

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

(51) Classificação Internacional:

**C07D 243/08** (2013.01) **A61K 31/551** (2013.01)  
**A61P 3/04** (2013.01) **A61P 17/10** (2013.01)  
**C07D 401/04** (2013.01) **C07D 401/06** (2013.01)  
**C07D 401/12** (2013.01) **C07D 403/06** (2013.01)  
**C07D 403/12** (2013.01) **C07D 405/12** (2013.01)  
**C07D 409/12** (2013.01)

(22) Data de pedido: **2009.02.27**

(30) Prioridade(s): **2008.02.29 US 32894**  
**2009.02.24 US 391720**

(43) Data de publicação do pedido: **2010.12.08**

(45) Data e BPI da concessão: **2013.11.06**  
**033/2014**

(73) Titular(es):

**MIMETICA PTY LIMITED**  
**LEVEL 2 143 CORONATION DRIVE MILTON,**  
**QLD 4064** **AU**

(72) Inventor(es):

**MARK ARNOLD THOMAS BLASKOVICH** **AU**  
**PETER JOSEPH CASSIDY** **AU**

(74) Mandatário:

**ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS**  
**RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA** **PT**

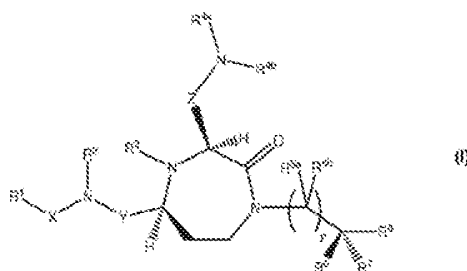
(54) Epígrafe: **ANTAGONISTAS 3-AMINOALQUIL-1,4-DIAZEPAN-2-ONA DO RECETOR 5 DA MELANOCORTINA**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) QUE SÃO ÚTEIS PARA A MODULAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DO RECETOR 5 DA MELANOCORTINA (MC5R). OS COMPOSTOS DESTA INVENÇÃO PODEM SER USADOS PARA TRATAR DOENÇAS E/OU CONDIÇÕES NAS QUAIS A REGULAÇÃO EM BAIXA DO MC5R É BENÉFICA. TAIS DOENÇAS E/OU CONDIÇÕES INCLUEM, MAS SEM CONSTITUIR LIMITAÇÃO, ACNE, SEBORREIA, DERMATITE SEBORREICA, CANCRO E DOENÇAS INFLAMATÓRIAS.

RESUMO

**"ANTAGONISTAS 3-AMINOALQUIL-1,4-DIAZEPAN-2-ONA DO RECETOR 5  
DA MELANOCORTINA"**



A presente invenção proporciona compostos de Fórmula (I) que são úteis para a modulação da atividade biológica do recetor 5 da melanocortina (MC5R). Os compostos desta invenção podem ser usados para tratar doenças e/ou condições nas quais a regulação em baixa do MC5R é benéfica. Tais doenças e/ou condições incluem, mas sem constituir limitação, acne, seborreia, dermatite seborreica, cancro e doenças inflamatórias.

## DESCRIÇÃO

### "ANTAGONISTAS 3-AMINOALQUIL-1,4-DIAZEPAN-2-ONA DO RECETOR 5 DA MELANOCORTINA"

#### CAMPO DA INVENÇÃO

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

#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O recetor 5 da melanocortina (MC5R) é um recetor acoplado à proteína G (GPCR) pertencente à família de recetores da melanocortina. Existem até à data cinco recetores de melanocortina que foram isolados e clonados: MC1R, MC2R, MC3R, MC4R e MC5R. Os recetores de melanocortina participam numa variedade de funções fisiológicas, proporcionando numerosas oportunidades para a intervenção terapêutica em processos fisiológicos através de alteração (isto é, um aumento ou diminuição estatisticamente significativo) ou modulação (por exemplo, a sobrerregulação ou subregulação) da atividade de sinalização do recetor de melanocortina.

Têm sido publicadas revisões dos recetores de melanocortina e do seu potencial como alvos para terapia (Wikberg, 2001; Bohm, 2006). Os membros da família de recetores de melanocortina são regulados por agonistas de péptidos naturais tais como ACTH e as hormonas estimulantes de melanócito ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -MSH), derivados de pró-opiomelanocortina (POMC) e por os antagonistas de péptidos tais como a proteína de sinalização agouti (ASP) e péptido relacionado com agouti (AGRP). O MC1R é largamente expresso e está associado com a pigmentação em melanócitos e com respostas inflamatórias em muitas células envolvidas no sistema imunitário. O MC2R difere dos outros recetores de melanocortina por ligar apenas ACTH mas não ligandos de MSH. Ele é altamente expresso na glândula adrenal e controla a síntese de corticosteroides. O MC3R é encontrado no cérebro, mas também em outras partes do corpo, e parece desempenhar um papel na regulação da homeostase da energia, e possivelmente disfunção sexual. O MC4R é encontrado quase exclusivamente no cérebro, com alguns relatos da sua presença noutros lugares. Ele tem sido fortemente associado com o controlo da alimentação, e também implicado com o desejo sexual. O MC5R está largamente expresso em tecidos periféricos, particularmente nas glândulas exócrinas, com algum do recetor também expresso no cérebro. Dada a amplitude da atividade associada com os recetores de melanocortina, é desejável, quando se pretende atingir um desses recetores, fazê-lo seletivamente a fim de evitar os efeitos secundários associados com o antagonismo ou agonismo de outro recetor nesta família.



O MC5R tem sido clonado e expresso a partir de múltiplas espécies, incluindo seres humanos em 1993 (embora chamado MC<sub>2</sub> neste documento) (Chhajlani, 1993), ratos em 1994 (Griffon, 1994), ratinhos em 1994 (Gantz, 1994; Labbé, 1994) e em 1995 (Fathi, 1995), caninos (Houseknecht, 2003), macacos rhesus (Huang, 2000), ovelhas (Barrett, 1994), peixe-zebra (Ringholm, 2002), peixe-dourado (Cerdá-Reverter, 2003), cação-bicudo (Klovins, 2004), truta arco-íris (Haitina, 2004) e galinha (Ling, 2004), com o gene MC5R também identificado no porco (Kim, 2000). As patentes que cobrem a sequência MC5R em humanos (Wikberg, 2002), ratinhos (Yamada, 1997), macaco rhesus (Fong, 2003) e cães (Houseknecht, 2003) foram publicadas.

WO 2003/013571 A1 revela um recetor de melanocortina específico para compostos miméticos de péptidos que têm uma variedade de estruturas e que incluem derivados de diazepam-2-ona, os quais não são substituídos na posição 5 da porção diazepam-2-ona.

US 2003/232807 revela compostos heteroaromáticos que podem atuar como agonistas do recetor de melanocortina. Especificamente, o documento revela compostos que são derivados de piperazina e homopiperazina e ensina que os compostos revelados atuam como agonistas do recetor de melanocortina.

WO 2003/068738 A1 também revela compostos

heteroaromáticos que têm atividade contra recetores de melanocortina. Especificamente, este documento revela derivados de pirrole que são indicados como sendo agonistas e antagonistas de recetores de melanocortina.

O documento WO 2008/017852 A1 revela que derivados de piperazina podem agir como agonistas de recetor de melanocortina.

