescência basal de células transfectadas carregadas com Fluo-4AM sem compostos a serem testados variaram entre 800-1200 unidades arbitrárias, considerando que a produção

de fluorescência máxima de células transfectadas carregadas de tintura na incubação com os compostos a serem testados variou entre 5000-7000 unidades arbitrárias e foi equivalente àquela obtida por estimulação de células transfectadas carregadas de tintura com 10^{-6} M de grelina.

- 5 Para cada composto a ser testado, mudança na produção de fluorescência na adição do composto respectivo foi comparada com a produção de fluorescência basal medida com um controle negativo, isto é, adição de 50 µl de tampão A em células transfectadas sozinhas.

- 10 A capacidade e extensão em que cada composto a ser testado causou a liberação de cálcio foram determinadas relativo ao nível basal (0%) e ao nível máximo (100%) obtido com 1 µM de grelina.

Para os compostos a serem testados que foram identificados como agonistas do receptor de GHS, valores de EC_{50} e KI foram determinados empregando-se uma curva de dose-resposta.

- 15 Com respeito aos compostos a serem testados os quais foram identificados como os antagonistas do receptor de GHS, valores de IC_{50} e K_b (constante de dissociação de antagonista) foram determinados empregando-se curvas de inibição de antagonista na presença de 10^{-7} M de grelina (concentração submáxima). Valores de IC_{50} foram calculados como a con-
- 20 centração molar de antagonista do receptor de GHS que reduziu a resposta máxima de grelina por 50%. Valores de K_b foram calculados empregando-se a Equação de Cheng-Prusoff (Lazareno S e Birdsall NJ, Trends Pharmacol Sci. 1993, 14(6):237-239).

- Figuras 14 - 40 mostram os plotes de dose-resposta calculados
- 25 do ensaio de liberação de Cálcio intracelular *in vitro* com células de CHO transfectadas com GHS-R 1a humano dos compostos selecionados 1, 9, 12, 20, 22, 31, 39, 41, 42, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 55, 62, 64, 67, 71, 73, 74, 79, 81, 90 e grelina bem como valores de EC_{50} e KI individuais para compostos agonísticos e valores de IC_{50} e K_b para compostos antagonísticos.

- 30 IV) Ensaio de concentração de GH *in vivo* no plasma de filhotes de rato macho

Concentrações de plasma de GH de filhotes de rato machos fo-

ram analisados para caracterizar o efeito de modulação (antagonístico ou agonístico) dos compostos da invenção que são ligantes de análogo do receptor de GHS.

Em princípio, o ensaio da concentração de GH *in vivo* no plasma de rato foi realizado de acordo com Torsello e outros (Eur. J. Pharmacol. 1998, 360: 123-129).

Filhotes de rato Sprague-Dawley (Charles River, Calco, Italy) foram separados no dia sete pós-natal de suas mães e aleatoriamente distribuídos às mães, de forma que cada uma criasse de dez a doze filhotes. No dia dez pós-natal, os filhotes foram novamente separados de suas mães.

Os compostos a serem testados foram dissolvidos em solvente [DMSO (0,4% do volume total), água destilada (4% do volume total), trazidos para o volume final com solução salina fisiológica].

Uma hora depois da separação de suas mães, aos filhotes foram dadas quantidades isovolumétricas dos compostos a serem testados (160 µg/kg do peso corporal s.c.) no tempo -10 min e, em seguida, administrados com hexarelina (80 µg/kg do peso corporal s.c.) ou solvente no tempo 0 min antes de serem exterminados 15 min depois por decapitação. Sangue de tronco foi coletado, imediatamente centrifugado e amostras de plasma foram armazenadas a -20° C até que analisadas para a determinação de concentrações de GH.

Concentrações de GH de plasma foram medidas empregando-se um *kit* de imunoensaio de enzima de hormônio de crescimento de rato (SPIbio, France, cat. Nº 589601) de acordo com as instruções do fabricante. Valores são expressados em termos de padrão de rato-GH-RP2 de NIDDK (potência 2 IU/mg) como ng/mL de plasma.

O limite de detecção calculado como a concentração que produz 15% de deslocamento do traçador inicial foi 0,5 ng/ml; coeficiente de intra-ensaio e interensaio de variação é 4% (n=24) e 14% (n=9).

Na seguinte tabela 3 resultados obtidos para compostos selecionados da invenção são apresentados.

Tabela 3: Concentração de GH Relativa no plasma de rato depois do tratamento com compostos selecionados da invenção (160 µg/kg de peso corporal s.c.) e/ou hexarelina (80 µg/kg de peso corporal s.c.) e/ou solvente

Tratamento	GH concentration (ng/mL)
solvente	4,008 ± 0,469
hexarelina	162,839 ± 21,095
composto 1	n.d.
composto 1 + hexarelina	80,22 ± 18,66
composto 12	4,0 ± 0,12
composto 12 + hexarelina	200,0 ± 19,7
composto 20	5,27 ± 0,59
composto 20 + hexarelina	220,51 ± 15,52
composto 22	4,88 ± 0,33
composto 22 + hexarelina	239,91 ± 19,75
composto 47	5,658 ± 1,192
composto 47 + hexarelina	160,857 ± 13,52
composto 39	5,509 ± 1,950
composto 39 + hexarelina	82,481 ± 11,530
composto 31	119,937 ± 33,054
composto 31 + hexarelina	103,528 ± 14,094
composto 48	6,096 ± 2,091
composto 48 + hexarelina	145,946 ± 12,159
composto 44	87,520 ± 15,066
composto 44 + hexarelina	100,52 ± 12,112
solvente	2,237 ± 0,073
hexarelina	170,101 ± 13,226
composto 9	13,016 ± 1,960
composto 9 + hexarelina	183,562 ± 16,729
composto 39	5,509 ± 1,95
composto 39 + hexarelina	82,481 ± 11,53
composto 50	9,852 ± 1,040
composto 50 + hexarelina	164,459 ± 4,443
composto 64	13,056 ± 2,169
composto 64 + hexarelina	138,394 ± 14,580

solvente	10,729 ± 2,027
hexarelina	253,820 ± 12,268
composto 71	15,326 ± 1,355
composto 71 + hexarelina	173,611 ± 18,444
composto 74	10,571 ± 0,791
composto 74 + hexarelina	194,564 ± 7,658
composto 81	18,634 ± 2,933
composto 81 + hexarelina	216,575 ± 19,734
composto 90	16,857 ± 2,152
composto 90 + hexarelina	218,844 ± 19,723

V) Ensaio do comportamento de alimentação (ingestão de alimento) de ratos machos jovens-adultos

O impacto de compostos da invenção sendo ligantes análogos do receptor de GHS no comportamento de alimentação, isto é, ingestão de alimento, de ratos machos jovens-adultos foi analisado.

Em princípio, o ensaio do comportamento de alimentação (ingestão de alimento) de ratos machos jovens-adultos foi realizado de acordo com Torsello e outros (Eur. J. Pharmacol. 1998, 360: 123-129).

Para o ensaio, ratos Sprague-Dawley machos jovens-adultos (Charles River, Calco, Italy), pesando 200-250 g, foram empregados.

Os ratos tiveram 1 semana de aclimação em gaiolas domésticas individuais e condições do ambiente animal (22±2°C, 65% de umidade, luz artificial de 08.00 a 20.00 h). A semana seguinte, eles foram diariamente treinados para imitar o procedimento experimental. Os ratos mantiveram acesso livre aos péletes secos e água de torneira ao longo do período experimental inteiro. No término do treino, ratos foram administrados (em torno de 10.00-11.00 da manhã) subcutaneamente com os compostos a serem testados (160 µg/kg de peso corporal) e/ou hexarelina (80 µg/kg de peso corporal) e/ou solvente [DMSO (0,4% de volume total), água destilada (4% de volume total), trazidos para o volume final com solução salina fisiológica].

Hexarelina foi empregada para estudar os efeitos dos compostos a serem testados no comportamento de alimentação estimulado. Imediata-

mente depois das injeções, os animais foram retornados para suas gaiolas domésticas, as quais continham uma quantidade conhecida de ração de rato padrão e água ad libitum. Cada hora durante as 6 horas seguintes, o alimento restante foi cuidadosamente coletado e pesado ao 0,1 g mais próximo.

- 5 Ingestão de alimento foi normalizada para o peso corporal dos ratos e expressa como gramas de alimento comidos por 100 g de peso corporal de ratos.

Na tabela 4 seguinte, resultados obtidos para compostos selecionados da invenção são apresentados.

- 10 Tabela 4: Ingestão de alimento cumulativa (g de alimento/100 g de peso corporal) de ratos jovens-adultos depois de 2 horas e 6 horas e depois do tratamento com compostos selecionados da invenção (160 µg/kg de peso corporal s.c.) e/ou hexarelina (80 µg/kg de peso corpo s.c.) e/ou solvente

Tratamento	Ingestão de alimento cumulativa (depois de 2 horas)	Ingestão de alimento cumulativa (depois de 6 horas)
solvente	0,003 ± 0,0015	0,017 ± 0,0026
hexarelina	0,533 ± 0,194	1,0014 ± 0,1973
composto 1	0,02 ± 0,002	0,06 ± 0,03
composto 1 + hexarelina	0,06 ± 0,02	0,33 ± 0,21
composto 12	0,034 ± 0,011	0,06 ± 0,019
composto 12 + hexarelina	0,13 ± 0,07	0,48 ± 0,22
composto 20	0,01	0,2 ± 0,19
composto 20 + hexarelina	0,53 ± 0,21	0,63 ± 0,19
composto 22	0,01	0,44 ± 0,2
composto 22 + hexarelina	0,67 ± 0,12	0,86 ± 0,18
composto 47	0,006 ± 0,002	0,02 ± 0
composto 47 + hexarelina	0,35 ± 0,201	0,47 ± 0,1943
composto 44	0,43 ± 0,0721	0,7075 ± 0,1471
composto 44 + hexarelina	1,2667 ± 0,1319	1,4033 ± 0,1177

Tratamento	Ingestão de alimento cumulativa (depois de 2 horas)	Ingestão de alimento cumulativa (depois de 6 horas)
solvente	$0,184 \pm 0,111$	$0,497 \pm 0,183$
hexarelina	$0,536 \pm 0,176$	$0,594 \pm 0,169$
composto 9	$0,01 \pm 0$	$0,01 \pm 0$
composto 9 + hexarelina	$0,0104 \pm 0,0032$	$0,0231 \pm 0,0032$
solvente	$0,184 \pm 0,111$	$0,497 \pm 0,183$
hexarelina	$1,060 \pm 0,143$	$1,138 \pm 0,114$
composto 13	$0,057 \pm 0,057$	$0,167 \pm 0,167$
composto 13 + hexareli- na	$0,731 \pm 0,318$	$0,792 \pm 0,337$
solvente	$0,184 \pm 0,111$	$0,497 \pm 0,183$
hexarelina	$1,060 \pm 0,143$	$1,138 \pm 0,114$
composto 17	$0,001 \pm 0,001$	$0,2661 \pm 0,166$
composto 17 + hexareli- na	$0,0501 \pm 0,049$	$0,846 \pm 0,411$
solvente	$0,184 \pm 0,111$	$0,497 \pm 0,183$
hexarelina	$0,428 \pm 0,192$	$0,588 \pm 0,303$
composto 24	$0,008 \pm 0,008$	$0,215 \pm 0,200$
composto 24 + hexareli- na	$0,586 \pm 0,252$	$0,912 \pm 0,359$
solvente	$0,184 \pm 0,111$	$0,497 \pm 0,183$
hexarelina	$0,627 \pm 0,211$	$0,778 \pm 0,218$
composto 30	$0,264 \pm 0,244$	$0,277 \pm 0,246$
composto 30 + hexareli- na	$1,350 \pm 0,177$	$1,449 \pm 0,213$
solvente	$0,184 \pm 0,018$	$0,399 \pm 0,201$
hexarelina	$0,278 \pm 0,078$	$0,883 \pm 0,259$
composto 38	$0,001 \pm 0$	$0,076 \pm 0,096$
composto 38 + hexareli- na	$0,002 \pm 0,002$	$0,478 \pm 0,141$
solvente	$0,184 \pm 0,111$	$0,497 \pm 0,183$
hexarelina	$0,26 \pm 0,13$	$0,78 \pm 0,25$
composto 49	$0,004 \pm 0,004$	$0,004 \pm 0,004$
composto 49 + hexareli- na	$0,057 \pm 0,037$	$0,558 \pm 0,212$

Tratamento	Ingestão de alimento cumulativa (depois de 2 horas)	Ingestão de alimento cumulativa (depois de 6 horas)
solvente	$0,184 \pm 0,111$	$0,497 \pm 0,183$
hexarelina	$0,536 \pm 0,176$	$0,594 \pm 0,169$
composto 50	$0,012 \pm 0,008$	$0,039 \pm 0,011$
composto 50 + hexarelina	$0,003 \pm 0,002$	$0,017 \pm 0,001$
solvente	$0,184 \pm 0,111$	$0,497 \pm 0,183$
hexarelina	$0,427 \pm 0,16$	$0,688 \pm 0,203$
composto 64	$0,012 \pm 0,008$	$0,039 \pm 0,011$
composto 64 + hexarelina	$0,012 \pm 0,004$	$0,021 \pm 0,007$
solvente	$0,184 \pm 0,111$	$0,497 \pm 0,183$
hexarelina	$0,696 \pm 0,267$	$0,74 \pm 0,27$
composto 71	$0,522 \pm 0,283$	$0,53 \pm 0,28$
composto 71 + hexarelina	$0,117 \pm 0,074$	$0,20 \pm 0,01$
solvente	$0,184 \pm 0,111$	$0,497 \pm 0,183$
hexarelina	$0,70 \pm 0,116$	$1,221 \pm 0,06$
composto 72	$0,008 \pm 0,003$	$0,011 \pm 0$
composto 72 + hexarelina	$0,634 \pm 0,33$	$0,746 \pm 0,31$
solvente	$0,184 \pm 0,111$	$0,497 \pm 0,183$
hexarelina	$1,031 \pm 0,219$	$1,455 \pm 0,192$
composto 80	$0,145 \pm 0,143$	$0,346 \pm 0,159$
composto 80 + hexarelina	$0,475 \pm 0,196$	$0,733 \pm 0,238$
solvente	$0,184 \pm 0,111$	$0,497 \pm 0,183$
hexarelina	$0,696 \pm 0,267$	$0,74 \pm 0,27$
composto 81	$0,017 \pm 0,004$	$0,03 \pm 0$
composto 81 + hexarelina	$0,024 \pm 0,0101$	$0,116 \pm 0,077$
solvente	$0,184 \pm 0,111$	$0,497 \pm 0,183$
hexarelina	$0,412 \pm 0,173$	$0,68 \pm 0,29$
composto 81	$0,034 \pm 0,003$	$0,346 \pm 0,179$

Tratamento	Ingestão de alimento cumulativa (depois de 2 horas)	Ingestão de alimento cumulativa (depois de 6 horas)
composto 81 + hexareli-na	1,4 ± 0,35	1,665 ± 0,345
Solvente	0,184 ± 0,111	0,497 ± 0,183
Hexarelina	0,323 ± 0,131	0,45 ± 0,17
composto 90	0,014 ± 0,001	0,035 ± 0,003
composto 90 + hexareli-na	0,054 ± 0,041	0,069 ± 0,041

VI) Ensaio de ligação de ligante do receptor de Motilina (empregando-se células HEK-293 recombinantes humanas)

Estudos de afinidade/ligação do receptor de Motilina foram realizados como descrito por Feighner SD e outros (Science 1999, 284: 2184-

5 2188). Os ensaios foram conduzidos sob as condições seguintes:

Fonte: células HEK-293 recombinantes humanas [Receptor de Motilina 1a (MTL-R1a)]

Ligante: 0,1 nM [¹²⁵I] de Motilina (humano, porcino)

Veículo: 1% de DMSO

10 Tempo/Temperatura de Incubação: 2,5 horas a 25° C

Tampão de incubação: 50 mM de Tris, pH 7,4, 10 mM de MgCl₂, 0,5% de BSA,

Ligante Não Específico: 1 μM de Motilina (humano, porcino)

15 Compostos da invenção foram testados em concentrações que compreendem 0,01 μM, 0,1 μM, 1 μM e 10 μM.

Valores de IC₅₀ foram determinados por uma análise de regressão de mínimos quadrados, não linear empregando-se Data Analysis Toolbox (MDL Information Systems, USA).

20 Na tabela 5 seguinte, resultados obtidos para compostos selecionados da invenção são apresentados.

Tabela 5: Resultados do teste de ensaio de ligação de ligante do receptor de Motilina (valores de IC₅₀ para vários compostos exemplares selecionados)

Nº	MTL-R 1a IC ₅₀ [µM]	Nome químico
44	1,61	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,
64	1,39	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)picolinamida,

VII) Estudo de efeitos anticaquéticos em um sistema de modelo de artrite induzido por adjuvante

5. A eficácia de compostos da invenção no tratamento de caquexia foi investigada de acordo com Ibanez de Caceres I e outros (J. Endocrinol. 2000, 165(3): 537-544) empregando-se um sistema de modelo de caquexia (Roubenoff R e outros, Arthritis Rheum. 1997, 40(3): 534-539).

10. Tabela 6 mostra o efeito anticaquético do composto 44 (0,1 µg/kg/dia s.c. de injeção) em ratos artríticos em comparação à artrite induzida por adjuvante sem tratamento médico.

Tabela 6: Mudança de peso corporal em grama (média de 6 animais por grupo)

	Dia 3	Dia 6	Dia 10	Dia 13	Dia 15	Dia 17
Ratos com artrite induzida por adjuvante + veículo	-3,02	2,95	11,97	9,32	-2,78	-8,27
Ratos artríticos + tratamento com composto 44 (0,1 µg/kg/dia s.c.)	-5,32	2,98	14,92	19,08	7,05	1,47

15. VIII) Estudo de efeitos antiinibidores de lipólise induzida por isoproterol em modelos de adipócito

A eficácia de compostos da invenção na inibição da inibição induzida por grelina não acilada de lipólise induzida por isoproterol foi investigada empregando-se os modelos de adipócito.