O MC5R tem sido implicado na regulação da secreção de sebo por numerosos estudos, como resumido em 2006 (Zhang, 2006). Ratinhos sem MC5R reduziram a produção de sebo, conforme evidenciado por uma marcada capacidade de largar água a partir da sua pele, e uma quantidade reduzida de sebo isolada a partir dos seus pelos. Significativamente, estes ratinhos eram geralmente saudáveis, sem anormalidades facilmente visíveis (aparência, comportamento, crescimento, massa muscular, massa adiposa, reprodução, níveis de corticosterona, glucose e insulina basal e induzida por stresse) (Chen, 1997). Outros estudos identificaram reduções em feromonas, causando alterações em comportamentos agressivos entre ratinhos (Caldwell, 2002; Morgan, 2004a; Morgan, 2004b; Morgan, 2006). Os ratinhos nos quais os ligandos nativos de péptido derivado de POMC de MC5R foram submetidos a nocaute mostram um fenótipo semelhante (Yaswen, 1999). Os ratos injetados com  $\alpha$ -MSH tinham taxas de produção de sebo aumentadas de 30-37%, enquanto a remoção do lóbulo neurointermédio (a fonte de MSH) causou uma diminuição de 35% na secreção de sebo, que foi restaurada

após a administração de  $\alpha$ -MSH (Thody, 1973). Um efeito sinérgico entre  $\alpha$ -MSH e testosterona foi observada em ratos, com a testosterona aumentando os volumes das glândulas e células sebáceas (presumivelmente via proliferação aumentada),  $\alpha$ -MSH aumentando a lipogénese dérmica, e a combinação aumentando a secreção de sebo (Thody, 1975a; Thody, 1975b).

A um nível celular os sebócitos humanos têm mostrado expressar MC5R, via detecção de transcritos de MC5R em glândulas sebáceas microdissecadas (Thiboutot, 2000), detecção de MC5R em glândulas sebáceas faciais humanas por imunocoloração (Hatta, 2001), detecção de MC5R mRNA e MC5R em glândulas sebáceas humanas, sebócitos humanos cultivados e células prepuciais de ratos (Thiboutot, 2000) e detecção de MC5R na forma de partículas puntiformes no interior de glândulas sebáceas por coloração com anticorpos policlonais, visto em sebócitos diferenciados, mas não indiferenciados (Zhang, 2006). MC5R mRNA também foi detetado em glândulas sebáceas da pele de ratinhos de tipo selvagem, mas não em cortes de pele dos ratinhos sujeitos a nocaute MC5R (Chen, 1997). O tratamento de sebócitos humanos com toxina da cólera (ChT), extrato de pituitária bovina (BPE),  $\alpha$ -MSH ou NDP-MSH aumenta a formação de gotículas de lípidos, a síntese de esqualeno e a expressão de MC5R (Zhang, 2003; Zhang, 2006). Ainda que ambos MC1R e MC5R tenham sido detetados em células sebáceas, o tratamento de culturas celulares de sebócitos humanos primários com NDP-MSH ou BPE causou um aumento substancial na expressão de MC5R humano em comparação com as condições

isentas de soro, correlacionando-se com a diferenciação de sebócito. As linhagens celulares sebáceas imortalizadas (SZ-95, TSS-1 e SEB-1) também mostram a expressão de MC5R (Jeong, 2007; Smith, 2007a; Phan, 2007). Estes estudos sugerem que os antagonistas de MC5R poderiam ser úteis na redução da secreção de sebo em mamíferos e, consequentemente, no tratamento de condições associadas com o excesso de secreção de sebo.

Uma família de derivados de 1,2,4-tiadiazole com atividade antagonista de MC5R (138-320 nM) foi encontrada a reduzir a formação de sebo, não só em culturas de células sebáceas humanas mas também quando aplicada topicamente a pele humana enxertada em ratos imunodeficientes (Eisinger, 2003a-d; 2006a,b).

A secreção excessiva de sebo, ou seborreia, é uma aflição comum. As glândulas sebáceas ocorrem na maior parte do corpo, com densas concentrações de grandes glândulas na face, couro cabeludo e tronco superior (Simpson e Cunliffe, p 43.1). A secreção sebácea é dependente, em parte, de hormonas androgénicas, possivelmente parcialmente mediada pelo processamento por 5 $\alpha$ -redutase da testosterona a 5 $\alpha$ -DHT (di-hidrotestosterona). O sebo é constituído por uma mistura específica de espécies de lípidos. Nos humanos isto consiste de aproximadamente 58% de glicéridos, 26% de ésteres de cera, 12% de esqualeno e 4% de colesterol/-ésteres de colesterol (Simpson e Cunliffe, p 43.5). A presença de esqualeno é quase exclusivamente característica

do sebo humano. A função do sebo não está bem definida, mas acredita-se ter propriedades fungistáticas, e desempenhar um papel na perda de humidade a partir da epiderme e de repelência de água da epiderme (Simpson e Cunliffe, p 43.6; Danby, 2005; Porter, 2001; Shuster, 1976; Kligman, 1963).

A secreção excessiva de sebo tem sido associada com o desenvolvimento da acne vulgar. A acne vulgar é uma doença comum que afeta por estimativa 80% da população mundial em algum momento das suas vidas. Uma pessoa está mais propensa a desenvolver acne do que qualquer outra doença, ainda que a gravidade varie grandemente (Simpson e Cunliffe, p 43.16). Os picos de acne na prevalência e gravidade em adolescentes com 14-19 anos de idade, com aproximadamente 35-40% de afetados, mas num número significativo de pacientes (7-24%) persiste para além dos 25 anos de idade (Simpson e Cunliffe, p 43.15). Dos pacientes tratados à acne, um estudo encontrou que 80% ainda tinham sintomas aos 30-40 anos de idade (Simpson e Cunliffe, p 43.16). Embora a acne não seja uma doença fatal ela pode ter um grave impacto sobre a qualidade de vida do paciente (Follador, 2006), com um estudo de pacientes com acne grave a mostrar impacto semelhante ao de condições médicas crónicas mais graves, tais como asma, epilepsia, diabetes, dor lombar ou artrite (Mallon, 1999).

Quatro fatores principais são acreditados como estando envolvidos na patogénese da acne: (i) aumento da produção de sebo (seborreia), (ii) hipercornificação/-

bloqueio do ducto pilossebáceo (comodogénese), (iii) a infecção do ducto com *P. acnes*, e (iv) inflamação do ducto pilossebáceo (Simpson e Cunliffe, p 43.15; Williams, 2006). Uma série de estudos têm demonstrado uma clara ligação entre o aumento da produção de sebo, e a presença e gravidade da acne (Simpson e Cunliffe, p 43.17; Youn, 2005; Piérard, 1987; Harris, 1983; Cotterill, 1981; Thody, 1975c; Pochi, 1964). Um estudo de 2007 encontrou uma correlação entre a excreção de sebo e o desenvolvimento de acne em crianças pré-adolescentes (Mourelatos, 2007). O sebo é o principal nutriente de *P. acnes*, e por conseguinte a redução de sebo irá reduzir a subsequente infecção bacteriana e resposta inflamatória.

As hormonas sexuais androgénicas parecem desempenhar um papel no desenvolvimento da acne, com fortes correlações com a produção de sebo (Makrantonaki, 2007). Duas pílulas contraceptivas orais estão aprovadas pela FDA para o tratamento da acne vulgar (Harper, 2005), e estes compostos parecem agir pela redução da formação de sebo mediada por androgénio. Dieta (Cordain, 2005; Smith, 2007b), stresse (Zouboulis, 2004) e fatores genéticos (Goulden, 1999; Bataille, 2006) também podem desempenhar um papel na acne, de novo potencialmente via aumento da produção de sebo.