Isolamento de adipócitos de camundongo primários

20. Camundongos foram alimentados com dieta hiperlipídica para induzir a obesidade (60% de lipídios) começando em 4 semanas de idade

por 12 e 18 semanas.

Tecido adiposo branco de gordura epididimal foi picado e digerido em tampão de Krebs-Ringer-Bicarbonato-Hepes (KRBH) (20 mM de Hepes, pH 7,4, 120 mM de NaCl, 4,7 mM de KCl, 1,2 mM de K_2HPO_4 , 2,5 mM de $CaCl_2$, 1,2 mM de $MgSO_4$, 24 mM de $NaHCO_3$) saturado com CO_2 que contém glicose (1 mg/mL), 1% de BSA e colagenase (2 mg/g de tecido). A digestão foi feita sob agitação constante (250 rpm) a 37°C durante 45 minutos.

A suspensão celular foi filtrada através de uma malha de náilon para separar os adipócitos de fragmentos de tecido, e lavada três vezes em 3 mL de 1% de BSA de KRBH quente.

As células foram ressuspensas em 1% de BSA de KRBH e incubadas em agitador (75 rpm) a 37°C durante 30 minutos.

Ensaio de lipólise

Lipólise em células de adipócitos primárias foi induzida com 30 nM de isoproterenol em 4% de BSA de KRBH durante 90 minutos com agitação constante (125 rpm) a 37°C.

Lipólise em células diferenciadas foi induzida com 30 nM de isoproterenol em FBS de DMEM livre durante 90 minutos a 37°C com agitação a cada 15 minutos.

O efeito inibidor de grelina não acilada (UAG) em lipólise induzida por isoproterenol foi documentado com concentração crescente de UAG de 10^{-11} M a 10^{-6} M na presença ou na ausência de compostos selecionados da invenção em 10^{-7} M.

O índice de lipólise foi avaliado medindo-se a liberação de glicerol depois da hidrólise de triglicerídeos.

O efeito antagônico foi determinado como segue :

$$pA2 = -\log \frac{\text{concentração de competidor (M)}}{\text{Relação} - 1}$$

com

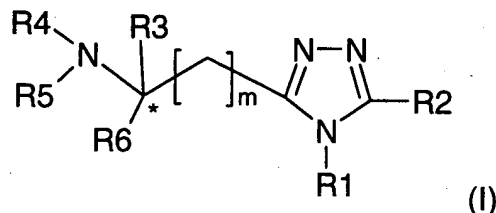
$$\text{Relação} = \frac{\text{EC50 na presença de competidor (M)}}{\text{EC50 na ausência de competidor (M)}}$$

Figuras 41 - 46 mostram os efeitos de compostos selecionados

9, 38, 50, 64, 74, 81 na curva de inibição de lipólise induzida por isoprinerenol de grelina não acilada (UAG) em adipócitos primários de camundongos sob obesidade induzida por dieta.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto de acordo com a fórmula (I)



em que:

R1 e R2 são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, alquilsulfonila, arilsulfonila, arilalquilsulfonila" que são opcionalmente substituídos no grupo alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, heterociclila e/ou heterociclilalquila por até 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em "halogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR₇R₈, -OH, -NO₂, alquila, arila, arilalquila, -O-alquila, -O-arila, -O-arilalquila"; e preferivelmente são selecionados a partir do grupo que consiste em "alquila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila" opcionalmente sendo substituídos por até 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em "halogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR₇R₈, -OH, -NO₂, alquila, arila, arilalquila, -O-alquila, -O-arila, -O-arilalquila";

um dos radicais R3 e R4 é um átomo de hidrogênio, considerando que o outro radical é selecionado a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, alquila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, -alquil-O-arila, -alquil-O-arilalquila, -alquil-O-heteroarila, -alquil-O-heteroarilalquila, -alquil-O-heterociclila, alquil-O-heterociclilalquila, -alquil-CO-arila, -alquil-CO-arilalquila, -alquil-CO-heteroarila, -alquil-CO-heteroarilalquila, -alquil-CO-heterociclila, -alquil-CO-heterociclilalquila, -alquil-C(O)O-arila, -alquil-C(O)O-arilalquila, -alquil-C(O)O-heteroarila, -alquil-C(O)O-heteroarilalquila, -alquil-C(O)O-heterociclila, -alquil-C(O)O-heterociclilalquila, -alquil-CO-NH₂, -alquil-CO-OH, -alquil-NH₂, -

- alquil-NH-C(NH)-NH₂, alquilsulfonila, arilsulfonila, arilalquilsulfonila, alquil-S-alquila, alquil-S-H" que são opcionalmente substituídos no grupo arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, heterociclila e/ou heterociclilalquila por até 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que
- 5 consiste em "halogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR₇R₈, -OH, -NO₂, alquila, arila, arilalquila, -O-alquila, -O-arila, -O-arilalquila"; e preferivelmente são selecionados a partir do grupo que consiste em "arilalquila, heteroarilalquila, heterociclilalquila, -alquil-O-arila, -alquil-O-arilalquila, -alquil-O-heteroarila, -alquil-O-heteroarilalquila, -alquil-O-heterociclila, alquil-O-heterociclilalquila, -
- 10 alquil-CO-arila, -alquil-CO-arilalquila, -alquil-CO-heteroarila, -alquil-CO-heteroarilalquila, -alquil-CO-heterociclila, alquil-CO-heterociclilalquila, -alquil-C(O)O-arila, -alquil-C(O)O-arilalquila, -alquil-C(O)O-heteroarila, -alquil-C(O)O-heteroarilalquila, -alquil-C(O)O-heterociclila, -alquil-C(O)O-heterociclilalquila, -alquil-CO-NH₂, -alquil-CO-OH, -alquil-NH₂, -alquil-NH-
- 15 C(NH)-NH₂," opcionalmente sendo substituído no grupo arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, heterociclila e/ou heterociclilalquila por até 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em "halogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR₇R₈, -OH, -NO₂, alquila, arila, arilalquila, -O-alquila, -O-arila, -O-arilalquila";
- 20 R₅ é selecionado a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, -CO-alquila, -CO-cicloalquila, -CO-cicloalquilalquila, -CO-arila, -CO-arilalquila, -CO-heteroarila, -CO-heteroarilalquila, -CO-heterociclila, -CO-heterociclilalquila, -CO-
- 25 C*(R₉R₁₀)-NH₂, -CO-CH₂-C*(R₉R₁₀)-NH₂, -CO-C*(R₉R₁₀)-CH₂-NH₂, alquil-sulfonila, arilsulfonila, arilalquilsulfonila" que são opcionalmente substituídos por até 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em "halogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR₇R₈, -OH, -NO₂, alquila, arila, arilalquila, -O-alquila, -O-arila, -O-arilalquila"; e preferivelmente
- 30 é selecionado a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, -CO-alquila, -CO-cicloalquila, -CO-arila, -CO-heteroarila, -CO-arilalquila, -CO-heteroarilalquila, -CO-heterociclila, -CO-C*(R₉R₁₀)-NH₂, -CO-CH₂-

$C^*(R_9R_{10})-NH_2$, $-CO-C^*(R_9R_{10})-CH_2-NH_2$, opcionalmente sendo substituído por até 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em "halogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR₇R₈, -OH, -NO₂, alquila, arila, arilalquila, -O-alquila, -O-arila, -O-arilalquila";

5 R₆ é selecionado a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila" e preferivelmente é um átomo de hidrogênio;

R₇ e R₈ são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila" e preferivelmente são um átomo de hidrogênio;

10 R₉ e R₁₀ são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, alquila, cadeia lateral de alfa-aminoácido natural, cadeia lateral de alfa-aminoácido não natural" e preferivelmente são selecionados a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, alquila";

m é 0, 1 ou 2 e preferivelmente é 0; e

* significa um átomo de carbono de configuração R ou S quando quiral;

20 para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de condições fisiológicas e/ou patofisiológicas em mamíferos que são mediados por receptores de GHS.

2. Uso de um composto de acordo com a fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, onde

25 R₃ é selecionado a partir do grupo que consiste em "-alquil-CO-arila, -alquil-CO-arilalquila, -alquil-CO-heteroarila, -alquil-CO-heteroarilalquila, -alquil-CO-heterociclila, alquil-CO-heterociclilalquila, -alquil-C(O)O-arila, -alquil-C(O)O-arilalquila, -alquil-C(O)O-heteroarila, -alquil-C(O)O-heteroarilalquila, -alquil-C(O)O-heterociclila, -alquil-C(O)O-heterociclilalquila, -alquil-CO-NH₂, -alquil-CO-OH, -alquil-NH-C(NH)-NH₂, 30 alquil-S-alquila, alquil-S-H", e preferivelmente é selecionado a partir do grupo que consiste em "-alquil-CO-arilalquila, -alquil-C(O)O-arilalquila, -alquil-CO-NH₂, -alquil-CO-OH".

3. Uso de um composto de acordo com a fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, onde

R4 é um átomo de hidrogênio;

R5 é selecionado a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, alquilsulfonila, arilsulfonila, arilalquilsulfonila, -CO-cicloalquila, -CO-cicloalquil-alquila, -CO-arila, -CO-arilalquila, -CO-heteroarila, -CO-heteroarilalquila, -CO-heterociclila, -CO-heterociclilalquila";

10 com a condição que se R5 for "-CO-heteroarilalquila", "heteroarila" não seja imidazol; e

com a condição que se R5 for "-CO-heterociclila" e "heterociclila", contenha apenas átomos de nitrogênio como heteroátomos, em que pelo menos dois átomos de nitrogênio estejam contidos em "heterociclila"; e

15 com a condição que se R5 for "-CO-heterociclilalquila" e "heterociclila" contenha apenas átomos de nitrogênio como heteroátomos, em que, no caso em que um ou dois átomos de nitrogênio estão contidos em "heterociclila", nenhum átomo de nitrogênio está posicionado na posição 1 de "heterociclila", que é o átomo que liga diretamente "heterociclila" ao grupo carbonila "-CO-";

20 onde "alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, alquilsulfonila, arilsulfonila, arilalquilsulfonila, -CO-cicloalquila, -CO-cicloalquilalquila, -CO-arila, -CO-arilalquila, -CO-heteroarila, -CO-heteroarilalquila, -CO-heterociclila e/ou -CO-heterociclilalquila" são opcionalmente substituídos por até 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em "halogênio, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -NR₇R₈, -OH, -NO₂, alquila, arila, arilalquila, -O-alquila, -O-arila, -O-arilalquila";

25 com a condição que se R5 for "-CO-cicloalquila" ou "-CO-cicloalquilalquila", R5 não seja substituído com NR₇R₈ na posição 1 de "cicloalquila", que é o átomo de C que liga diretamente "cicloalquila" ao grupo carbonila "-CO-" no caso de R5 = "-CO-cicloalquila" na "alquila" no caso de

R5 = "-CO-cicloalquilalquila"; e

com a condição que se R5 for "-CO-arila" ou "-CO-arilalquila" e "arila" for fenila/benzeno e for apenas substituído com um substituinte, este substituinte não seja -NR7R8;

5 R6 é um átomo de hidrogênio;

R7 e R8 são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila" e preferivelmente são um átomo de hidrogênio; e

m é 0, 1 ou 2, e mais preferivelmente é 0.

10 4. Uso de um composto de acordo com a fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, onde

R1 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, metila, (2-metoxifenil)-metila, (3-metoxifenil)-metila, (4-metoxifenil)-metila, (3-metoxifenil)-etila, (4-metoxifenil)-etila, fenila, fenil-metila, fenil-etila, (4-etilfenil)-metila, (4-metilfenil)-metila, (4-fluorofenil)-metila, (4-bromofenil)-metila, (2,4-dimetoxifenil)-metila, (3,5-dimetoxifenil)-metila, 2,2-difenil-etila, naftalina-1-il-metila, 1*H*-indol-3-il-metila, 2-(1*H*-indol-3-il)-etila, 3-(1*H*-indol-3-il)-propila, 4-metil-fenila, 4-etil-fenila, n-hexila, (3,4-diclorofenil)-metila, (4-nitro-fenil)-metila, (piridina-2-il)-metila, (piridina-3-il)-metila, (piridina-4-il)-metila, (tiofeno-2-il)-metila, (tiofeno-3-il)-metila, (furan-2-il)-metila, (furan-3-il)-metila";

25 R2 é selecionado a partir do grupo que consiste em "metila, 1*H*-indol-3-il-metila, 2-(1*H*-indol-3-il)-etila, 3-(1*H*-indol-3-il)-propila, 2-fenil-etila, 3-fenil-propila, 4-fenil-butila, 2-metóxi-fenilmetila, 3-metóxi-fenilmetila, 4-metóxi-fenilmetila, 2-metóxi-feniletila, 3-metóxi-feniletila, 4-metóxi-feniletila";

30 R3 é selecionado a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, metila, propan-2-ila, 2-metil-propan-1-ila, butan-2-ila, butan-1-ila, -CH₂-SH, -(CH₂)₂-S-CH₃, 1*H*-indol-3-il-metila, fenil-metila, 2-fenil-etila, -CH₂-O-CH₂-fenila, -CH₂-CO-CH₂-fenila, -(CH₂)₂-CO-CH₂-fenila, -CH₂-C(O)O-fenila, -(CH₂)₂-C(O)O-fenila, hidróxi-metila, 1-hidróxi-etan-1-ila, -CH₂-CO-NH₂, -(CH₂)₂-CO-NH₂, (1-hidróxi-benzeno-4-il)-metila, -CH₂-CO-OH, -(CH₂)₂-CO-OH, -(CH₂)₄-NH₂, (1*H*-imidazol-5-il)-metila, -(CH₂)₃-NH-C(NH)-NH₂, -

$(\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-CO-NH}_2$ ", e preferivelmente é selecionado a partir do grupo que consiste em "1*H*-indol-3-il-metila, $-\text{CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-fenila}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-CO-CH}_2\text{-fenila}$, $-\text{CH}_2\text{-C(O)O-fenila}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-C(O)O-fenila}$ ";

R4 é um átomo de hidrogênio;

- 5 R5 é selecionado a partir do grupo que consiste em "átomo de hidrogênio, $-\text{CO-CH}_2\text{-NH}_2$ (resíduo de Gly), $-\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ (resíduo de beta-Ala), $-\text{CO-CHCH}_3\text{-NH}_2$ (resíduo de D- e/ou L-alfa-Ala), $-\text{CO-(pirrolidina-2-ila)}$ (resíduo de D- e/ou L-Pro), 2-amino-2-carbonil-propano (resíduo de ácido 2-amino-isobutírico/Aib), 4-carbonil-1*H*-piperidina, 3-carbonil-1*H*-piperidina, R-(3-carbonil-1*H*-piperidina), S-(3-carbonil-1*H*-piperidina), 2-carbonil-1*H*-piperidina, R-(2-carbonil-1*H*-piperidina), S-(2-carbonil-1*H*-piperidina), 1-amino-2-carbonil-benzeno, carbonil-cicloexano, 2-acetil-piridina, 3-acetil-piridina, 4-acetil-piridina, 2-propionil-piridina, 3-propionil-piridina, 4-propionil-piridina, (R-1-amino)-2-carbonil-cicloexano, (S-1-amino)-2-carbonil-cicloexano, 2-carbonil-1*H*-imidazol, 2-carbonil-piridina, 3-carbonil-piridina, 4-carbonil-piridina, 2-amino-3-carbonil-piridina, 2-carbonil-pirazina, 2-carbonil-4-hidróxi-1*H*-pirrolidina, 4-carbonil-1*H*,3*H*-diazacicloexano, metil-sulfonila, fenilsulfonila, 1-carbonil-1-amino-2-feniletano, fenilmetila, 1-carbonil-4-azida-benzeno, 2-carbonil-2,5-diidro-1*H*-pirrol, 2-carbonil-piperazina, 2-carbonil-1*H*-pirrolidina, 2-aminoetano, carbonil-benzeno, 2-carbonil-pirazina, 3-carbonil-pirazina, 4-carbonil-oxacicloexano, 4-metil-fenilsulfonila, fenilmetil-sulfonila";

R6 é um átomo de hidrogênio; e

m é 0;

- 25 5. Uso de um composto de acordo com a fórmula (I) de acordo com a reivindicação 4, onde

R3 é selecionado a partir do grupo que consiste em " $-\text{CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-fenila}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-CO-CH}_2\text{-fenila}$, $-\text{CH}_2\text{-CO-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-CO-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CO-OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-CO-OH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-C(NH)-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-SH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-S-CH}_3$ ".

- 30 6. Uso de um composto de acordo com a fórmula (I) de acordo com a reivindicação 4, onde

R5 é selecionado a partir do grupo que consiste em "átomo de

hidrogênio, metilsulfonila, fenilsulfonila, carbonil-cicloexano, (R-1-amino)-2-carbonil-cicloexano, (S-1-amino)-2-carbonil-cicloexano, 2-carbonil-piridina, 3-carbonil-piridina, 4-carbonil-piridina, 2-acetil-piridina, 3-acetil-piridina, 4-acetil-piridina, 2-propionil-piridina, 3-propionil-piridina, 4-propionil-piridina, 2-amino-3-carbonil-piridina, 2-carbonil-1H-imidazol, 2-carbonil-pirazina, 4-carbonil-1H,3H-diazacicloexano".