Os tratamentos correntes para a acne vulgar focam-se predominantemente no tratamento da infecção e fases inflamatórias da doença, com um grande número de diferentes

formulações de antibióticos tópicos (por exemplo, peróxido de benzoílo, tetraciclina, eritromicina, clindamicina) e retinoides (ácido retinoico, por exemplo, isotretinoína, adapaleno, tazaroteno) em utilização, quer isoladamente quer em combinação; alguns destes também possuem ação anti-inflamatória (Simpson e Cunliffe, p 43.36-43.38). Muitos destes tratamentos são de eficácia limitada, particularmente para casos graves de acne. Um problema crescente é o desenvolvimento de estirpes resistentes aos antibióticos de *P. acnes* (Simpson e Cunliffe, p 43.37, 43.46; Williams, 2006). Não só os retinoides tópicos mas também o peróxido de benzoílo causam irritação da pele, e os retinoides podem causar fotossensibilidade (Williams, 2006). As terapias orais incluem isotretinoína, antibióticos, hormonas e esteroides. Nas fêmeas, os antiandrogénios foram mostrados a reduzir a produção de sebo (em aproximadamente 40-80%, embora sem grupo de controlo de placebo) e a melhorar a acne (Simpson e Cunliffe, p 43.44; Burke, 1984; Goodfellow, 1984). As terapias à base de laser e UV estão a ganhar aceitação, e acredita-se que atuam por meio do aquecimento da glândula sebácea seguido por redução na formação de sebo; com reduções não só na formação de sebo mas também nas lesões de acne medidas (Jih, 2006; Bhardwaj, 2005). Das muitas terapias disponíveis para a acne, apenas a isotretinoína oral e as terapias hormonais atuam por regulação da glândula sebácea para reduzir a secreção de sebo (Clarke, 2007).

O tratamento da acne mais eficaz, isotretinoína

oral (ácido 13-cis-retinoico, Roaccutane, Accutane) foi introduzido em 1983 e continua ainda a ser a terapia antiacne mais eficaz clinicamente. É o único tratamento conhecido com forte atividade sebussupressiva, reduzindo a excreção de sebo até 90% após 8-12 semanas de terapia (60-70% em 2 semanas) (Simpson e Cunliffe, p 43.47; Jones, 1983; Goldstein, 1982; King, 1982). Os retinoides tópicos, pelo contrário, não têm efeito sobre a produção de sebo. A isotretinoína oral é também anti-inflamatória, reduz a comedogénese, e reduz a infecção por *P. acnes*. O mecanismo de ação ainda não está claro e os metabolitos da isotretinoína parecem desempenhar um papel significativo. A isotretinoína induz a apoptose e paragem do ciclo celular em cultura de células sebócitos SEB-1 imortalizadas humanas (Nelson 2006). Infelizmente, a isotretinoína oral apresenta efeitos secundários graves; mais significativamente, é um agente teratogénico e requer um programa de registo para utilização nos EUA. A FDA emitiu um alerta contra a compra em linha da isotretinoína. A análise de sangue em jejum para lipídios e função hepática também é recomendada durante o tratamento (Williams, 2006). A isotretinoína tem sido implicada (embora não substancialmente) com efeitos psicológicos adversos, incluindo suicídio e depressão (Marqueling, 2005).

Outras formas de acne, tais como acne conglobada ou acne fulminante, também podem responder a um agente de redução de sebo. A seborreia, ou produção excessiva de óleo da pele, é frequentemente associada com a acne severa. A



dermatite seborreica (DS) é uma doença de pele associada a áreas ricas em sebo do couro cabeludo, face e tronco com pele vermelha escamosa, flocosa, pruriente afetando 3-5% da população; a caspa representa uma forma leve desta dermatite afetando 15-20% da população. A seborreia e a DS são mais comuns em pacientes com doença de Parkinson ou perturbações do humor (paralisia facial, lesão supra-orbital, poliomielite, siringomielia, tetraplegia, lesão unilateral do gânglio de Gasser e aqueles com VIH/SIDA) (Plewig, 1999). Estudos têm mostrado que a dermatite seborreica está também associada a pancreatite alcoólica crónica, vírus da hepatite C e vários cancros. Também é comum em pacientes com doenças genéticas, tais como síndrome de Down, doença de Hailey-Hailey e síndrome cardio-facio-cutânea (Gupta, 2004). Os antagonistas de MC5R podem ser úteis para o tratamento destas indicações.

Ainda que raro, foi descrita uma variedade de tumores que envolvem as glândulas sebáceas ou células sebáceas (por exemplo, Ide, 1999; Mariappan, 2004; Kruse, 2003). A síndrome de Muir-Torre consiste em adenoma da glândula sebácea, associado com um adenocarcinoma interno (normalmente do cólon, da mama, dos ovários ou da próstata). A prevenção da diferenciação das células sebáceas pode proporcionar um tratamento eficaz para a paragem do crescimento do tumor. A isotretinoína oral tem sido utilizada para esta finalidade (Graefe, 2000). A hiperplasia sebácea é uma hiperplasia benigna das glândulas sebáceas, dando origem a pequenas pápulas amareladas na

superfície da pele, geralmente na face. A doença está associada com a excessiva proliferação de sebócitos não diferenciados, mas não formação excessiva de sebo. As glândulas sebáceas ectópicas (manchas de Fordyce) são pápulas amarelas semelhantes encontradas na boca ou na haste peniana. Ambas respondem à isotretinoína oral. Um composto que reduziu a proliferação de sebócitos poderia ser um tratamento eficaz.

$\alpha$ -MSH mostra efeitos imunossupressores em seres humanos, suprimindo uma variedade de respostas inflamatórias, e o MC5R tem sido implicado nestas atividades de imunomodulação. MC5R mRNA foi encontrado a ser expresso em níveis elevados em células CD4<sup>+</sup> T ajudantes (Th) e em níveis moderados noutros leucócitos do sangue periférico humano (Andersen, 2005). Em ratinhos, o MC5R foi detetado nos órgãos linfóides (Labbé, 1994), e o MC5R foi encontrado na superfície de células pró-B-linfócitos de rato em que parece mediar a ativação de  $\alpha$ -MSH da via de sinalização JAK2, aumentando a proliferação celular (Buggy, 1998). A indução de células T reguladoras CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> por  $\alpha$ -MSH também parece ser através do MC5R (Taylor, 2001).

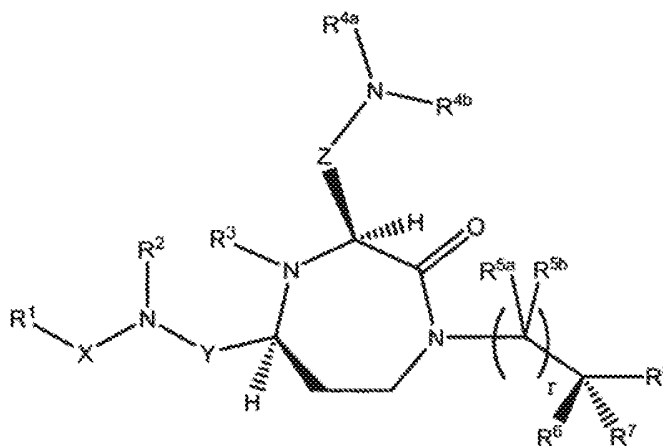
Pelas razões acima descritas, seria desejável proporcionar antagonistas do MC5R que poderiam ser utilizados em várias áreas terapêuticas. A regulação terapêutica de transdução do sinal biológico inclui a modulação de eventos celulares mediados por MC5R incluindo, entre outros, a inibição ou potenciação de interações entre

moléculas de ligação e ativação ou desativação de MC5R, ou de outros agentes que regulam as atividades do MC5R. Uma capacidade aumentada de forma a regular o MC5R pode facilitar o desenvolvimento de métodos para a modulação da secreção de sebo ou outros processos biológicos, e para o tratamento de condições associadas com tais vias, tais como acne, conforme acima descrito.

Os presentes requerentes identificaram agora uma família de 1,4-diazepan-2-onas que exibem atividade antagonista do MC5R que deveria ser útil no tratamento de condições relacionadas com MC5R.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona compostos de fórmula (I):



Fórmula (I)

em que:

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

X é selecionado a partir do grupo constituído por

$-C(=O)-$ ,  $-OC(=O)-$ ,  $-NHC(=O)-$ ,  $-(CR^{11}R^{12})_s$  e  $-S(=O)_2-$ ;

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

$R^1$  é selecionado a partir do grupo constituído por H, alquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, alcenilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, alcinilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, heteroalquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  facultativamente substituído, heterocicloalquilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído e heteroarilo  $C_1-C_{18}$  facultativamente substituído;

$R^2$  e  $R^3$  são cada um independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, alquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, alcenilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, alcinilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, heteroalquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  facultativamente substituído, heterocicloalquilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído e heteroarilo  $C_1-C_{18}$  facultativamente substituído;

$R^{4a}$  é selecionado a partir do grupo constituído por H, alquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, alcenilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, alcinilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, heteroalquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  facultativamente substituído, heterocicloalquilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído, heteroarilo  $C_1-C_{18}$  facultativamente substituído,  $C(=O)R^{15}$ ,  $C(=O)NR^{15}R^{16}$ ,  $C(=O)OR^{15}$ ,  $SO_2R^{15}$ ,  $C(=O)H$ ,  $-C(=NR^{15})-NR^{16}R^{17}$  e  $OR^{15}$ ,

$R^{4b}$  é selecionado a partir do grupo constituído por H, alquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, alcenilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, alcinilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, heteroalquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  facultativamente substituído, heterocicloalquilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído, heteroarilo  $C_1-C_{18}$  facultativamente substituído,  $C(=O)R^{15}$ ,  $C(=O)NR^{15}R^{16}$ ,  $C(=O)OR^{15}$  ou

$R^{4a}$  e  $R^{4b}$  quando tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam uma porção heterocíclica facultativamente substituída, ou

um de  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  quando tomado em conjunto com qualquer de  $R^{13}$  ou  $R^{14}$  forma um grupo heterocíclico facultativamente substituído;

cada  $R^{5a}$  e  $R^{5b}$  são independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, halogéneo, alquilo  $C_1-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_1-C_{12}$  e haloalquilo  $C_1-C_{12}$ , ou

um ou mais de  $R^{5a}$  e  $R^{5b}$  quando tomados em conjunto com um ou mais de  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  e os átomos aos quais eles estão ligados formam uma porção selecionada de entre o grupo constituído por cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  facultativamente substituído, heterocicloalquilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído e heteroarilo  $C_1-C_{18}$  facultativamente substituído;

$R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  são cada um independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, halogéneo, hidroxil, alquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, alcenilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, alcinilo  $C_2-C_{12}$  facul-

tativamente substituído, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, heteroalcenilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> facultativamente substituído, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> facultativamente substituído, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> facultativamente substituído, amino facultativamente substituído, carboxi facultativamente substituído, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> e tio facultativamente substituído, ou

(a) quando tomado em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados dois ou mais de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> formam uma porção selecionada a partir do grupo constituído por alcenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> facultativamente substituído e heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> facultativamente substituído, ou

(b) um ou mais de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> quando tomados em conjunto com um ou mais de R<sup>5a</sup> e R<sup>5b</sup> e os átomos aos quais eles estão ligados formam uma porção selecionada a partir do grupo constituído por um cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> facultativamente substituído e heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> facultativamente substituído;

cada R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo constituído por H e alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído;

cada R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo constituído por H, e alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído;

cada  $R^{13}$  e  $R^{14}$  é independentemente selecionado a partir do grupo constituído por H, halogéneo, OH, alquilo  $C_1-C_{12}$ , arilo  $C_6-C_{18}$ , haloalquilo  $C_1-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_1-C_{12}$ , alquiloxi  $C_1-C_{12}$  e haloalquiloxi  $C_1-C_{12}$  ou

quando tomados em conjunto com o carbono ao qual eles estão ligados  $R^{13}$  e  $R^{14}$  formam um grupo cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  facultativamente substituído ou heterocicloalquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, ou

um de  $R^{13}$  e  $R^{14}$  quando tomado em conjunto com um de  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  forma um grupo heterocíclico facultativamente substituído;

cada  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  e  $R^{17}$  é independentemente selecionado a partir do grupo constituído por H, alquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, heteroalquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  facultativamente substituído, arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído e heteroarilo  $C_1-C_{18}$  facultativamente substituído, ou

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

n é um inteiro selecionado a partir do grupo constituído por 1, 2, 3 e 4;

q é um inteiro selecionado a partir do grupo constituído por 0, 1, 2, 3, 4 e 5;

r é um inteiro selecionado a partir do grupo constituído por 1, 2, 3 e 4;

s é um inteiro selecionado a partir do grupo constituído por 1, 2, 3 e 4;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

A invenção também diz respeito a composições farmacêuticas que incluem um composto da invenção com um agente de suporte, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Nesta especificação são usados numerosos termos, os quais são bem conhecidos de um perito na técnica. Todavia, para clarificação, serão definidos numerosos termos.

Conforme aqui usado, o termo "não substituído" significa que não existe substituinte ou que os únicos substituintes são hidrogénio.

O termo "facultativamente substituído" conforme usado ao longo de toda a especificação indica que o grupo pode ou não estar ainda substituído ou condensado (de maneira a formar um sistema policíclico condensado), com um ou mais grupos substituintes não de hidrogénio. Em certos modos de realização os grupos substituintes são um ou mais grupos independentemente selecionados a partir do grupo constituído por halogénio, =O, =S, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroa-



rilalquilo, arilalquilo, cicloalquilalcenilo, heterocicloalquilalcenilo, arilalcenilo, heteroarilalcenilo, cicloalquil-heteroalquilo, heterocicloalquil-heteroalquilo, aril-heteroalquilo, heteroaril-heteroalquilo, hidroxilalquilo, alquiloxi, alquiloaxialquilo, alquiloxicicloalquilo, alquiloxi-heterocicloalquilo, alquiloxiarilo, alquiloxi-heteroarilo, alquiloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, fenoxi, benziloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, sulfonilo, alquilsufonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, sulfinilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, aminossulfinilaminoalquilo,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $C(=O)NR^aR^b$ ,  $C(=NOH)R^a$ ,  $C(=NR^a)NR^bR^c$ ,  $NR^aR^b$ ,  $NR^aC(=O)R^b$ ,  $NR^aC(=O)OR^b$ ,  $NR^aC(=O)NR^bR^c$ ,  $NR^aC(=NR^b)NR^cR^d$ ,  $NR^aSO_2R^b$ ,  $-SR^a$ ,  $SO_2NR^aR^b$ ,  $-OR^a$ ,  $OC(=O)NR^aR^b$ ,  $OC(=O)R^a$  e acilo,

em que  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  e  $R^d$  são cada um independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, alquilo  $C_1-C_{12}$ , haloalquilo  $C_1-C_{12}$ , alcenilo  $C_2-C_{12}$ , alcinilo  $C_2-C_{12}$ , heteroalquilo  $C_1-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalcenilo  $C_3-C_{12}$ , heterocicloalquilo  $C_1-C_{12}$ , heterocicloalcenilo  $C_1-C_{12}$ , arilo  $C_6-C_{18}$ , heteroarilo  $C_1-C_{18}$  e acilo, ou quaisquer dois ou mais de  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  e  $R^d$ , quando tomado em conjunto com os átomos ao qual eles estão ligados, formam um sistema em anel heterocíclico com 3 a 12 átomos em anel.