7. Uso de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 6, onde o composto é selecionado a partir do grupo que consiste em:

Composto 1 - (R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 2 - (R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 3 - (R)-N-(1-(5-(3-(1H-indol-3-il)propil)-4-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 4 - (R)-N-(1-(5-benzil-4-(naftalen-1-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 5 - (R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(naftalen-1-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 6 - (R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(3-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 7 - (R)-N-(1-(4-(3-metoxibenzil)-5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 8 - (R)-N-(1-(5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 9 - (R)-N-(1-(5-(3-(1H-indol-3-il)propil)-4-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 10 - (R)-N-(1-(5-(3-(1H-indol-3-il)propil)-4-(3-metoxibenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 11 - (*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-(naftalen-1-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

5 Composto 12 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 13 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

10 Composto 14 - (*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-(4-bromobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 15 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-hexil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

15 Composto 16 - (*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-hexil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 17 - (*R*)-*N*-(1-(4,5-bis(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

20 Composto 18 - (*S*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 19 - (*R*)-*N*-(1-(4-(3-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 20 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

25 Composto 21 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3,5-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 22 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-(3-fenilpropil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

30 Composto 23 - (*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 24 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

5 Composto 25 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2-metoxi)benzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 26 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

10 Composto 27 - (*R*)-*N*-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-(naftalen-1-ilmetil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 28 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3,4-diclorobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

15 Composto 29 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-fluorobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 30 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-fluorobenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

20 Composto 31 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,

Composto 32 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida,

25 Composto 33 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metilbenzil)-5-(3-fenilpropil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 34 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metilbenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

30 Composto 36 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida,

Composto 37 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-

triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 38 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminobenzamida,

Composto 39 - (*R*)-*N*-(1-(5-benzil-4-(piridin-2-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 40 - (2*S*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida,

Composto 41 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida,

Composto 42 - (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida,

Composto 43 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 44 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,

Composto 45 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,

Composto 46 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,

Composto 47 - (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,

Composto 48 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida,

Composto 49 - (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida,

Composto 50 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,

Composto 51 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida,

Composto 52 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-4-il)acetamida,

- Composto 53 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)cicloexanocarboxamida,
- Composto 54 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,
- 5 Composto 55 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida,
- Composto 56 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-3-aminopropanamida,
- Composto 57 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminopropanamida,
- 10 Composto 58 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-3-il)acetamida,
- Composto 59 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-3-(piridin-3-il)propanamida,
- 15 Composto 60 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida,
- Composto 61 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida,
- 20 Composto 62 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,
- Composto 63 - (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida,
- Composto 64 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,
- 25 Composto 65 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)isonicotinamida,
- Composto 66 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida,
- 30 Composto 67 - (*R*)-*N*-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperazina-2-carboxamida,
- Composto 68 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-

- 1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,
 Composto 69 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,
 Composto 70 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,
 5 Composto 71 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida,
 Composto 72 - (*R*)-*N*-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperazina-2-carboxamida,
 10 Composto 73 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,
 Composto 74 - (*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etanamina,
 15 Composto 75 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,
 Composto 76 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida,
 20 Composto 77 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)isonicotinamida,
 Composto 78 - (*R*)-*N*-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperazina-2-carboxamida,
 25 Composto 79 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,
 Composto 80 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,
 Composto 81 - (*R*)-*N*-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperazina-2-carboxamida,
 30 Composto 82 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-

3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida,

Composto 83 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-

3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,

Composto 84 - (*R*)-*N*-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-

5 3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperazina-2-carboxamida,

Composto 85 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-

3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida,

Composto 86 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-cis-

10 aminocicloexanocarboxamida,

Composto 87 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida,

Composto 88 - (*R*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-

15 metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida,

Composto 89 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,

20 Composto 90 - (*R*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,

Composto 91 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-

25 il)acetamida,

Composto 92 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-bromobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

30 Composto 93 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-feniletil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 94 - (*R*)-*N*-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-(tiofen-2-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,

Composto 95 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 96 - (*R*)-*N*-(1-(5-((1*H*-indol-3-il)metil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

5 Composto 97 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 98 - (*R*)-*N*-(1-(5-((1*H*-indol-3-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

10 Composto 99 - (*R*)-*N*-(1-(5-((1*H*-indol-3-il)metil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 100 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

15 Composto 101 - (*R*)-*N*-(1-(5-((1*H*-indol-3-il)metil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 102 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

20 Composto 103 - (*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 104 - (*R*)-*N*-(1-(5-((1*H*-indol-3-il)metil)-4-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

25 Composto 105 - (*R*)-*N*-(1-(5-benzil-4-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 106 - (*R*)-*N*-(1-(5-benzil-4-(2,2-difeniletilel)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

30 Composto 107 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,2-difeniletilel)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 108 - (*R*)-*N*-(1-(4-(3,5-dimetoxibenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

- Composto 109 - (*R*)-*N*-(1-(4,5-dibenzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
- Composto 110 - (*R*)-*N*-(1-(5-benzil-4-hexil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
- 5 Composto 111 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
- Composto 112 - (*S*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
- Composto 113 - (*R*)-*N*-(1-(4-(3,5-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
- 10 Composto 114 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-bromobenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
- Composto 115 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2-metoxibenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
- 15 Composto 116 - (*S*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
- Composto 117 - (*R*)-*N*-(1-(4,5-difenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
- Composto 118 - (*R*)-*N*-(1-(4-(3,4-diclorobenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
- 20 Composto 119 - (*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etanamina,
- Composto 120 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-feniletil)-2-amino-2-metilpropanamida,
- 25 Composto 121 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-fluorobenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
- Composto 122 - (*R*)-*N*-(1-(4-(3,4-diclorobenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
- Composto 124 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metilbenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
- 30 Composto 125 - (*S*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-(3-fenilpropil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

- Composto 126 - (S)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
- Composto 128 - N-((*R*)-1-(4-(4-nitrobenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
- 5 Composto 129 - (S)-N-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
- Composto 130 - (*R*)-N-(1-(4-(4-metoxifenetil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
- Composto 131 - (*R*)-N-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-(tiofen-2-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
- 10 Composto 132 - (*R*)-N-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-(piridin-2-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
- Composto 133 - (*R*)-N-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-(piridin-2-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida,
- 15 Composto 134 - (S)-N-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,
- Composto 135 - N-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,
- Composto 136 - N-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-4-il)acetamida,
- 20 Composto 137 - (2*R*)-N-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida,
- Composto 138 - N-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,
- 25 Composto 139 - N-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminopiridina-3-carboxamida,
- Composto 140 - (2*S*)-N-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminopropanamida,
- 30 Composto 141 - N-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)isonicotinamida,
- Composto 142 - N-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-fenil-4*H*-

- 1,2,4-triazol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,
 Composto 143 - (2*S*)-*N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,
 Composto 144 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,
 5 Composto 145 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida,
 Composto 146 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)picolinamida,
 10 Composto 147 - *N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-etilfenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,
 Composto 148 - *N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-etilfenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida,
 Composto 149 - *N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-etilfenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,
 15 Composto 150 - (2*S*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-etilfenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,
 Composto 152 - *N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,
 20 Composto 153 - *N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-trans-aminocicloexanocarboxamida,
 Composto 154 - *N*-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-3-il)acetamida,
 Composto 155 - (3*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida,
 25 Composto 156 - *N*-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminobenzamida,
 Composto 157 - *N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,
 30 Composto 158 - *N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,
 Composto 159 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-(2,4-dimetoxifenil)-

5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)picolinamida,

Composto 160 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-(2,4-dimetoxifenil)-

5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida,

Composto 161 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-(2,4-dimetoxifenil)-

5 5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida,

Composto 162 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-(2,4-dimetoxifenil)-

5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,

Composto 163 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-(2,4-dimetoxifenil)-

5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,

10 Composto 164 - *N*-((*R*)-1-(5-benzil-4-((piridin-2-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,

Composto 165 - *N*-((*R*)-1-(5-benzil-4-((piridin-2-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-acetamida,

15 Composto 166 - *N*-((*R*)-1-(5-benzil-4-((piridin-2-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,

Composto 167 - *N*-((*R*)-1-(5-benzil-4-((piridin-4-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 168 - *N*-((*R*)-1-(5-(4-metoxibenzil)-4-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

20 Composto 169 - *N*-((*R*)-1-(5-benzil-4-((piridin-4-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,

Composto 170 - *N*-((*R*)-1-(5-benzil-4-((piridin-4-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)2-amino-acetamida,

25 Composto 171 - (*R*)-benzil-3-(2-aminoisobutiramido)-3-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-propanoato,

Composto 172 - *N*-((*R*)-1-(5-benzil-4-((piridin-3-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 173 - *N*-((*R*)-1-(4-benzil-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

30 Composto 174 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-metil-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)picolinamida,

Composto 175 - *N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-fenil-4*H*-

- 1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
 Composto 176 - *N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)benzamida,
 Composto 177 - (*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)-*N*-fenilmetanossulfonilamina,
 5 Composto 178 - (*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)-*N*-tosiletanamina,
 Composto 179 - *N*-((*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
 10 Composto 180 - *N*-1-((*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)etano-1,2-diamina,
 Composto 181 - *N*-((*R*)-1-(4-((furan-2-il)metil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
 Composto 182 - *N*-((*R*)-1-(4-((furan-2-il)metil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,
 15 Composto 183 - *N*-((*R*)-1-(4-((furan-2-il)metil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,
 Composto 184 - *N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-tetraidro-2*H*-piran-4-carboxamida,
 20 Composto 185 - *N*-((*R*)-1-(5-((1*H*-indol-3-il)metil)-4-(3-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
 Composto 186 - (2*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-3-fenilpropanamida,
 25 Composto 187 - (*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)-*N*-tosiletanamina,
 Composto 188 - *N*-((*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-azidobenzamida,
 Composto 189 - *N*-benzil-(*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etanamina,
 30 Composto 190 - (2*S*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-

2-carboxamida.

8. Uso de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 7, onde o tratamento é obtido por modulação de receptores de GHS.

9. Uso de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 8, onde o composto é um antagonista de receptor de GHS.

10. Uso de acordo com a reivindicação 9, onde o antagonista de receptor de GHS é selecionado a partir do grupo que consiste em : composto 1, 3, 12, 13, 14, 18, 20, 22, 23, 33, 36, 37, 38, 41, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 57, 58, 59, 60, 61, 63, 64, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 80, 82, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 101, 102, 109, 114, 116, 119, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 145, 146, 147, 148, 150, 152, 153, 154, 156, 157, 159, 160, 161, 164, 171, 174, 176, 178, 179, 182, 184, 186, 188 e/ou composto 190.

11. Uso de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 8, onde o composto é um agonista de receptor de GHS.

12. Uso de acordo com a reivindicação 11, onde o agonista de receptor de GHS é selecionado a partir do grupo que consiste em: composto 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 15, 16, 17, 19, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 54, 55, 56, 62, 67, 78, 81, 83, 84, 87, 92, 94, 99, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 110, 111, 115, 117, 118, 121, 122, 124, 130, 131, 142, 155, 158, 163, 173, 175, 180, 181, 183, 185 e/ou composto 187.

13. Uso de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 12, onde o mamífero é selecionado a partir do grupo que consiste em "humano, animais domésticos, gado vacum, gado, animais de estimação, vaca, ovelha, porco, cabra, cavalo, pônei, burro, mulo, mula, lebre, coelho, gato, cachorro, cobaia, hamster, rato, camundongo" e preferivelmente é humano.

14. Uso de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 13, onde os receptores de GHS são selecionados a partir do grupo que consiste em "receptor de GHS tipo 1, GHS-R 1a, GHS-R 1b, receptor de motilina, receptor de motilina 1a, receptor de neurotensina, receptor de TRH, GPR38 (FM1), GPR39 (FM2), FM3, subtipo de GHS-R, sítio de ligação de GHS, GHS-R cardíaco, GHS-R mamário", preferivelmente é selecionado a partir

do grupo que consiste em "receptor de GHS tipo 1, GHS-R 1a, GHS-R 1b" e mais preferivelmente são GHS-R 1a.

15. Uso de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 14, onde condições fisiológicas e/ou patofisiológicas são selecionadas a partir do
- 5 grupo que consiste em "síndrome de fadiga aguda e perda muscular depois da cirurgia eletiva, adipogênese, adiposidade, declínio relacionado à idade da função tímica, declínio funcional relacionado à idade ("ARFD") no ancião, distúrbio do envelhecimento em animais de companhia, doença de Alzheimer, anorexia (por exemplo, associada com caquexia ou envelhecimento);
- 10 ansiedade, pressão arterial (redução), ganho/redução de peso corporal, reparo de fratura de osso (aceleração), estímulo de remodelagem do osso, caquexia e redução de perda de proteína devido à doença crônica tal como câncer ou AIDS, disfunções cardíacas (por exemplo associadas com doença valvular, infarto do miocárdio, hipertrofia cardíaca ou insuficiência cardíaca
- 15 congestiva), cardiomiopatia, estímulo de crescimento da cartilagem, distúrbios catabólicos com relação à disfunção pulmonar e dependência de ventilador, efeitos colaterais catabólicos de glicocorticóides, estado catabólico de envelhecimento, distúrbios do sistema nervoso central (em associação com antidepressivos), diálise crônica, síndrome de fadiga crônica (CFS), melhora
- 20 da função cognitiva (por exemplo, em demência, doença de Alzheimer), fraturas complicadas (por exemplo osteogênese por tração), complicações associada com transplante, insuficiência cardíaca congestiva (sozinha/em associação com antagonistas de fator liberador de corticotropina), doença de Crohn e colite ulcerativa, síndrome de Cushing, demência, depressões, re-
- 25 gulação de curta, média ou longa duração de equilíbrio de energia, regulação de curta, média ou longa duração de ingestão de alimento (estímulo e/ou inibição), fraqueza (por exemplo, em humanos anciãos), gastrectomia (terapia de substituição de grelina), íleo pós-operatório gástrico, melhora de controle glicêmico, estímulo de liberação de hormônio de crescimento no
- 30 ancião, substituição de hormônio de crescimento em pacientes estressados, promoção do crescimento em gado, retardamento de crescimento associado com a síndrome de Prader-Willi e síndrome de Turner, retardamento de

- crescimento com relação à doença de Crohn, retardamento de crescimento, manutenção de crescimento de cabelo/unha, fraturas de quadril, fome, hipercortisolismo, hiperinsulinemia inclusive nesidioblastose, hipotermia, imunodeficiência em indivíduos com uma relação de célula T4/T8 deprimida,
- 5 melhora de resposta imune à vacinação, estímulo do sistema imune em animais de companhia, estímulo do sistema imune, imunossupressão nos pacientes imunossuprimidos, inflamação ou efeitos inflamatórios, doença inflamatória intestinal, resistência à insulina no coração, resistência à insulina em pacientes diabéticos tipo 2, resistência à insulina inclusive NIDDM, diabetes,
- 10 diabetes tipo I, diabetes tipo II, retardamento de crescimento de intra-uterino, síndrome de intestino irritável, lipodistrofia (por exemplo induzida por HIV), manutenção de homeostasia metabólica, produção de leite aumentada no gado, aumento de resistência/massa muscular, melhora de mobilidade muscular, melhora da resistência muscular, manutenção da função/resistência
- 15 muscular, comprometimento musculoesquelético (por exemplo, em ancião), síndrome de Noonan, retardamento de obesidade e crescimento associado com a obesidade, estímulo de osteoblasto, osteocondrodisplasias, osteoporose, indução à ovulação (tratamento adjuvante), estatura pequena fisiológica inclusive criança deficiente de hormônio de crescimento, íleo pós-operatório, atenuação de resposta catabólica de proteína depois de cirurgia/trauma principal, realce de atividade de proteína cinase B, privação psicossocial, disfunção pulmonar e dependência de ventilador, melhora da função pulmonar, indução de liberação de hormônio de crescimento pulsátil, recuperação de pacientes com queimadura e redução de pacientes com
- 20 queimadura (aceleração), falência ou insuficiência renal que são o resultado de retardamento de crescimento, manutenção de homeóstase renal no ancião fragil, sarcopenia, esquizofrenia, manutenção de função sensorial (por exemplo, audição, visão, olfação e paladar), síndrome do intestino curto, estatura pequena associada com doença crônica, displasia óssea, manutenção
- 25 da espessura da pele, distúrbios do sono, melhora da qualidade do sono, trombocitopenia, estímulo de desenvolvimento tímico, crescimento ou reparo dental, proliferação celular de tumor, eventos de reperfusão ou disfunção
- 30

ventricular, debilitação com relação a AIDS, debilitação com relação à doença hepática crônica, debilitação com relação à doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), debilitação com relação à esclerose múltipla ou outros transtornos neurodegenerativos, debilitação secundária a fraturas, estímulo de crescimento de lã em ovelha, cicatrização de ferimento (aceleração) e/ou atraso da cicatrização de ferimento".

16. Uso de acordo com a reivindicação 15, onde condições fisiológicas e/ou patofisiológicas são selecionadas a partir do grupo que consiste em "retardamento de crescimento, caquexia, regulação de curta, média e/ou longa duração de equilíbrio de energia, regulação de curta, média e/ou longa duração (estímulo e/ou inibição) de ingestão de alimento, adipogênese, adiposidade e/ou obesidade; redução e/ou ganho de peso corporal; diabetes, diabetes tipo I, diabetes tipo II, proliferação celular de tumor, inflamação, efeitos inflamatórios, íleo pós-operatório gástrico, gastrectomia e/ou íleo pós-operatório (terapia de substituição de grelina)".

17. Uso de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 16, onde tal medicamento compreende pelo menos uma substância farmacologicamente ativa adicional.

18. Uso de acordo com a reivindicação 17, onde tal medicamento compreende um antagonista de receptor de GHS e um antagonista de receptor de endocanabinóide, preferivelmente um antagonista de receptor de CB1, mais preferivelmente rimonabanto [1H-Pirazol-3-carboxamida, 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-N-1-piperidinil-, monoclóridrato] como substância farmacologicamente ativa adicional.

19. Uso de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 16, onde o medicamento é aplicado antes e/ou durante e/ou depois do tratamento com pelo menos uma substância farmacologicamente ativa adicional.

20. Uso de acordo com a reivindicação 19, onde o medicamento compreende um antagonista de receptor de GHS e a substância farmacologicamente ativa adicional é um antagonista de receptor de endocanabinóide, preferivelmente um antagonista de receptor de CB1, mais preferivelmente rimonabanto [1H-Pirazol-3-carboxamida, 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-

4-metil-N-1-piperidinil-, monoclóridato].

21. Composto de triazol selecionado a partir do grupo que consiste em:

5 Composto 1 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 2 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

10 Composto 3 - (*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 4 - (*R*)-*N*-(1-(5-benzil-4-(naftalen-1-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

15 Composto 5 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(naftalen-1-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 6 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

20 Composto 7 - (*R*)-*N*-(1-(4-(3-metoxibenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 8 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 9 - (*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

25 Composto 10 - (*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-(3-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

30 Composto 11 - (*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-(naftalen-1-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 12 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-

metilpropanamida,

Composto 13 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

5 Composto 14 - (*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-(4-bromobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 15 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-hexil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

10 Composto 16 - (*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-hexil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 17 - (*R*)-*N*-(1-(4,5-bis(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

15 Composto 18 - (*S*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 19 - (*R*)-*N*-(1-(4-(3-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 20 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

20 Composto 21 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3,5-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 22 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-(3-fenilpropil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

25 Composto 23 - (*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 24 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-

30 metilpropanamida,

Composto 25 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2-metoxi)benzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-

metilpropanamida,

Composto 26 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

5 Composto 27 - (*R*)-*N*-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-(naftalen-1-ilmetil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 28 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(3,4-diclorobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

10 Composto 29 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-fluorobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 30 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-fluorobenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

15 Composto 31 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,

Composto 32 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida,

20 Composto 33 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metilbenzil)-5-(3-fenilpropil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 34 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metilbenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

25 Composto 36 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida,

Composto 37 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

30 Composto 38 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminobenzamida,

Composto 39 - (*R*)-*N*-(1-(5-benzil-4-(piridin-2-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

- Composto 40 - (2*S*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida,
- Composto 41 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida,
- 5 Composto 42 - (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida,
- Composto 43 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,
- Composto 44 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,
- 10 Composto 45 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,
- Composto 46 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,
- 15 Composto 47 - (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,
- Composto 48 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida,
- 20 Composto 49 - (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida,
- Composto 50 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,
- Composto 51 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida,
- 25 Composto 52 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-4-il)acetamida,
- Composto 53 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)cicloexanocarboxamida,
- 30 Composto 54 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,
- Composto 55 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-benzil-4*H*-

- 1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida,
 Composto 56 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-3-aminopropanamida,
 Composto 57 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminopropanamida,
 5 Composto 58 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-3-il)acetamida,
 Composto 59 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-3-(piridin-3-il)propanamida,
 10 Composto 60 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida,
 Composto 61 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida,
 15 Composto 62 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,
 Composto 63 - (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida,
 Composto 64 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,
 20 Composto 65 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)isonicotinamida,
 Composto 66 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida,
 25 Composto 67 - (*R*)-*N*-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperazina-2-carboxamida,
 Composto 68 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,
 Composto 69 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,
 30 Composto 70 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-

carboxamida,

Composto 71 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirazina-2-

carboxamida,

5 Composto 72 - (*R*)-*N*-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperazina-2-

carboxamida,

Composto 73 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,

10 Composto 74 - (*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etanamina,

Composto 75 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,

15 Composto 76 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida,

Composto 77 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)isonicotinamida,

Composto 78 - (*R*)-*N*-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperazina-2-carboxamida,

20 Composto 79 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,

Composto 80 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,

25 Composto 81 - (*R*)-*N*-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperazina-2-carboxamida,

Composto 82 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida,

30 Composto 83 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,

Composto 84 - (*R*)-*N*-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperazina-2-carboxamida,

Composto 85 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida,

Composto 86 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-*cis*-aminocicloexanocarboxamida,

Composto 87 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida,

Composto 88 - (*R*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida,

Composto 89 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,

Composto 90 - (*R*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,

Composto 91 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida,

Composto 92 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-bromobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 93 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-feniletil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 94 - (*R*)-*N*-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-(tiofen-2-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,

Composto 95 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 96 - (*R*)-*N*-(1-(5-((1*H*-indol-3-il)metil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 97 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-metil-4*H*-1,2,4-

triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 98 - (*R*)-*N*-(1-(5-((1*H*-indol-3-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 99 - (*R*)-*N*-(1-(5-((1*H*-indol-3-il)metil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 100 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 101 - (*R*)-*N*-(1-(5-((1*H*-indol-3-il)metil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 102 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 103 - (*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-indol-3-il)propil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 104 - (*R*)-*N*-(1-(5-((1*H*-indol-3-il)metil)-4-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 105 - (*R*)-*N*-(1-(5-benzil-4-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 106 - (*R*)-*N*-(1-(5-benzil-4-(2,2-difeniletil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 107 - (*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,2-difeniletil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 108 - (*R*)-*N*-(1-(4-(3,5-dimetoxibenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 109 - (*R*)-*N*-(1-(4,5-dibenzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 110 - (*R*)-*N*-(1-(5-benzil-4-hexil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 111 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-5-benzil-4*H*-

1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 112 - (*S*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-benzil-4*H*-

1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 113 - (*R*)-*N*-(1-(4-(3,5-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-

5 1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 114 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-bromobenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 115 - (*R*)-*N*-(1-(4-(2-metoxibenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

10 Composto 116 - (*S*)-*N*-(1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 117 - (*R*)-*N*-(1-(4,5-difenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 118 - (*R*)-*N*-(1-(4-(3,4-diclorobenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

15 Composto 119 - (*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etanamina,

Composto 120 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-feniletil)-2-amino-2-metilpropanamida,

20 Composto 121 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-fluorobenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 122 - (*R*)-*N*-(1-(4-(3,4-diclorobenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 124 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metilbenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

25 Composto 125 - (*S*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-(3-fenilpropil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 126 - (*S*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

30 Composto 128 - *N*-((*R*)-1-(4-(4-nitrobenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 129 - (*S*)-*N*-(1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-

triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 130 - (*R*)-*N*-(1-(4-(4-metoxifenetil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-

triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 131 - (*R*)-*N*-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-(tiofen-2-

5 ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 132 - (*R*)-*N*-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-(piridin-2-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 133 - (*R*)-*N*-(2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-(piridin-2-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida,

10 Composto 134 - (*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,

Composto 135 - *N*-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,

15 Composto 136 - *N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-4-il)acetamida,

Composto 137 - (2*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-2-carboxamida,

20 Composto 138 - *N*-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,

Composto 139 - *N*-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminopiridina-3-carboxamida,

Composto 140 - (2*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminopropanamida,

25 Composto 141 - *N*-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)isonicotinamida,

Composto 142 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,

30 Composto 143 - (2*S*)-*N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,

Composto 144 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,

- Composto 145 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida,
- Composto 146 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-fenetil-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)picolinamida,
- 5 Composto 147 - *N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-etilfenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,
- Composto 148 - *N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-etilfenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida,
- Composto 149 - *N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-etilfenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,
- 10 Composto 150 - (2*S*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-etilfenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida,
- Composto 152 - *N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,
- 15 Composto 153 - *N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-trans-aminocicloexanocarboxamida,
- Composto 154 - *N*-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(piridin-3-il)acetamida,
- Composto 155 - (3*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-3-carboxamida,
- 20 Composto 156 - *N*-((*R*)-1-(4-(4-etilbenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-aminobenzamida,
- Composto 157 - *N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,
- 25 Composto 158 - *N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,
- Composto 159 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-(2,4-dimetoxifenil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)picolinamida,
- Composto 160 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-(2,4-dimetoxifenil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-(piridin-2-il)acetamida,
- 30 Composto 161 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-(2,4-dimetoxifenil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)pirazina-2-carboxamida,

Composto 162 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-(2,4-dimetoxifenil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-aminoacetamida,

Composto 163 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-(2,4-dimetoxifenil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,

5 Composto 164 - *N*-((*R*)-1-(5-benzil-4-((piridin-2-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,

Composto 165 - *N*-((*R*)-1-(5-benzil-4-((piridin-2-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-acetamida,

10 Composto 166 - *N*-((*R*)-1-(5-benzil-4-((piridin-2-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,

Composto 167 - *N*-((*R*)-1-(5-benzil-4-((piridin-4-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 168 - *N*-((*R*)-1-(5-(4-metoxibenzil)-4-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

15 Composto 169 - *N*-((*R*)-1-(5-benzil-4-((piridin-4-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,

Composto 170 - *N*-((*R*)-1-(5-benzil-4-((piridin-4-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-acetamida,

20 Composto 171 - (*R*)-benzil-3-(2-aminoisobutiramido)-3-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-propanoato,

Composto 172 - *N*-((*R*)-1-(5-benzil-4-((piridin-3-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 173 - *N*-((*R*)-1-(4-benzil-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

25 Composto 174 - *N*-((*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-metil-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil)picolinamida,

Composto 175 - *N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

30 Composto 176 - *N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)benzamida,

Composto 177 - (*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)-*N*-fenilmetanossulfonilamina,

Composto 178 - (*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)-*N*-tosiletanamina,

Composto 179 - *N*-((*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

5 Composto 180 - *N*-1-((*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)etano-1,2-diamina,

Composto 181 - *N*-((*R*)-1-(4-((furan-2-il)metil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

* 10 Composto 182 - *N*-((*R*)-1-(4-((furan-2-il)metil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)picolinamida,

Composto 183 - *N*-((*R*)-1-(4-((furan-2-il)metil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)piperidina-4-carboxamida,

Composto 184 - *N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-tetraidro-2*H*-piran-4-carboxamida,

15 Composto 185 - *N*-((*R*)-1-(5-((1*H*-indol-3-il)metil)-4-(3-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-2-metilpropanamida,

Composto 186 - (2*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-metoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-amino-3-fenilpropanamida,

20 Composto 187 - (*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(2,4-dimetoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)-*N*-tosiletanamina,

Composto 188 - *N*-((*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-azidobenzamida,

25 Composto 189 - *N*-benzil-(*R*)-1-(4-(2,4-dimetoxibenzil)-5-fenetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etanamina,

Composto 190 - (2*S*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-4-(4-metoxibenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-2-carboxamida.

22. Composição farmacêutica que compreende um quantidade
30 farmacologicamente ativa de pelo menos um composto como definido na reivindicação 21.

23. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 22,

onde o ingrediente ativo está presente em uma dose única a partir de 0,001 mg a 100 mg por kg de peso corporal de um paciente.

24. Composição farmacêutica de acordo com quaisquer das reivindicações 22 a 23, onde a composição compreende adicionalmente pelo menos um excipiente e/ou veículo farmaceuticamente aceitável.

25. Composição farmacêutica de acordo com quaisquer das reivindicações 22 a 24, onde a composição compreende uma outra substância farmacologicamente ativa.

26. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 25, onde a outra substância farmacologicamente ativa é um antagonista de receptor de endocanabinóide, preferivelmente um antagonista de receptor de CB1, mais preferivelmente rimonabanto [1H-Pirazol-3-carboxamida, 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-N-1-piperidinil-, monoclóridrato].

Figura 1 (composto 9)

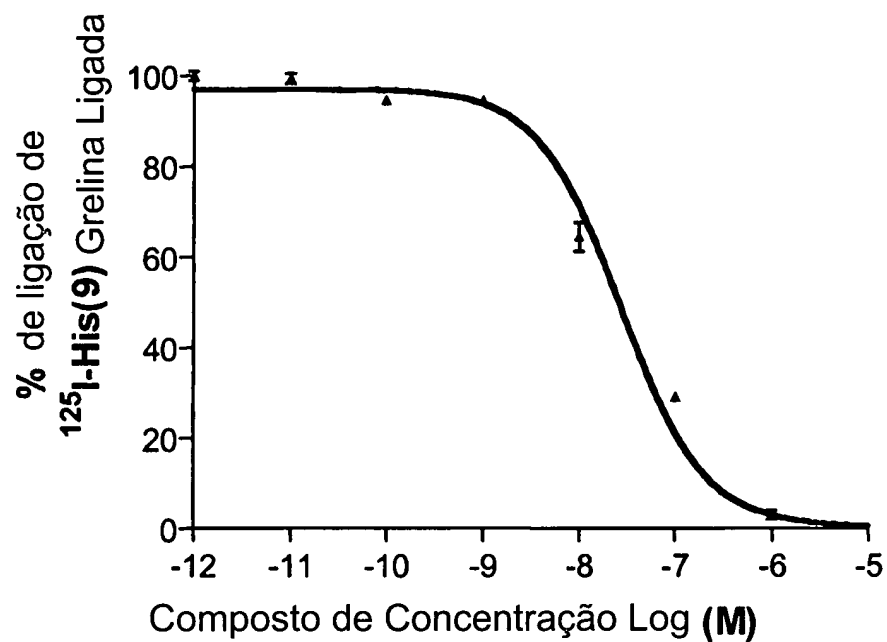


Figura 2 (composto 31)

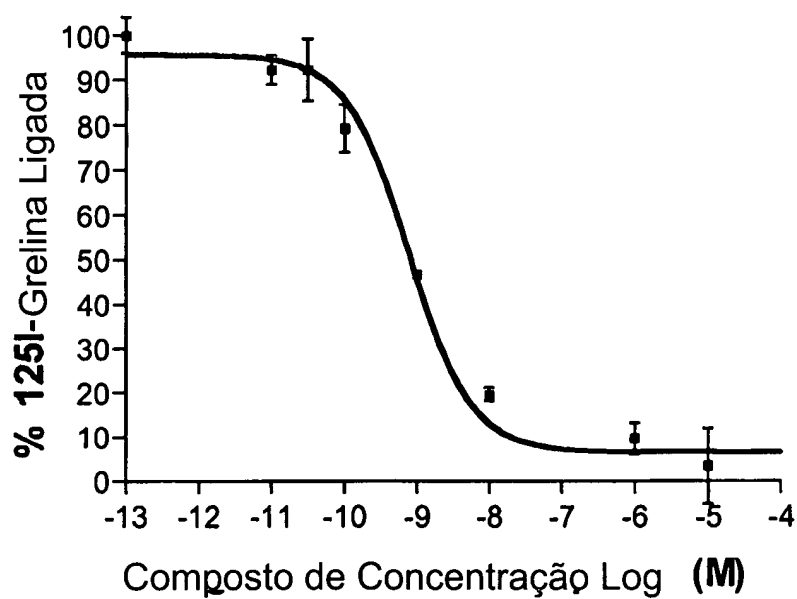


Figura 3 (composto 39)

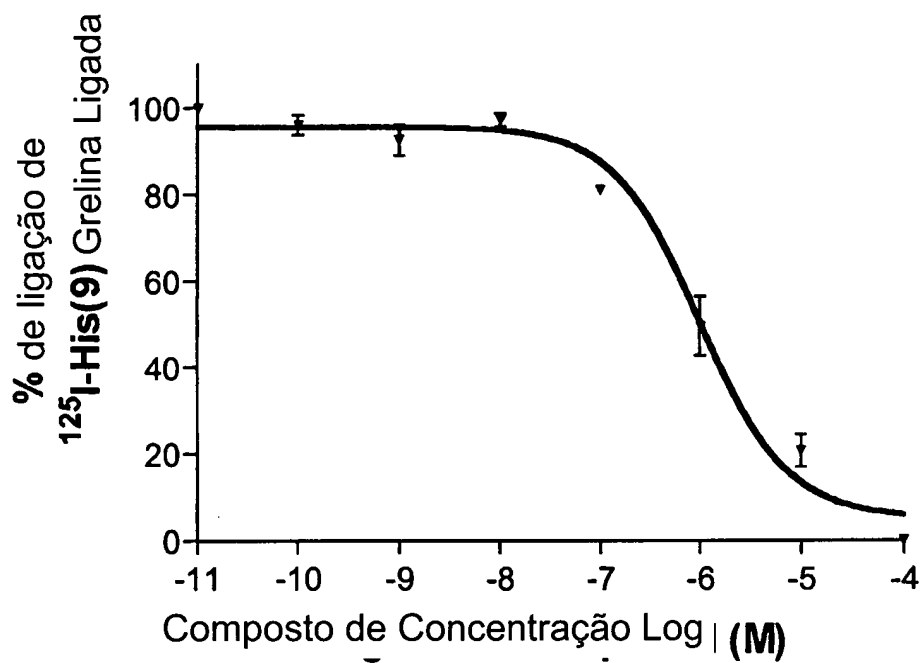


Figura 4 (composto 45)

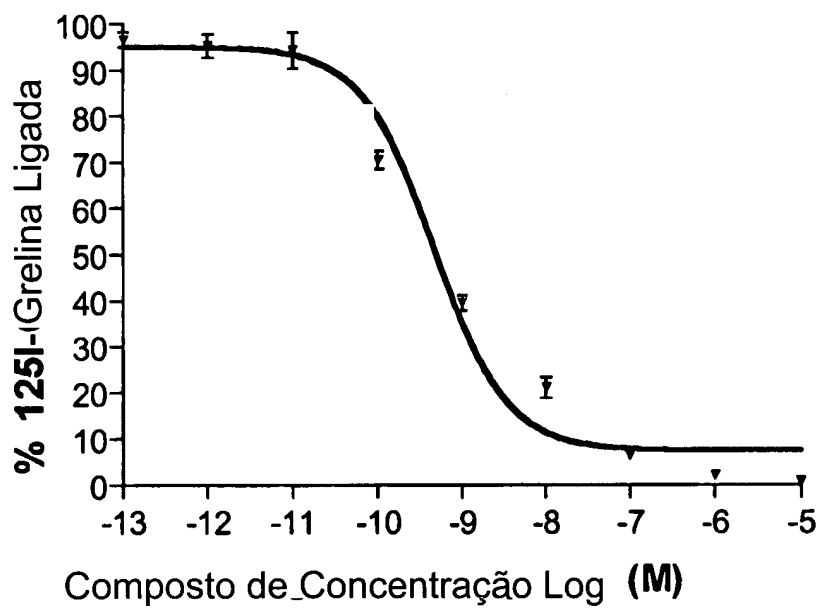


Figura 5 (composto 50)