Num modo de realização cada substituinte facultativo é independentemente selecionado a partir do grupo

Exemplos de substituintes facultativos particularmente adequados incluem F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> e CN.

Nas definições de numerosos substituintes abaixo é estabelcido que "o grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte". Isto tem a intenção de significar que a utilização do termo pretende abranger a situação onde o grupo é um ligante entre entre duas outras porções da molécula bem como onde é uma porção terminal. Usando o termo alquilo como um exemplo, algumas publicações deverão usar o termo "alquileno" para um grupo que faz ponte e por isso nessas outras publicações existe uma distinção entre os termos "alquilo" (grupo terminal) e "alquileno" (grupo que faz ponte). No presente pedido não é feita tal distinção e a maior parte dos grupos pode ser quer um grupo que faz ponte quer um grupo terminal.

Vários termos são antecedidos ou sucedidos pelo modificador indicando o número de átomos de carbono presentes na porção. Por exemplo, o modificador "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" a seguir ao termo "alquilo" indica que a porção alquilo tem desde 1 até 6 átomos de carbono. Além disso, o modificador "C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>" a seguir ao termo "heteroarilo" indica que o anel heteroaromático pode ter desde 1 até 18 átomos de carbono como parte do número total de átomos in the sistema em anel.

"Acilo" significa um grupo R-C(=O)- no qual o grupo R pode ser um grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo conforme aqui definido. Exemplos de acilo incluem acetilo e benzoílo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do carbono de carbonilo.

"Acilamino" significa um grupo R-C(=O)-NH- no qual o grupo R pode ser um grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo conforme aqui definido. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do átomo de azoto.

"Alcenilo" como um grupo ou parte dum grupo indica an grupo hidrocarboneto alifático contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e que pode ser

linear ou ramificado tendo preferivelmente 2-14 átomos de carbono, mais preferivelmente 2-12 átomos de carbono, ainda mais preferivelmente 2-6 átomos de carbono, na cadeia normal. O grupo pode conter a pluralidade de ligação duplas na cadeia normal e a orientação relativa a cada uma é independentemente *E* ou *Z*. Exemplos de grupos alcenilo incluem, mas sem constituir limitação, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo e nonenilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte.

"Alceniloxi" diz respeito a um grupo alcenil-O- no qual alcenilo é conforme aqui definido. Os grupos alceniloxi preferidos são grupos alceniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do átomo de oxigénio.

"Alquilo" como um grupo ou parte dum grupo diz respeito a um grupo hidrocarboneto alifático linear ou ramificado, preferivelmente um alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>, mais preferivelmente um alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, ainda mais preferivelmente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> a menos que indicado de maneira diferente. Exemplos de substituintes alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineares e ramificados adequados incluem metilo, etilo, *n*-propilo, 2-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, hexilo e semelhantes. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte.

"Alquilamino" inclui não só monoalquilamino mas

também dialquilamino, a menos que especificado. "Mono-alkuilamino" significa um grupo alquil-NH-, no qual alquilo é conforme aqui definido. "Dialquilamino" significa um grupo (alquil)<sub>2</sub>N-, no qual cada alquilo pode ser o mesmo ou diferente e são cada um conforme aqui definido para alquilo. O grupo alquilo é preferivelmente um grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do átomo de azoto.

"Alquilaminocarbonilo" diz respeito a um grupo da fórmula (alquil)<sub>x</sub>(H)<sub>y</sub>NC(=O)- no qual x é 1 ou 2, e a soma de x+y =2. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do carbono de carbonilo.

"Alquiloxi" diz respeito a um grupo alquil-O- no qual alquilo é conforme aqui definido. Preferivelmente o alquiloxi é um alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Os exemplos incluem, mas sem constituir limitação, metoxi e etoxi. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte.

"Alquiloxialquilo" diz respeito a um grupo alquiloxi-alquil- no qual os radicais alquiloxi e alquilo são conforme aqui definidos. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do grupo alquilo.

"Alquiloxiarilo" diz respeito a um grupo alquiloxi-aril- no qual as porções alquiloxi e arilo são conforme aqui definidas. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através de um grupo arilo.

"Alquiloxicarbonilo" diz respeito a um grupo alquil-OC(=O)-, em que alquilo é conforme aqui definido. O grupo alquilo é preferivelmente um grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Os exemplos incluem, mas sem constituir limitação, metoxicarbonilo e etoxicarbonilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do carbono do carbonilo.

"Alquiloxicicloalquilo" diz respeito a um grupo alquiloxi-cicloalquil-, em que as porções alquiloxi e cicloalquilo são conforme aqui definidas. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através de um grupo cicloalquilo.

"Alquiloxi-heteroarilo" diz respeito a um grupo alquiloxi-heteroaril-, no qual as porções alquiloxi e heteroarilo são conforme aqui definidas. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através de um grupo heteroarilo.

"Alquiloxi-heterocicloalquilo" diz respeito a um grupo alquiloxi-heterocicloalquil- no qual as porções alquiloxi e heterocicloalquilo são conforme aqui definidas. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através de um grupo heterocicloalquilo.

"Alquilsulfinilo" significa um grupo alquil-S-(=O)- em que alquilo é conforme aqui definido. O grupo alquilo é preferivelmente um grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Os grupos alquilsulfinilo exemplares incluem, mas sem constituir limitação, metilsulfinilo e etilsulfinilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do átomo de enxofre.

"Alquilsulfonilo" diz respeito a um grupo alquil-S(=O)<sub>2</sub>- no qual alquilo é conforme acima definido. O grupo alquilo é preferivelmente um grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Os exemplos incluem, mas sem constituir limitação, metilsulfonilo e etilsulfonilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do átomo de enxofre.

"Alcinilo", como um grupo ou parte de um grupo significa um grupo hidrocarboneto alifático contendo uma ligação tripla carbono-carbono e que pode ser linear ou

ramificada tendo preferivelmente 2-14 átomos de carbono, mais preferivelmente 2-12 átomos de carbono, mais preferivelmente 2-6 átomos de carbono na cadeia normal. As estruturas exemplares incluem, mas sem constituir limitação, etinilo e propinilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte.

"Alciniloxi" diz respeito a um grupo alcinil-O- no qual alcinilo é conforme aqui definido. Grupos alciniloxi preferidos são grupos alciniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do átomo de oxigénio.

"Aminoalquilo" significa um grupo NH<sub>2</sub>-alquil- no qual o grupo alquilo é conforme aqui definido. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através de um grupo alquilo.

"Aminossulfonilo" significa um grupo NH<sub>2</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do átomo de enxofre.

"Arilo" como um grupo ou parte de um grupo significa (i) carbociclo aromático monocíclico ou policíclico fundido (estrutura em anel possuindo átomos em anel, que são todos de carbono) tendo preferivelmente desde



5 até 12 átomos por anel. Exemplos de grupos arilo incluem fenilo, naftilo e semelhantes; (ii) uma porção carbocíclica aromática bicíclica parcialmente saturada facultativamente substituída na qual um grupo fenilo e um cicloalquilo  $C_5-C_7$  ou cicloalcenilo  $C_5-C_7$  estão fundidos em conjunto para formarem uma estrutura cíclica, tal como tetra-hidro-naftilo, indenilo ou indanilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Tipicamente, um grupo arilo é um grupo arilo  $C_6-C_{18}$ .