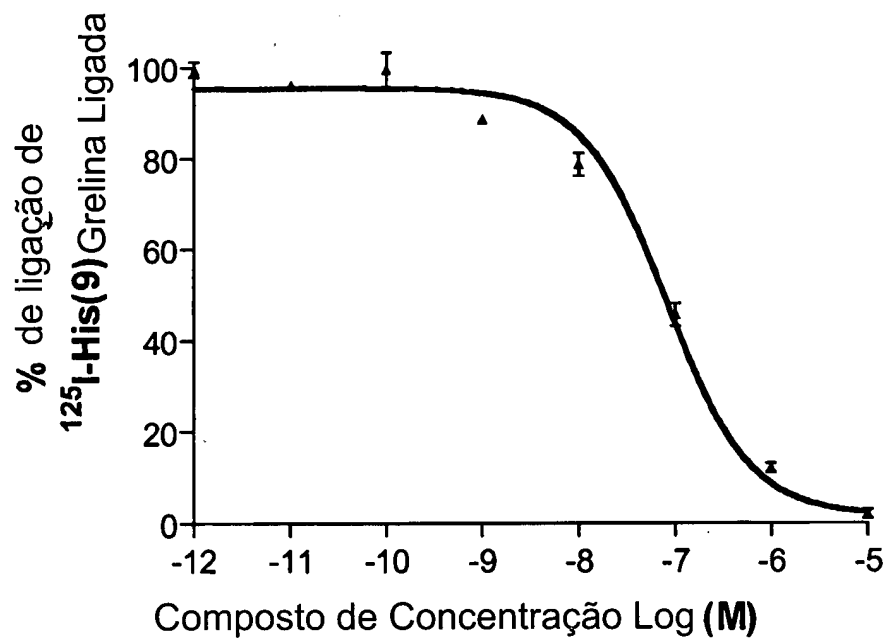


Figura 6 (composto 62)

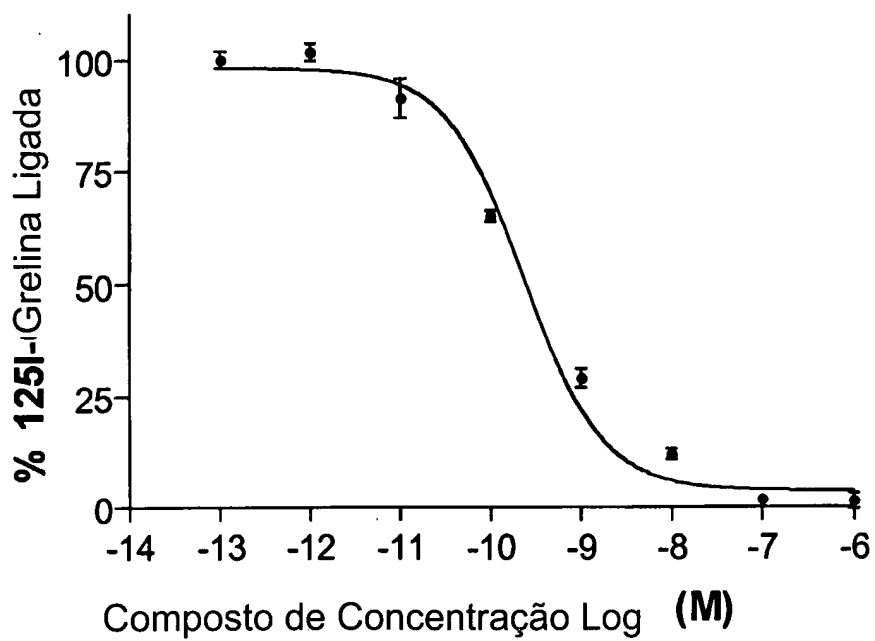


Figura 7 (composto 64)

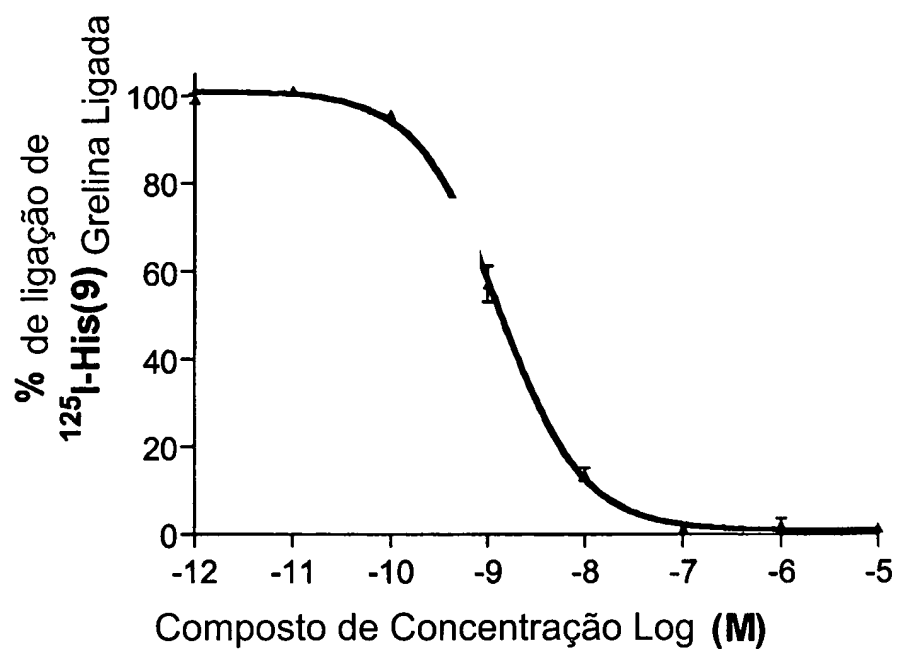


Figura 8 (composto 71)

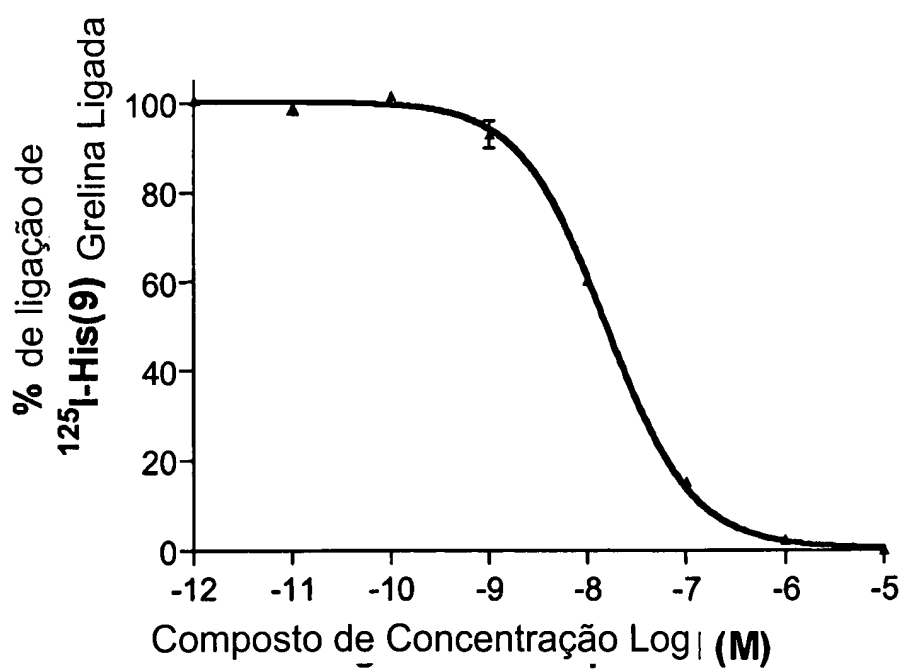


Figura 9 (composto 73)

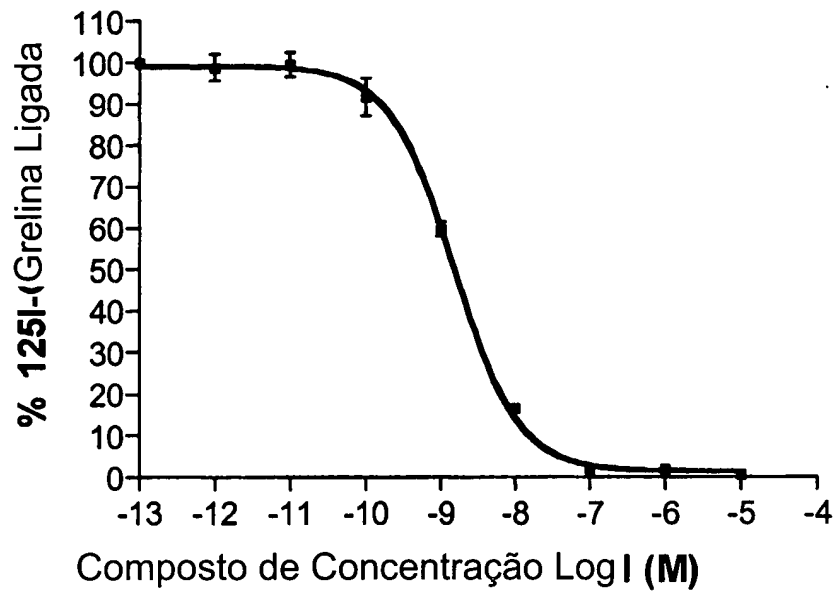


Figura 10 (composto 74)

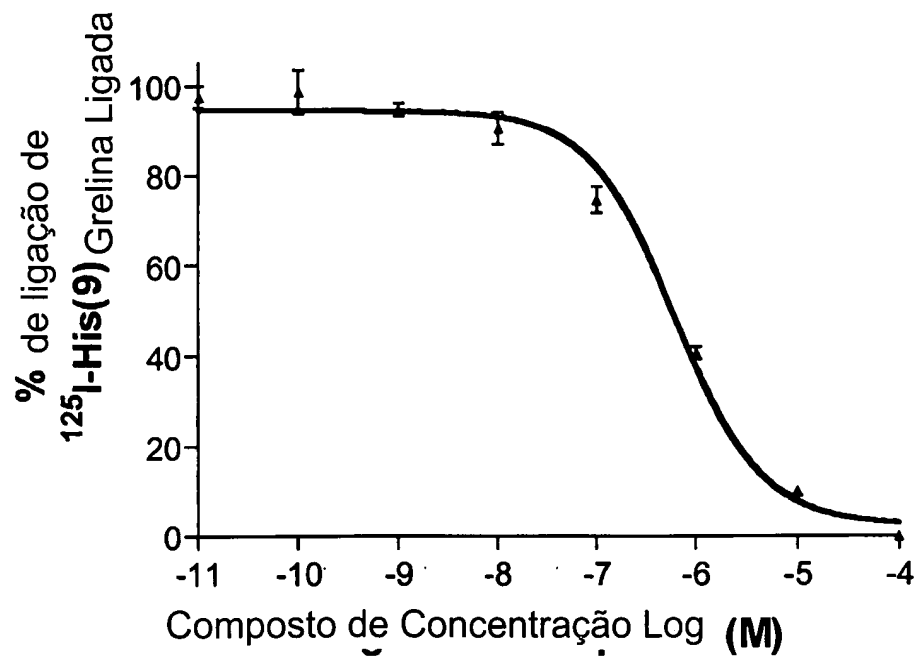


Figura 11 (composto 79)

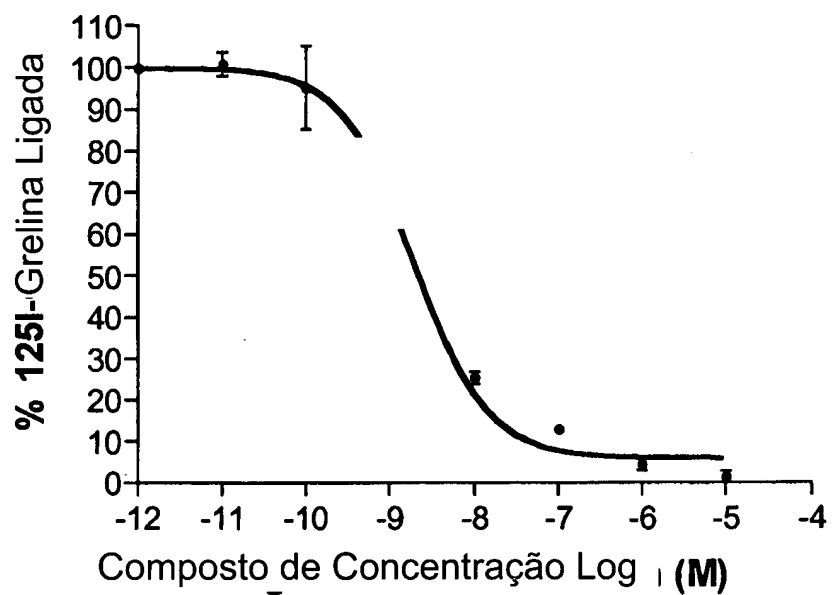


Figura 12 (composto 81)

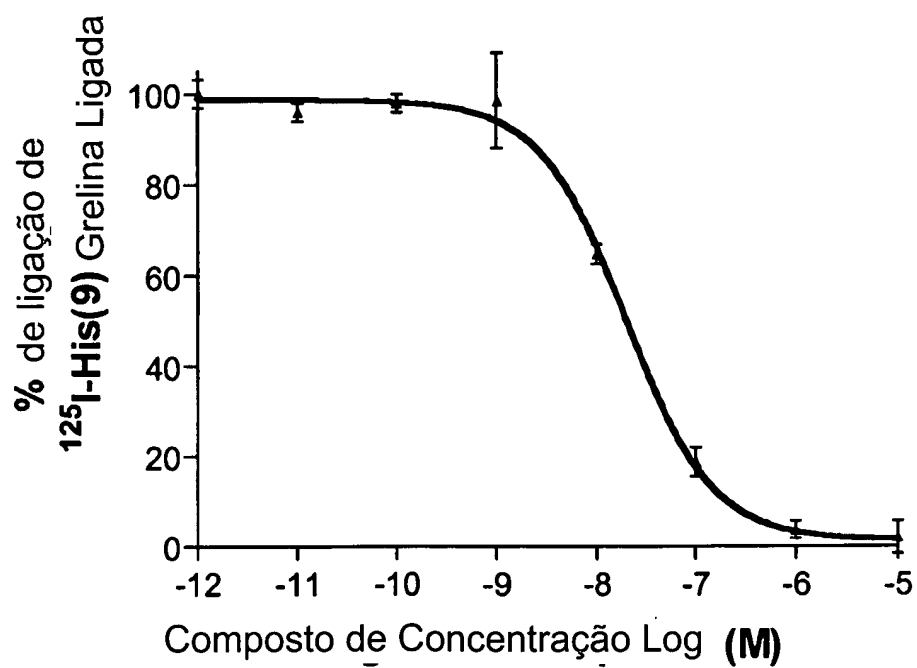


Figura 13 (composto 90)

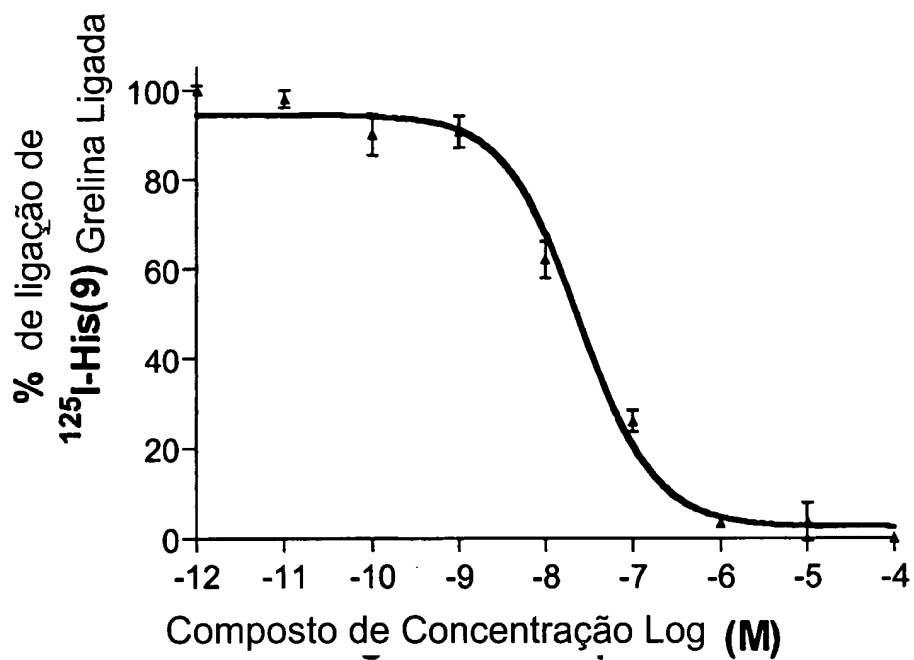


Figura 14 (composto 1)

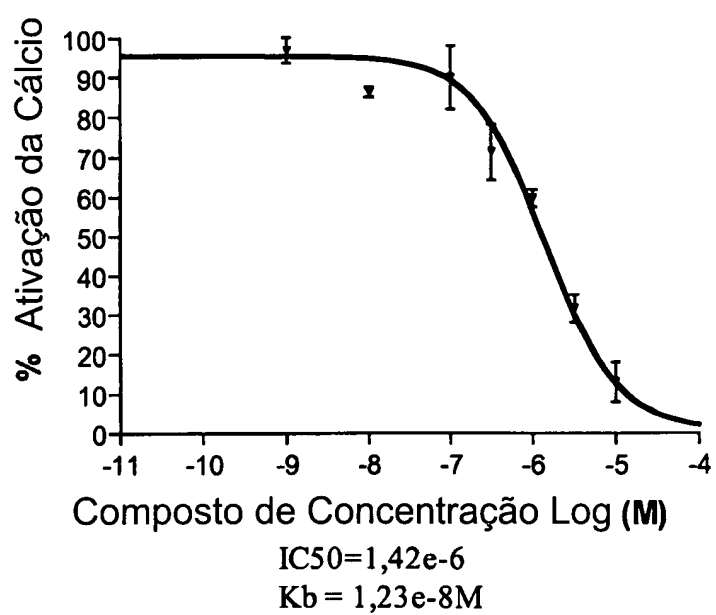
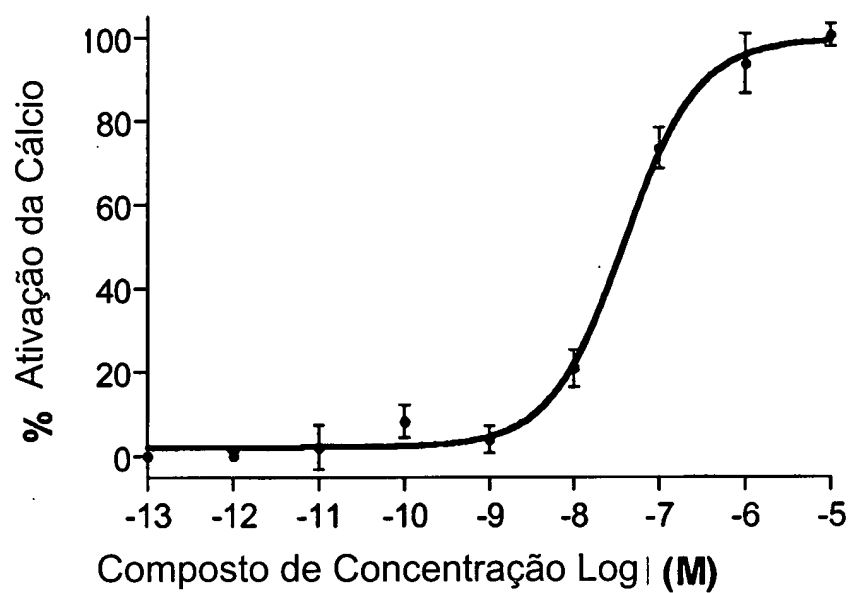
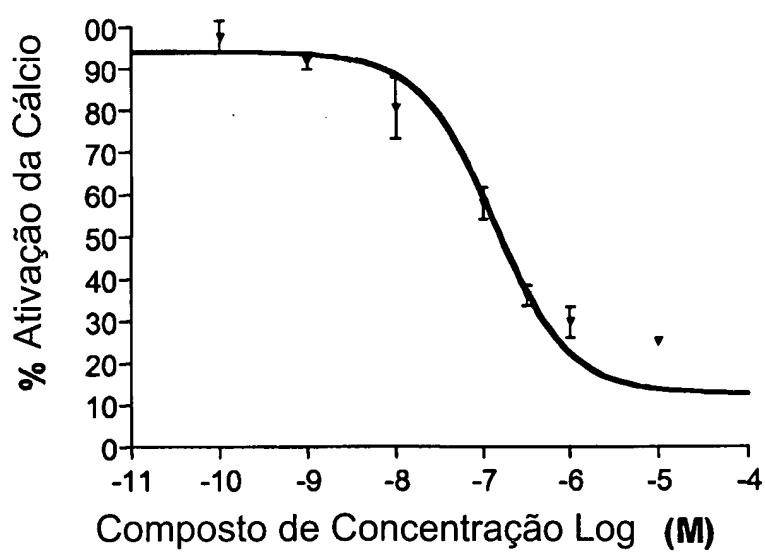


Figura 15 (composto 9)



EC50: 3,89e-08

Figura 16 (composto 12)



IC50 = 1.34e-7

Kb = 2,4e-9M

Figura 17 (composto 20)

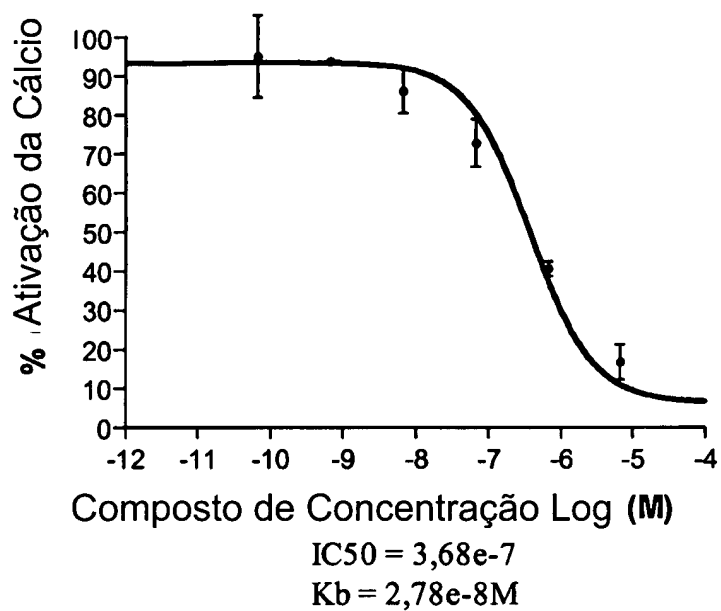


Figura 18 (composto 22)

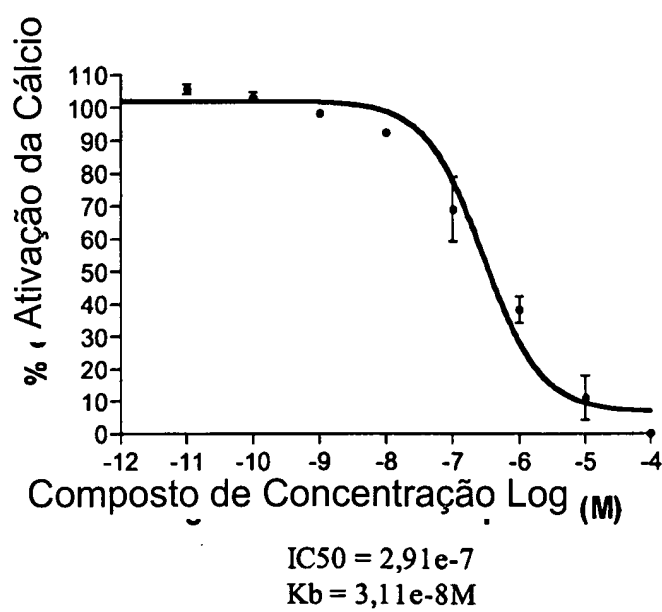


Figura 19 (composto 31)

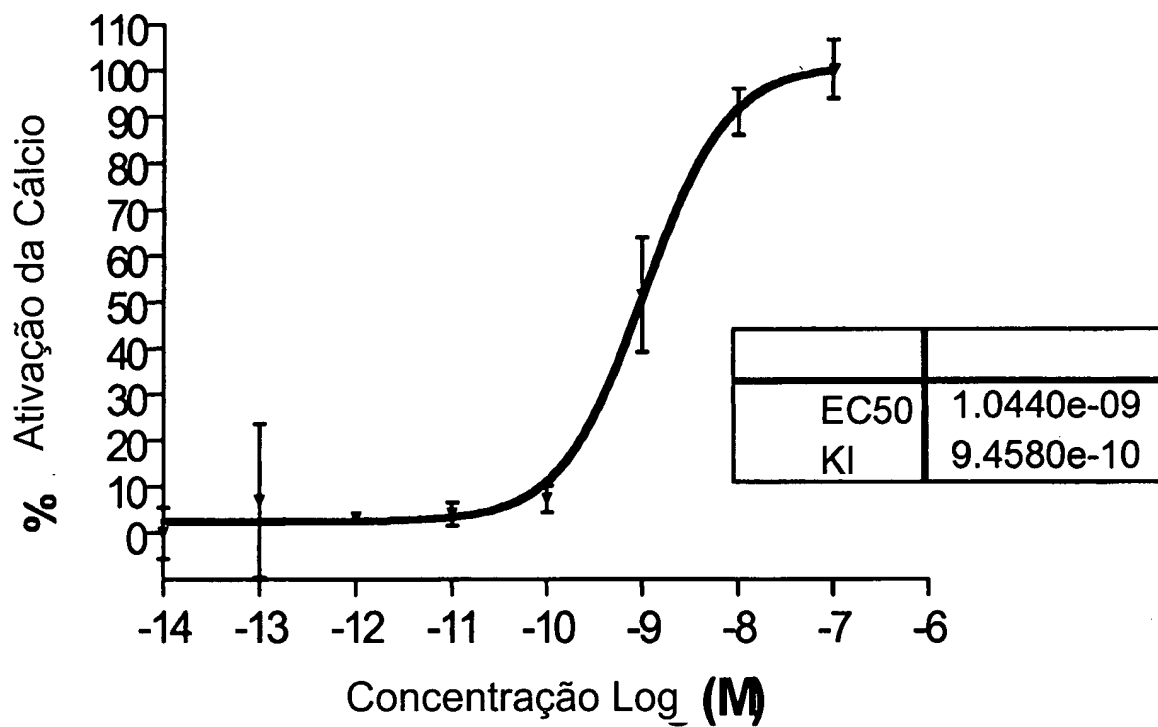
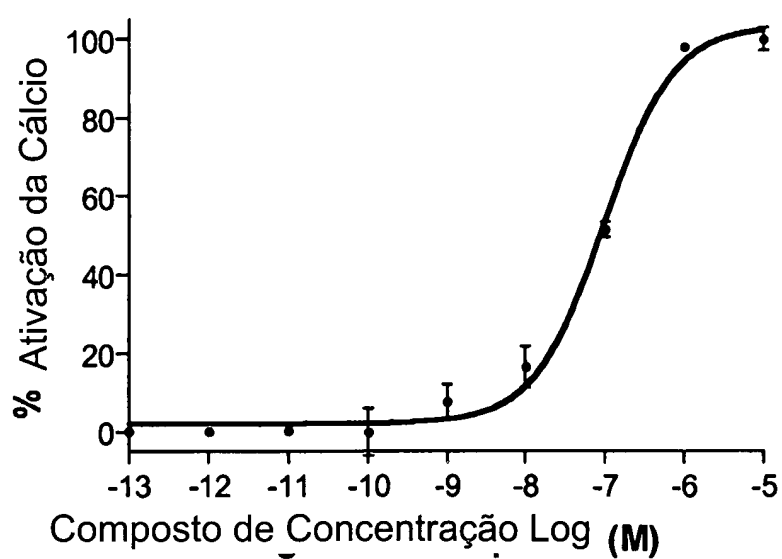


Figura 20 (composto 39)



EC50:	9,16e-08
-------	----------

Figura 21 (composto 41)

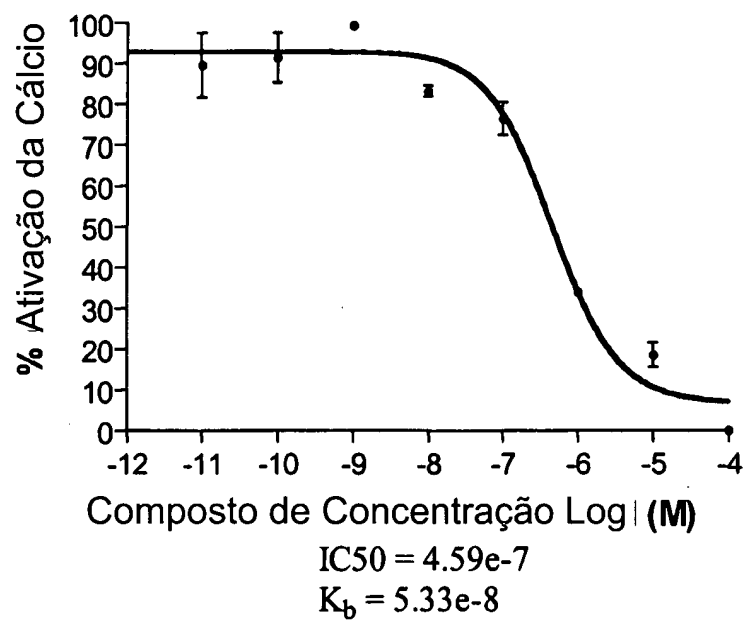


Figura 22 (composto 42)

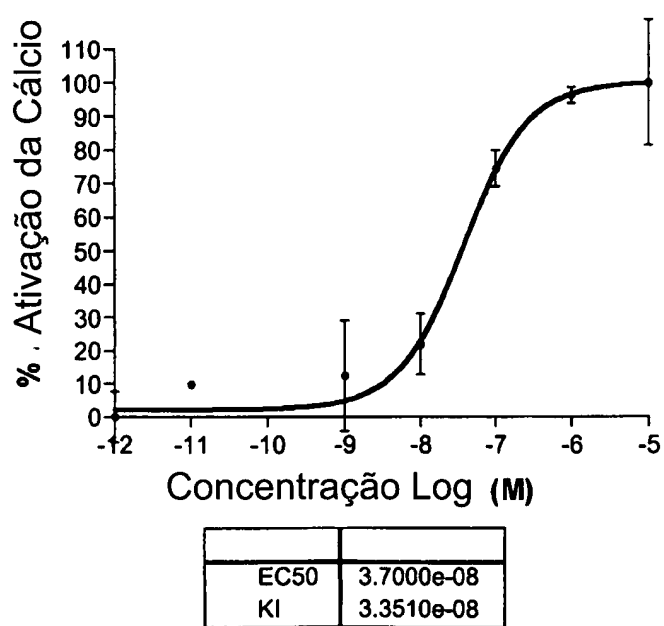


Figura 23 (composto 45)

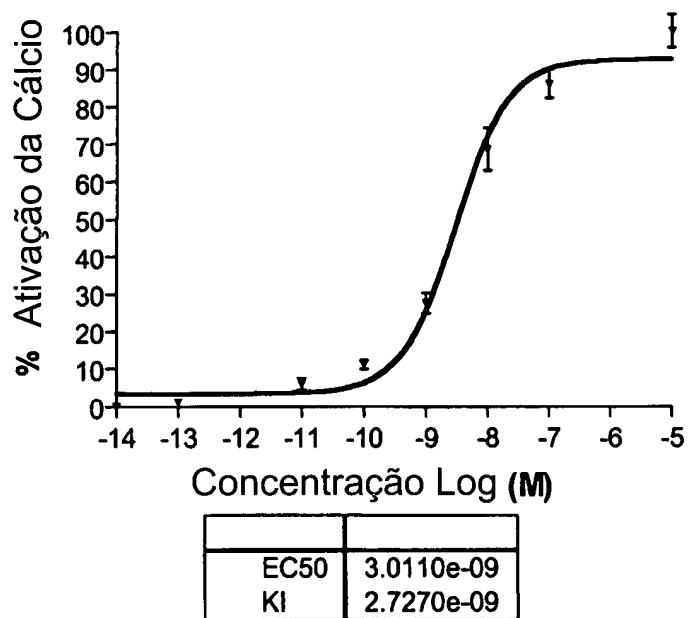


Figura 24 (composto 46)

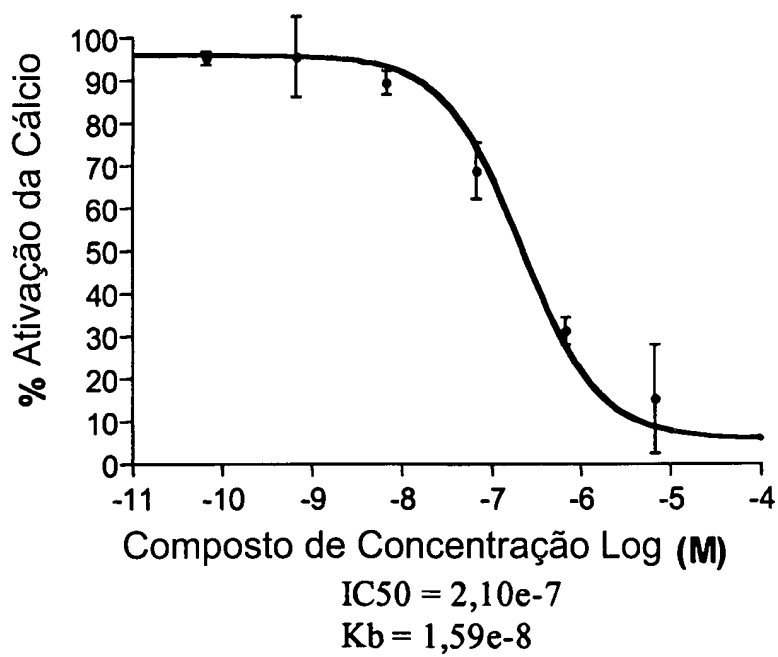


Figura 25 (composto 47)

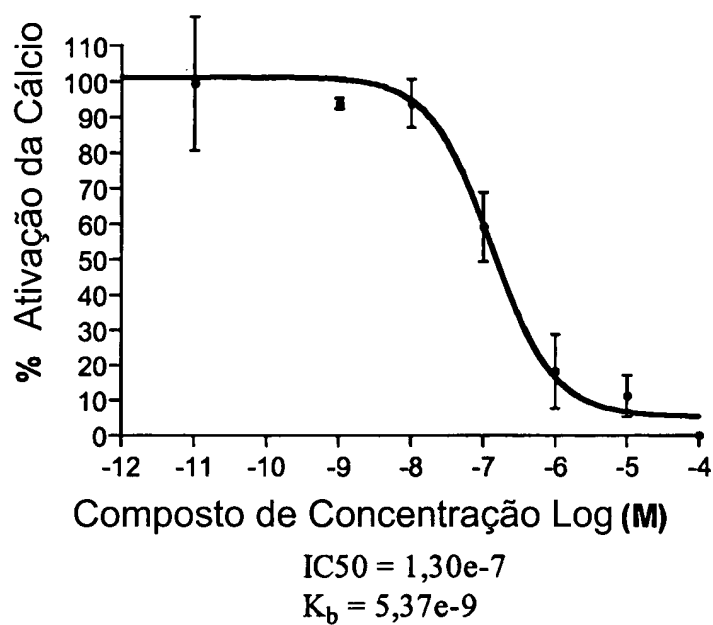


Figura 26 (composto 48)

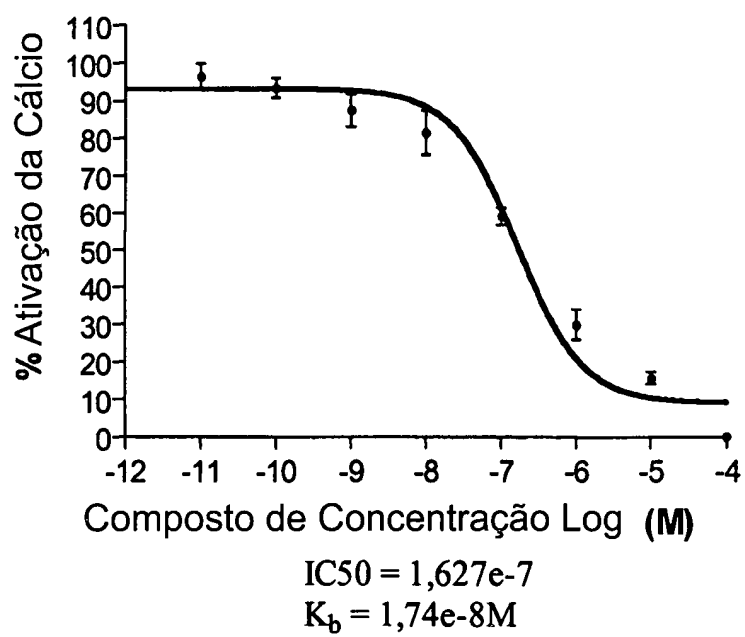


Figura 27 (composto 49)