"Arilalcenilo" significa um grupo aril-alcenilo em que o arilo e alcenilo são conforme aqui definidos. Grupos arilalcenilo exemplares incluem fenilalilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do grupo alcenilo.

"Arilalquilo" significa um grupo aril-alquil- em que as porções arilo e alquilo são conforme aqui definidas. Os grupos arilalquilo preferidos contêm uma porção alquilo  $C_1-C_5$ . Grupos arilalquilo exemplares incluem benzilo, fenetilo, 1-naftalenometilo e 2-naftalenometilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do grupo alquilo.

"Arilalquiloxi" significa um grupo aril-alquil-O- em que o alquilo e arilo são conforme aqui definidos. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte.

Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do átomo de oxigénio.

"Arilamino" inclui não só monoarilamino mas também diarilamino, a menos que especificado. Monoarilamino significa um grupo de fórmula arilNH-, em que arilo é conforme aqui definido. Diarilamino significa um grupo de fórmula (aril)<sub>2</sub>N- onde cada arilo pode ser o mesmo ou diferente e são cada um conforme aqui definidos para arilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do átomo de azoto.

"Aril-heteroalquilo" significa um grupo aril-heteroalquilo, em que as porções arilo e heteroalquilo são conforme aqui definidas. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através de um grupo heteroalquilo.

"Ariloxi" diz respeito a um grupo aril-O- em que o arilo é conforme aqui definido. Preferivelmente o ariloxi é um ariloxi C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>, mais preferivelmente um ariloxi C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do átomo de oxigénio.

"Arilsulfonilo" significa um grupo aril-S(=O)<sub>2</sub>-, no qual o grupo arilo é conforme aqui definido. O grupo

pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do átomo de enxofre.

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

"Grupo cíclico" diz respeito a um sistema em anel monocíclico, bicíclico ou policíclico parcialmente insaturado ou completamente insaturado. Exemplos de grupos cíclicos incluem cicloalquilo, cicloalcenilo e arilo.

"Cicloalcenilo" significa um sistema em anel monocíclico ou multicíclico não aromático contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e tendo preferivelmente 5-10 átomos de carbono por anel. Anéis cicloalcenilo monocíclicos exemplares incluem ciclopentenilo, ciclohexenilo ou ciclo-heptenilo. O grupo cicloalcenilo pode ser substituído por um ou mais grupos substituintes. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte.

"Cicloalquilo" diz respeito a um carbociclo monocíclico saturado ou condensado ou policíclico espiro, contendo preferivelmente desde 3 a 9 carbonos por anel, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e semelhantes, a menos que especificado de outra forma. Inclui sistemas monocíclicos tais como ciclopropilo e ciclohexilo, sistemas bicíclicos tais como decalina, e sistemas

policíclicos tais como o adamantano. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte.

"Cicloalquilalquilo" significa um grupo -cicloalquil-alquil- em que as porções cicloalquilo e alquilo são conforme aqui definidas. Os grupos monocicloalquilalquilo exemplares incluem ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclo-hexilmetilo e ciclo-heptilmetilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do grupo alquilo.

"Cicloalquilalcenilo" significa um grupo cicloalquil-alcenil- no qual as porções cicloalquilo e alcenilo são conforme aqui definidas. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do grupo alcenilo.

"Cicloalquil-heteroalquilo" significa um grupo cicloalquil-heteroalquil- no qual as porções cicloalquilo e radicais heteroalquilo são conforme aqui definidas. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do grupo heteroalquilo.

"Cicloalquiloxi" diz respeito a um grupo cicloalquil-O- em que cicloalquilo é conforme aqui definido. Preferivelmente, o cicloalquiloxi é um cicloalquiloxi C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>. Os exemplos incluem, mas sem constituir limitação, ciclopropanoxi e ciclobutanoxi. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através de um átomo de oxigénio.

"Cicloalceniloxi" diz respeito a um grupo cicloalcenil-O- em que o cicloalcenilo é conforme aqui definido. Preferivelmente, o cicloalceniloxi é um cicloalceniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do átomo de oxigénio.

"Haloalquilo" diz respeito a um grupo alquilo conforme aqui definido no qual um ou mais dos átomos de hidrogénio foi trocado por um átomo de halogéneo selecionado a partir do grupo constituído por flúor, cloro, bromo e iodo. Um grupo haloalquilo tipicamente tem a fórmula C<sub>n</sub>H<sub>(2n+1-m)</sub>X<sub>m</sub> em que cada X é independentemente selecionado a partir do grupo constituído por F, Cl, Br e I. Nos grupos deste tipo n é normalmente de 1 a 10, mais preferivelmente de 1 a 6, ainda mais preferivelmente de 1 a 3. m é tipicamente de 1 a 6, mais preferivelmente de 1 a 3. Exemplos de haloalquilo incluem fluorometilo, difluorometilo e trifluorometilo.

"Haloalcenilo" diz respeito a um grupo alcenilo, conforme aqui definido, no qual um ou mais dos átomos de hidrogénio foi substituído por um átomo de halogéneo

independentemente selecionado do grupo constituído por F, Cl, Br e I.

"Haloalcinilo" diz respeito a um grupo alcinilo, conforme aqui definido, em que um ou mais dos átomos de hidrogénio foi substituído por um átomo de halogéneo independentemente selecionado do grupo constituído por F, Cl, Br e I.

"Halogéneo" significa cloro, flúor, bromo ou iodo.

"Heteroalquilo" diz respeito a um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo preferivelmente de 2 a 14 átomos de carbono, mais preferivelmente de 2 até 10 carbonos na cadeia, em que um ou mais dos quais foi substituído por um heteroátomo selecionado a partir de S, O, P e N. Heteroalquilos exemplares incluem éteres alquílicos, alquilaminas secundárias e terciárias, amidas, sulfuretos de alquilo e semelhantes. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte.

"Heteroarilo" sozinho ou parte de um grupo diz respeito a grupos contendo um anel aromático (preferivelmente um anel aromático de 5 ou 6 membros) possuindo um ou mais heteroátomos como átomos em anel no anel aromático, com o restante dos átomos do anel a serem átomos de carbono. Os heteroátomos adequados incluem azoto, oxigénio e enxofre. Exemplos de heteroarilo incluem tiofeno,

benzotiofeno, benzofurano, benzimidazole, benzoxazole, benzotiazole, benzisotiazole, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isoindolizina, xantoleno, fenoxatina, pirrole, imidazole, pirazole, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tetrazole, indole, isoindole, 1H-indazole, purina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, cinolina, carbazole, fenantridina, acridina, fenazina, tiazole, isotiazole, fenotiazina, oxazole, iso-oxazole, furazano, fenoxazina, 2-, 3- ou 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5- ou 8-quinolilo, 1-, 3-, 4- ou 5-isoquinolinilo, 1-, 2- ou 3-indolilo, e 2- ou 3-tienilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte.

"Heteroarilalquilo" significa um grupo heteroaril-alquil- em que as porções heteroarilo e alquilo são conforme aqui definidas. Os grupos heteroarilalquilo preferidos contêm uma porção alquilo inferior. Os grupos heteroarilalquilo exemplares incluem piridilmetilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do grupo alquilo.