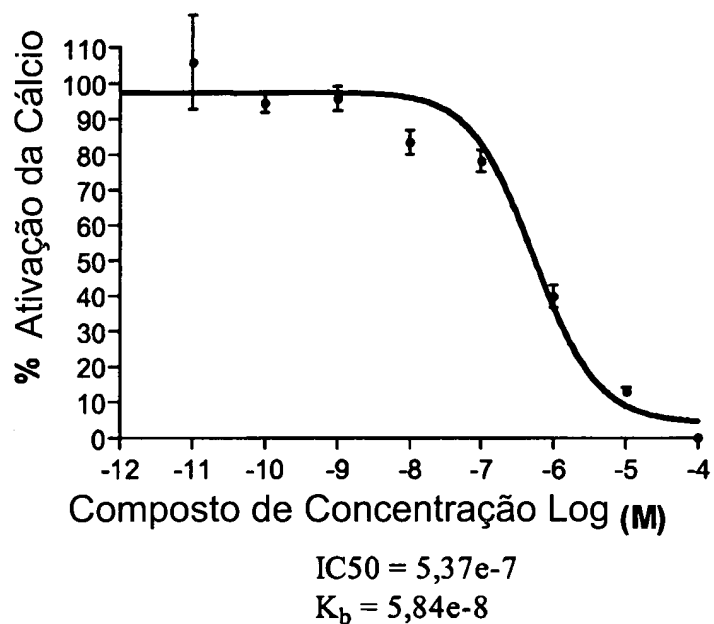
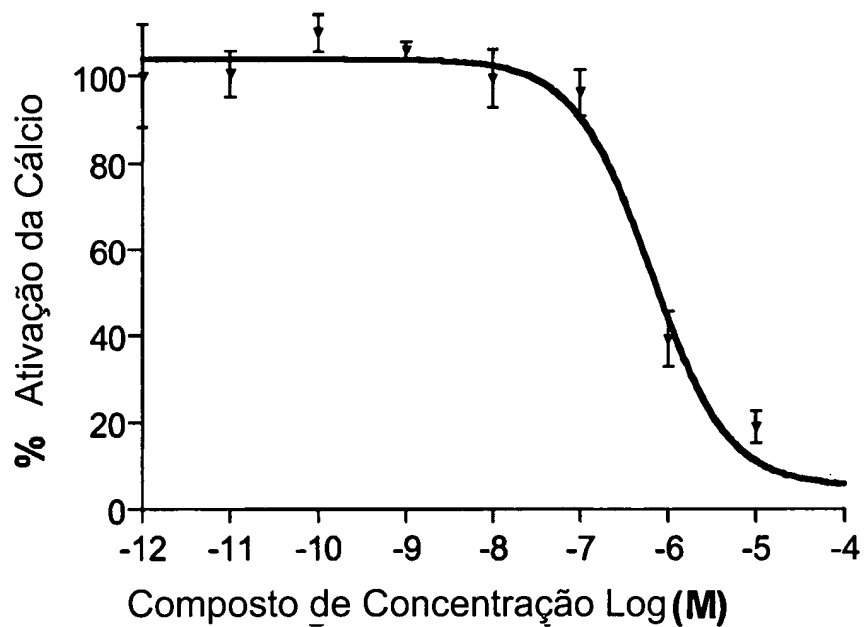


Figura 28 (composto 50)



IC50:	6,23e-07
K _b :	1,46e-08

Figura 29 (composto 51)

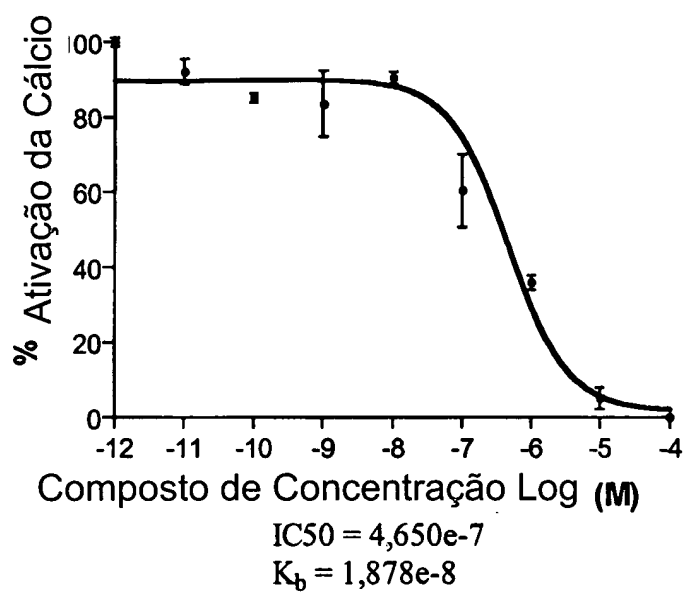


Figura 30 (composto 55)

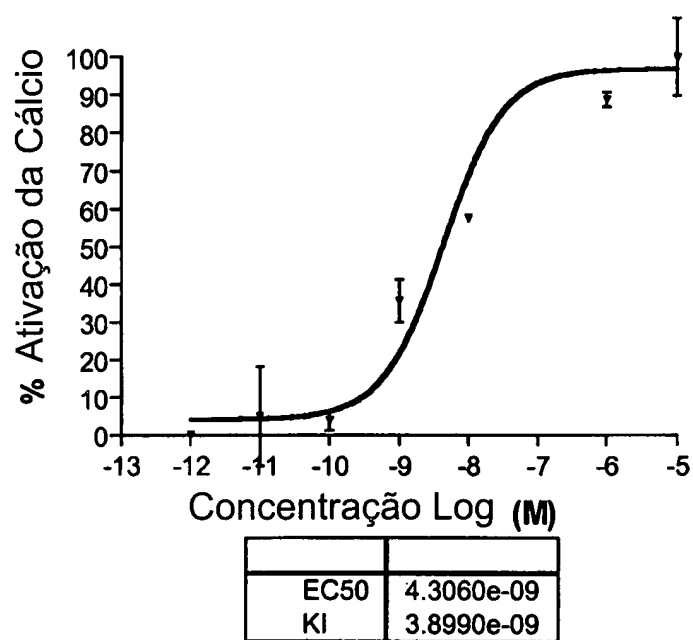


Figura 31 (composto 62)

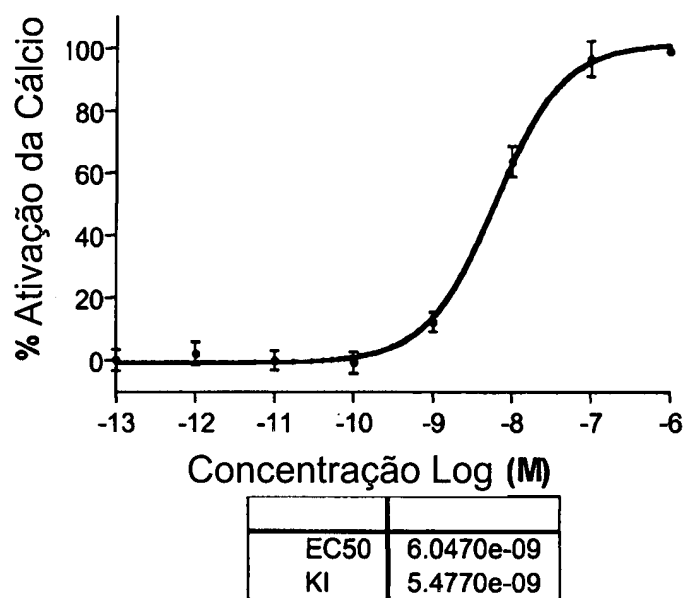


Figura 32 (composto 64)

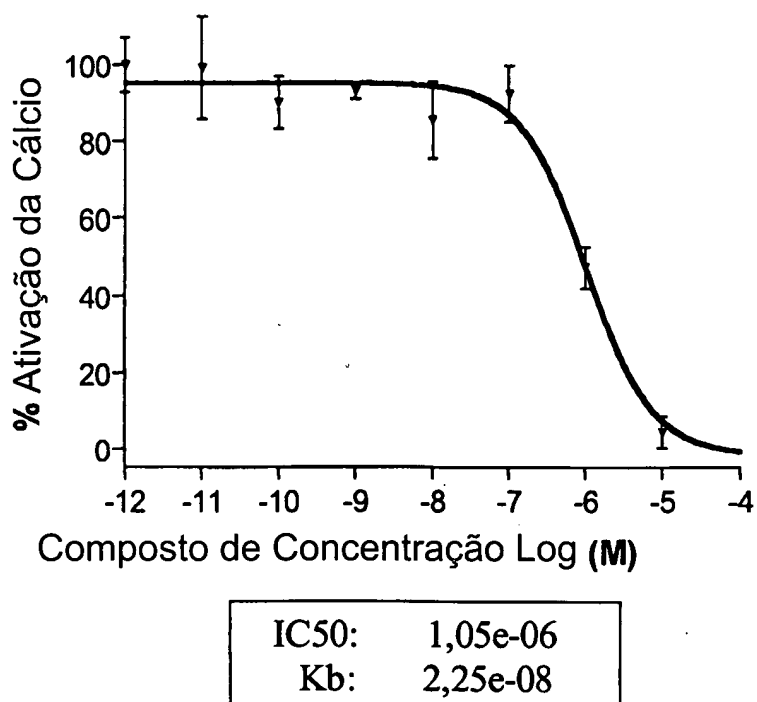


Figura 33 (composto 67)

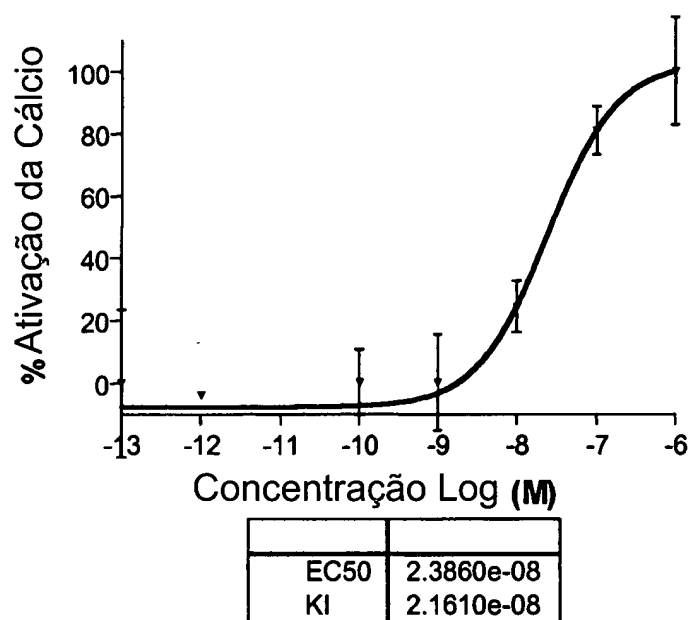


Figura 34 (composto 71)

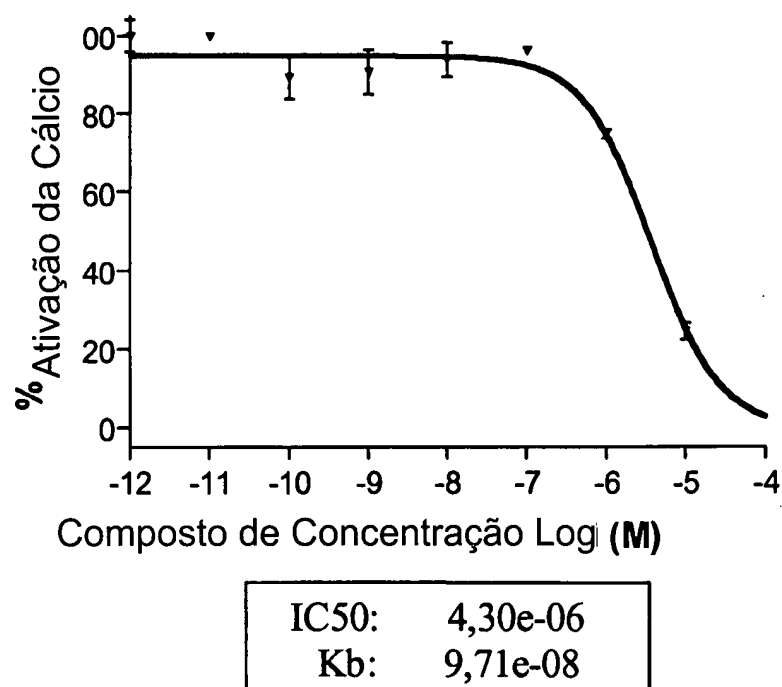


Figura 35 (composto 73)

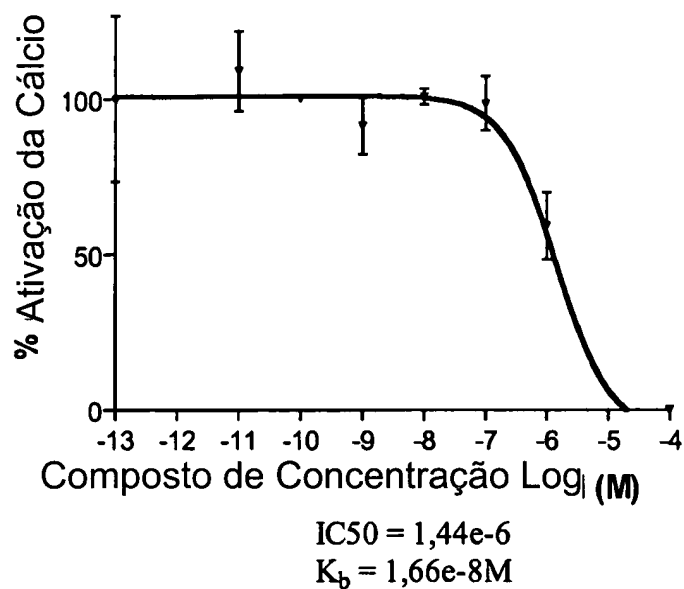


Figura 36 (composto 74)

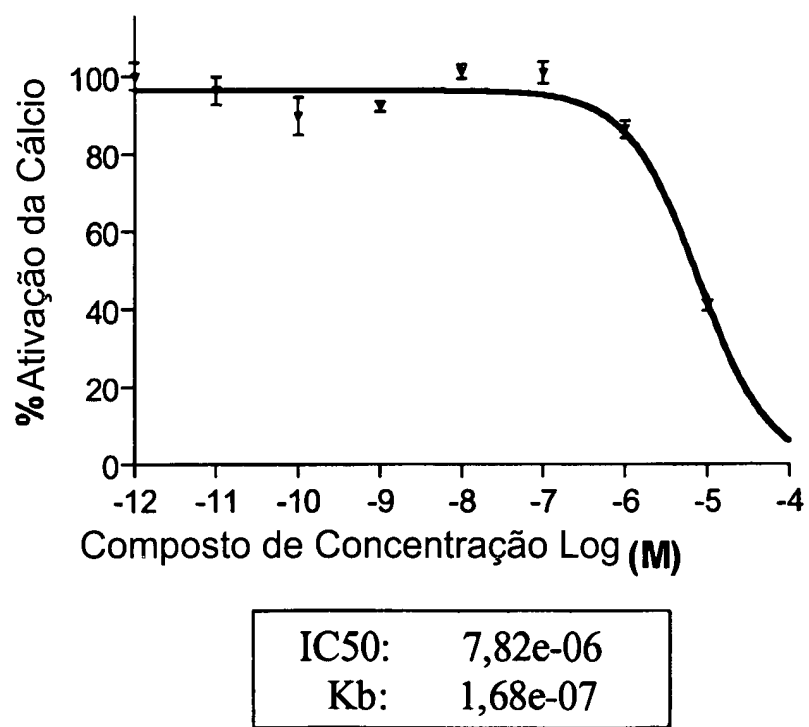


Figura 37 (composto 79)