"Heteroarilalcenilo" significa um grupo heteroaril-alcenil- em que as porções heteroarilo e alcenilo são conforme aqui definidas. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do grupo alcenilo.

"Heteroaril-heteroalquilo" significa um grupo heteroaril-heteroalquil- no qual as porções heteroarilo e heteroalquilo são conforme aqui definidas. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do grupo heteroalquilo.

"Heteroariloxi" diz respeito a um grupo heteroaril-O- em que o heteroarilo é conforme aqui definido. Preferivelmente, o heteroariloxi é um heteroariloxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do átomo de oxigénio.

"Heterocíclico" diz respeito a um sistema em anel monocíclico, bicíclico ou policíclico saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado, contendo pelo menos um heteroátomo selecionado a partir do grupo constituído por azoto, enxofre e oxigénio como um átomo do anel. Exemplos de porções heterocíclicas incluem heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo e heteroarilo.

"Heterocicloalcenilo" diz respeito a um heterocicloalquilo conforme aqui definido, mas contendo pelo menos uma ligação dupla. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte.

"Heterocicloalquilo" diz respeito a um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico saturado contendo



pelo menos um heteroátomo selecionado de entre azoto, enxofre, oxigénio, preferivelmente desde 1 a 3 heteroátomos em pelo menos um anel. Cada anel é preferivelmente de 3 a 10 membros, mais preferivelmente de 4 a 7 membros. Exemplos de substituintes de heterocicloalquilo adequados incluem pirrolidilo, tetra-hidrofurilo, tetra-hidrotiofuranilo, piperidilo, piperazilo, tetra-hidropiraniilo, morfilino, 1,3-diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano e 1,4-oxatipano. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte.

"Heterocicloalquilalquilo" diz respeito a um grupo heterocicloalquil-alquil- em que as porções heterocicloalquilo e alquilo são conforme aqui definidas. Grupos heterocicloalquilalquilo exemplares incluem (2-tetra-hidrofuril)metilo, (2-tetra-hidrotiofuranil)metilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do grupo alquilo.

"Heterocicloalquilalcenilo" diz respeito a um grupo heterocicloalquil-alcenil- no qual as porções heterocicloalquilo e alcenilo são conforme aqui definidas. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do grupo alcenilo.

"Heterocicloalquil-heteroalquilo" significa um grupo heterocicloalquil-heteroalquil- em que as porções

heterocicloalquilo e heteroalquilo são conforme aqui definidas. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do grupo heteroalquilo.

"Heterocicloalquiloxi" diz respeito a um grupo heterocicloalquil-O- em que o heterocicloalquilo é conforme aqui definido. Preferivelmente, o heterocicloalquiloxi é um heterocicloalquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do átomo de oxigénio.

"Heterocicloalceniloxi" diz respeito a um grupo heterocicloalcenil-O- no qual heterocicloalcenilo é conforme aqui definido. Preferivelmente o heterocicloalceniloxi é um heterocicloalceniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através de um átomo de oxigénio.

"Hidroxialquilo" diz respeito a um grupo alquilo, conforme aqui definido, no qual um ou mais dos átomos de hidrogénio foi substituído por um grupo OH. Um grupo hidroxialquilo tipicamente tem a fórmula C<sub>n</sub>H<sub>(2n+1-x)</sub>(OH)<sub>x</sub>. Em grupos deste tipo n é tipicamente de 1 a 10, mais preferivelmente desde 1 a 6, ainda mais preferivelmente de 1 a 3. x é tipicamente 1 a 6, mais preferivelmente 1 a 3.

"Alquilo inferior" como grupo significa, a menos que especificado de outro modo, um grupo hidrocarboneto alifático que pode ser linear ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono na cadeia, mais preferivelmente de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo (*n*-propilo ou isopropilo) ou butilo (*n*-butilo, isobutilo ou butilo terciário). O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte.

"Sulfinilo" significa um grupo  $R-S(=O)-$  em que o grupo R pode ser um grupo OH, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo conforme aqui definido. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do átomo de enxofre.

"Sulfinilamino" significa um grupo  $R-S(=O)-NH-$  no qual o grupo R pode ser OH, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo conforme aqui definido. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal, ele está ligado ao resto da molécula através do átomo de azoto.

"Sulfonilo" significa um grupo  $R-S(=O)_2-$ , no qual o grupo R pode ser OH, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo ou heteroarilo conforme aqui definido. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do átomo de enxofre.

"Sulfonilamino" significa um grupo  $R-S(=O)_2-NH-$ . O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo que faz ponte. Se o grupo é um grupo terminal ele está ligado ao resto da molécula através do átomo de azoto.

Também são descritas formas isoméricas, incluindo diastereoisómeros, enantiómeros, tautómeros e isómeros geométricos em isómeros configuracionais "*E*" ou "*Z*" ou uma mistura de isómeros *E* e *Z*. Entende-se também que algumas formas isoméricas tais como diastereómeros, enantiómeros e isómeros geométricos podem ser separadas por métodos físicos e/ou químicos e pelos peritos na arte.

Alguns dos compostos de acordo com as formas de realização reveladas podem existir na forma de estereoisómeros isolados, racematos e/ou misturas de enantiómeros e/ou diastereómeros. Todos estes estereoisómeros individuais, racematos e suas misturas têm a pretensão de estar dentro do âmbito e alcance do assunto descrito e reivindicado.

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

Exemplos de isótopos adequados para inclu são nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogénio, tais como  $^2\text{H}$  e  $^3\text{H}$ , carbono, tais como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{14}\text{C}$ , cloro, tais como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, tal como  $^{18}\text{F}$ , iodo, tais como  $^{123}\text{I}$  e  $^{125}\text{I}$ , azoto, tais como  $^{13}\text{N}$  e  $^{15}\text{N}$ , oxigénio, tais como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  e  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tal como  $^{32}\text{P}$ , e enxofre, tal como  $^{35}\text{S}$ .

Certos compostos de fórmula (I) marcados isotopicamente, por exemplo, aqueles que incorporam um isótopo radioativo, são úteis em estudos de distribuição em tecido de fármaco e/ou substrato. Os isótopos radioativos trítio, ou seja,  $^3\text{H}$ , e carbono-14, ou seja,  $^{14}\text{C}$ , são particularmente úteis para esta finalidade, tendo em vista a sua facilidade de incorporação e meios rápidos de deteção.

A substituição com isótopos mais pesados tais como deutério, ou seja,  $^2\text{H}$ , pode produzir certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, o aumento da meia-vida *in vivo* ou necessidades de dosagem reduzidas, e por isso podem ser preferidas em algumas circunstâncias.

A substituição com isótopos que emitem positrões, tais como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  e  $^{13}\text{N}$ , pode ser útil em estudos de tomografia por emis são de positrões (PET) para o exame da ocupação do recetor de substrato.

Os compostos de fórmula (I) isotopicamente

marcados podem ser geralmente preparados por técnicas convencionais conhecidas dos peritos na técnica ou por processos análogos aos descritos nos Exemplos e Preparações aqui presentes usando reagentes isotopicamente marcados apropriados em vez do reagente não marcado anteriormente empregue.

Adicionalmente, a Fórmula (I) tem a intenção de cobrir, onde aplicável, formas solvatadas bem como não solvatadas dos compostos. Por conseguinte, cada fórmula inclui compostos que têm a estrutura indicada, incluindo formas hidratadas bem como não hidratadas.