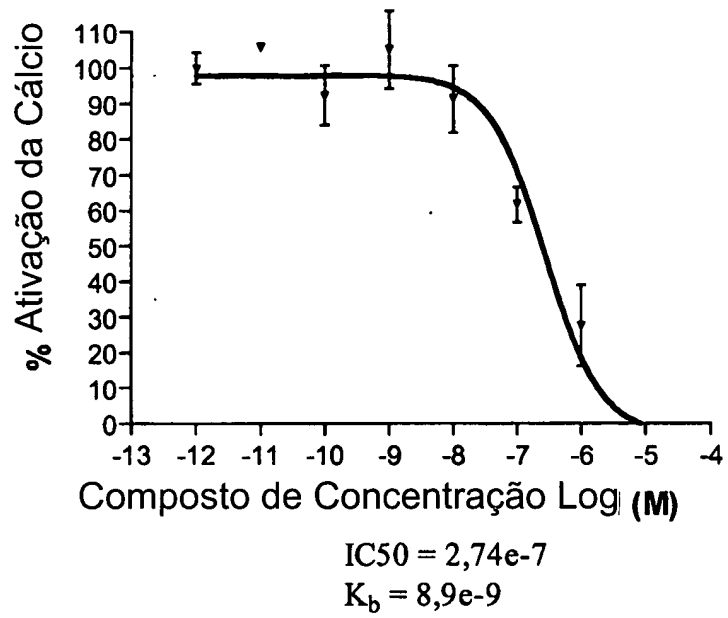
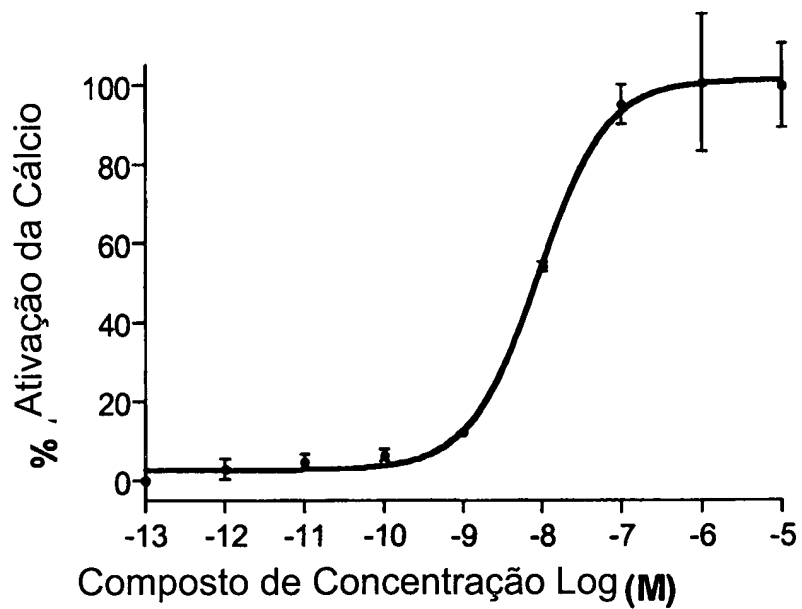
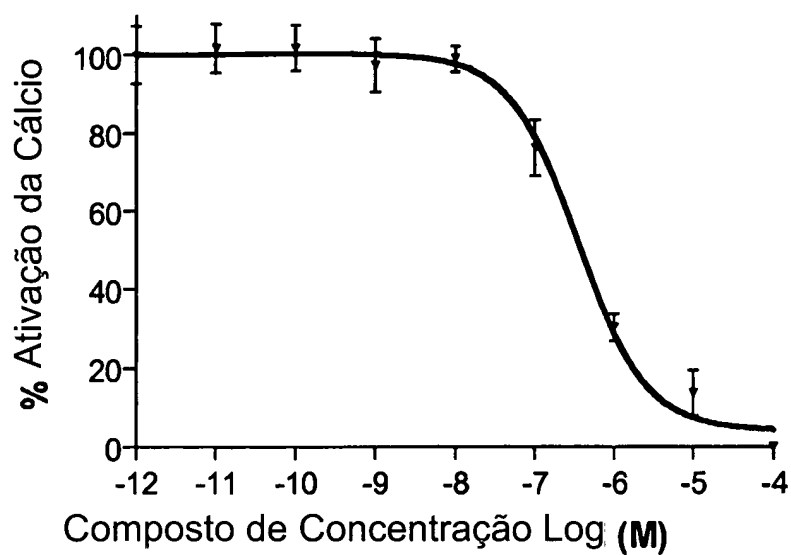


Figura 38 (composto 81)



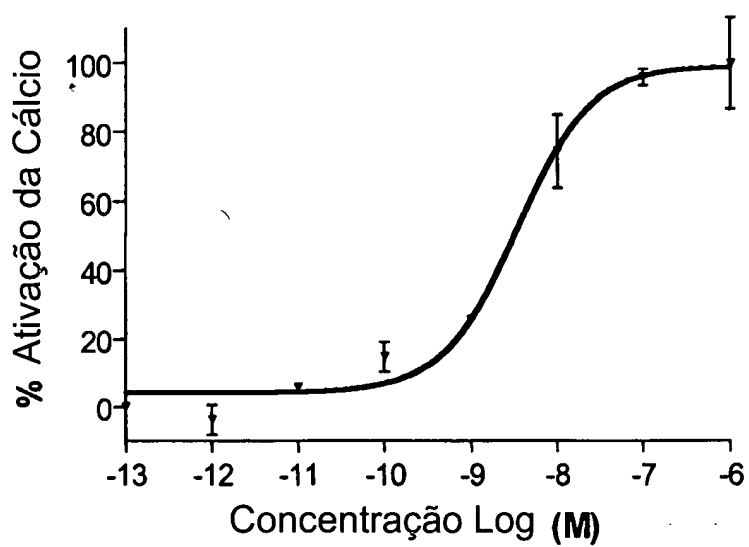
EC₅₀: 9,64e-09

Figura 39 (composto 90)



IC50:	3,46e-07
Kb:	8,58e-09

Figura 40 (Grelina)



EC50	3.3610e-09
KI	3.0440e-09

Figura 41 (Composto 9)

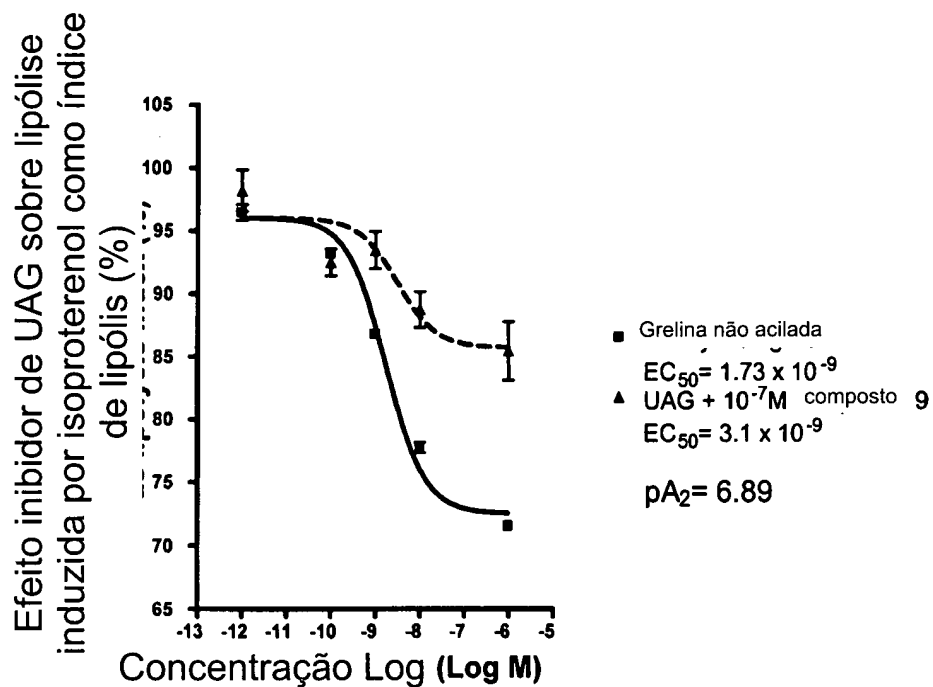


Figura 42 (Composto 38)

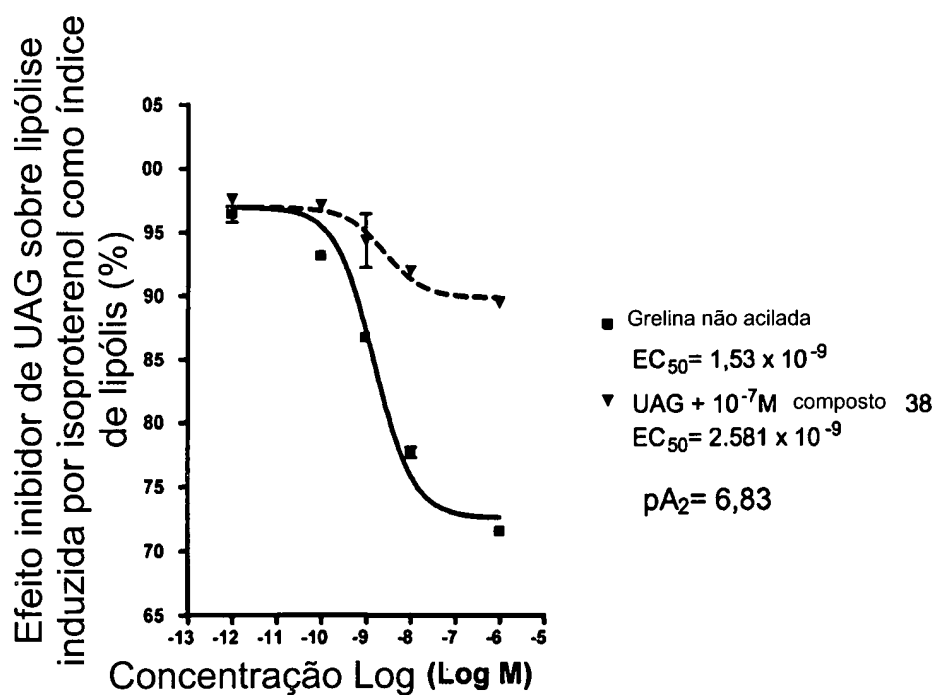


Figura 43 (Composto 9)

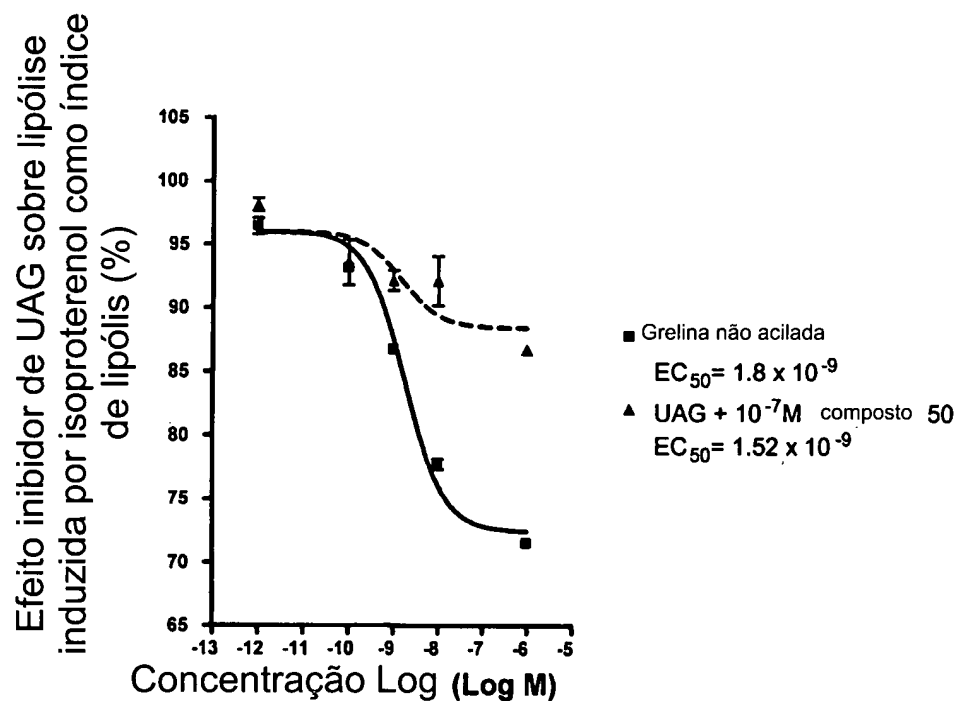


Figura 44 (Composto 9)

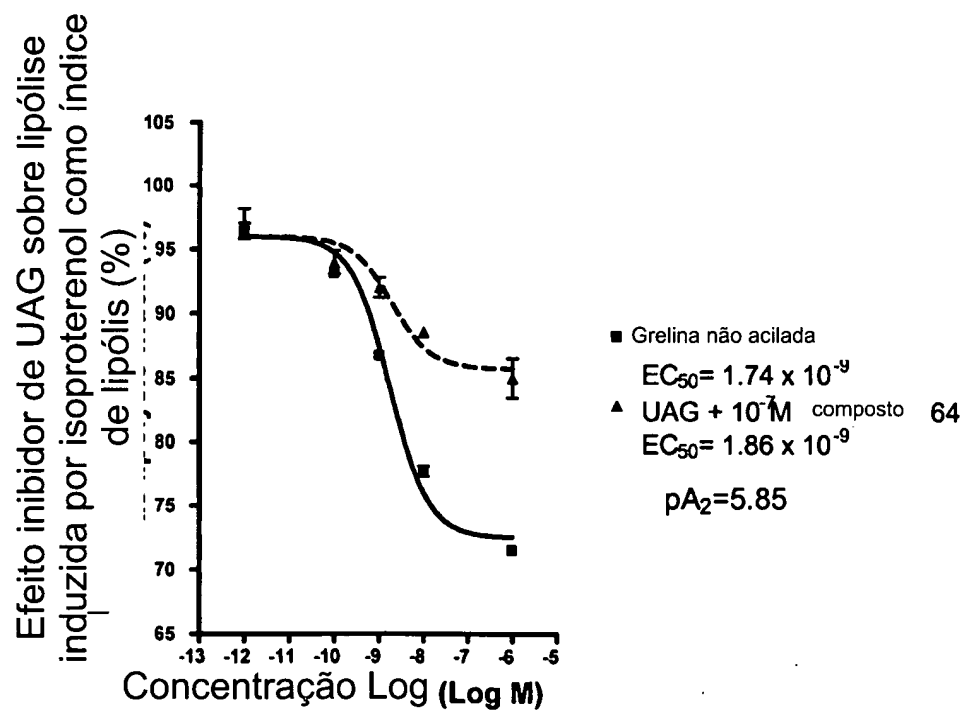


Figura 45 (Composto 74)

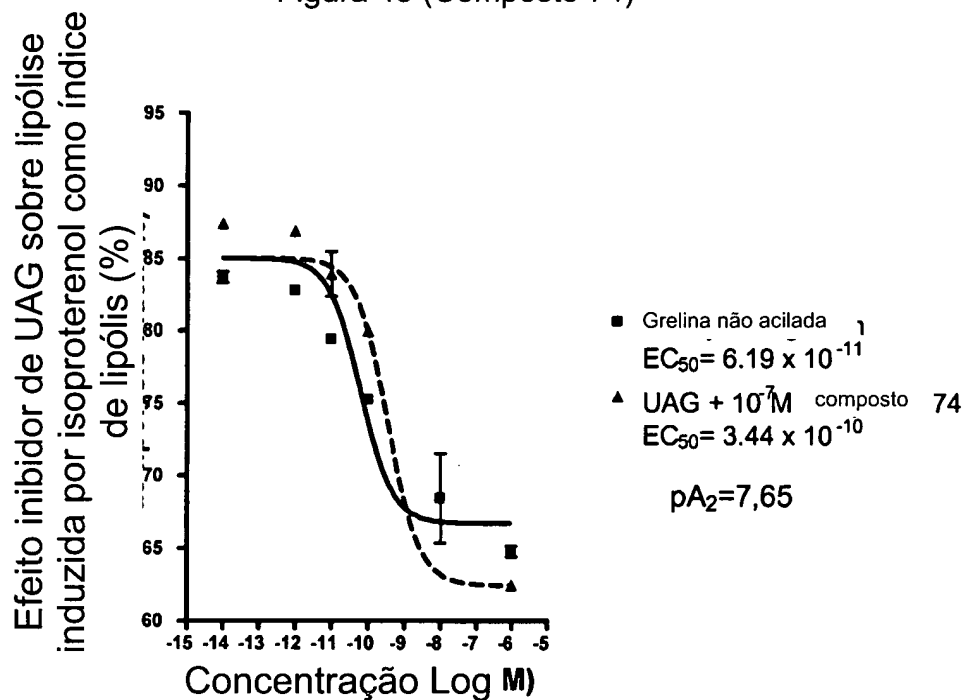
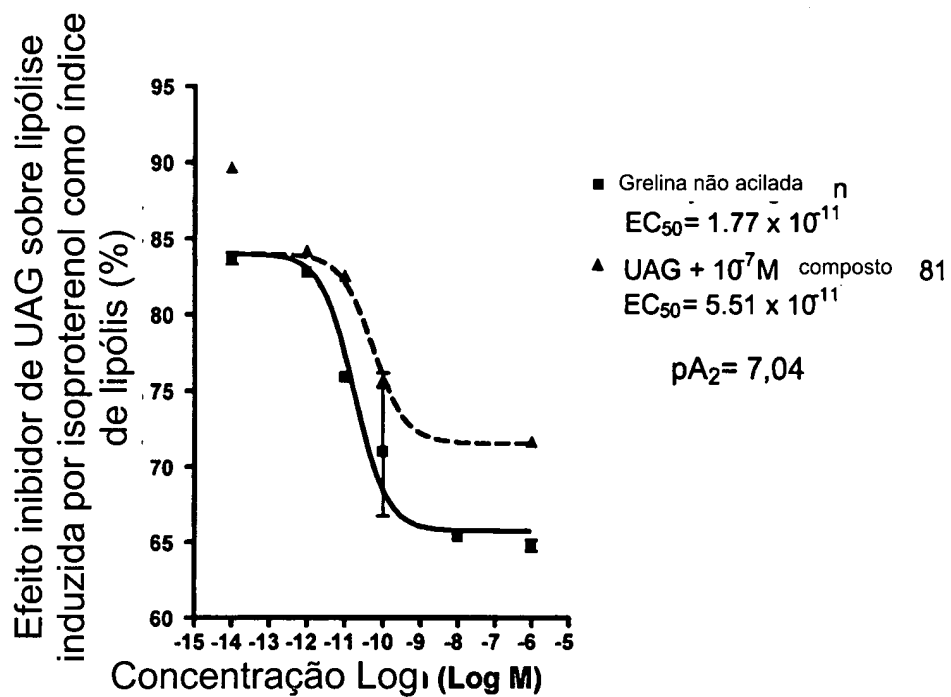


Figura 46 (Composto 81)



RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE TRIAZOL COMO LIGANTES ANÁLOGOS DE GRELINA DOS RECEPTORES DE SECRETAGOGO DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO".

5 A presente invenção refere-se a novos derivados de triazol como ligantes análogos de grelina de receptores de secretagogo de hormônio de crescimento de acordo com a fórmula (I) que são úteis no tratamento ou profilaxia de condições fisiológicas e/ou patofisiológicas em mamíferos, preferi-
velmente seres humanos que são mediados por receptores de GHS. A pre-
10 sente invenção também fornece agonistas e antagonistas de receptor de GHS que podem ser empregados para modulação destes receptores e são úteis para tratamento sobre condições, em particular retardamento de cres-
cimento, caquexia, regulação de curta, média e/ou longa duração de equilí-
brio de energia, regulação de curta, média e/ou longa duração (estímulo e/ou
15 inibição) de ingestão de alimento, adipogênese, adiposidade e/ou obesidade; redução e/ou ganho de peso corporal; diabetes, diabetes tipo I, diabetes tipo II, proliferação celular de tumor, inflamação, efeitos inflamatórios, íleo pós-operatório gástrico, gastrectomia e/ou íleo pós-operatório (terapia de deposi-
ção de grelina)".