O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" diz respeito a sais que retêm a atividade biológica desejada dos compostos acima identificados e incluem sais de adição de ácido e sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis. Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis adequados de compostos de Fórmula (I) podem ser preparados a partir de um ácido inorgânico ou a partir de um ácido orgânico. Exemplos de tais ácidos inorgânicos são os ácidos clorídrico, sulfúrico e fosfórico. Os ácidos orgânicos apropriados podem ser selecionados de entre as classes de ácidos orgânicos alifático, cicloalifático, aromático, heterocíclico carboxílico e sulfônico, exemplos dos quais são os ácidos fórmico, acético, propiônico, succínico, glicólico, glucônico, láctico, málico, tartárico, cítrico, fumárico, maleico, alquilsulfônico, arilsulfônico. Informação adicional sobre sais farmaceuticamente aceitá-

veis pode ser encontrada em Remington's Pharmaceutical Sciences, 19<sup>a</sup> Edição, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. No caso de agentes que são sólidos, é compreendido pelos peritos na técnica que os compostos, agentes e sais da invenção podem existir em diferentes formas cristalinas ou polimórficas, todas as quais se pretende que estejam dentro do âmbito e alcance da presente invenção e fórmulas especificadas.

"Pró-fármaco" significa um composto que sofre uma conver são a um composto de fórmula (I) no interior de um sistema biológico, usualmente por meios metabólicos (por exemplo, por hidrólise, redução ou oxidação). Por exemplo, um pró-fármaco éster de um composto de fórmula (I) contendo um grupo hidroxilo pode ser convertido por hidrólise *in vivo* à molécula prtoгенitora. Os ésteres adequados de compostos de fórmula (I) contendo um grupo hidroxilo são por exemplo acetatos, citratos, lactatos, tartaratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis- $\beta$ -hidroxinaftoatos, gestisates, isetionatos, di-*p*-toluoiltartaratos, metanosulfonatos, benzenossulfonatos, etanossulfonatos, *p*-toluenossulfonatos, ciclo-hexilsulfamatos e quinatos. Como outro exemplo, um pró-fármaco de éster de um composto de fórmula (I) contendo um grupo carboxi pode ser convertível por hidrólise *in vivo* à molécula progenitora. (Exemplos de pró-fármacos de ésteres são os descritos por F. J. Leinweber, *Drug Metab. Res.*, **18** (1987) 379). De modo semelhante, uma pró-fármaco de acilo de um composto de fórmula (I) contendo um grupo amino pode ser convertido por hidrólise *in vivo* à

molécula progenitora. (Muitos exemplos de pró-fármacos para estes e outros grupos funcionais, incluindo aminas, são descritos em *Prodrugs: Challenges and Rewards* (Partes 1 e 2), Ed. V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R.Oliyai, H. Maag e J Tilley, Springer, 2007).

Como com qualquer grupo de compostos estruturalmente relacionados que possuam uma utilidade particular, certas formas de realização das variáveis dos compostos de Fórmula (I), são particularmente úteis na sua aplicação de uso final.

Nos compostos da invenção, Y é um grupo da fórmula  $-(CR^9R^{10})_n-$ . Numa forma de realização da invenção, n é 1 e Y é  $-CR^9R^{10}-$ . Numa outra forma de realização da invenção, n é 2 e Y é  $-CR^9R^{10}CR^9R^{10}-$ .

Numa forma de realização dos compostos da invenção, cada  $R^9$  e  $R^{10}$  é independentemente selecionado a partir de H e  $CH_3$ . Numa forma de realização específica,  $R^9$  e  $R^{10}$  são ambos H. De acordo com isto, numa forma de realização da invenção, Y é  $-CH_2-$ . Numa outra forma de realização da invenção, Y é  $-CH_2CH_2-$ . Em ainda uma outra forma de realização da invenção Y é  $-C(CH_3)_2-$ .

Numa forma de realização dos compostos da invenção,  $R^2$  é H ou alquilo  $C_1-C_6$ . Numa forma de realização específica de  $R^2$  é H.

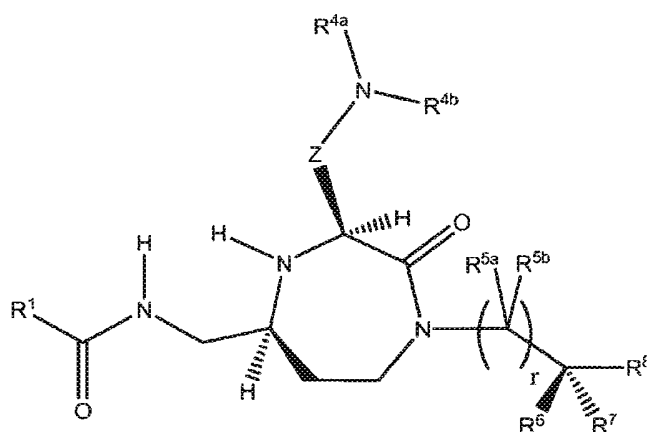
Numa forma de realização dos compostos da



presente invenção,  $R^3$  é H ou alquilo  $C_1-C_6$ . Numa forma de realização específica  $R^3$  é H.

Numa forma de realização dos compostos da invenção, X é seleccionado a partir do grupo constituído por  $-C(=O)-$  e  $-(CR^{11}R^{12})_s-$ . Numa forma de realização específica X é  $-C(=O)-$ . Numa forma de realização da invenção em que X é  $-(CR^{11}R^{12})_s-$ , s é 1. Numa outra forma de realização da invenção em que X é  $-(CR^{11}R^{12})_s-$ , s é 2. Numa forma de cada uma destas formas de realização,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são cada um independentemente seleccionados a partir do grupo constituído por H e alquilo  $C_1-C_6$ . Numa forma de realização específica, ambos  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são H, e s é 1, de tal modo que X é  $-CH_2-$ .

Numa forma de realização dos compostos da invenção Y é  $CH_2$ ,  $R^2$  é H,  $R^3$  é H, e X é  $-C(=O)-$ . Isto proporciona compostos de fórmula (II).



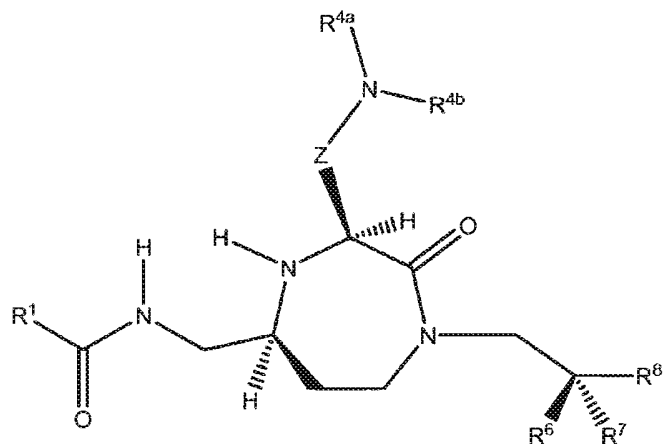
Fórmula (II)

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

Numa forma de realização dos compostos da invenção e em particular dos compostos de fórmula (I) e fórmula (II),  $r$  é seleccionado de entre o grupo constituído por 1, 2, 3, e 4. Numa forma de realização específica  $r$  é 1. Numa outra forma de realização específica  $r$  é 2. Numa ainda outra forma de realização específica  $r$  é 3. Numa ainda mesmo outra forma de realização específica  $r$  é 4.

Numa forma de realização dos compostos da invenção, e em particular os compostos de fórmula (I) e fórmula (II),  $R^{5a}$  e  $R^{5b}$  são independentemente seleccionados de entre H e alquilo  $C_1-C_6$ . Numa forma de realização,  $R^{5a}$  e  $R^{5b}$  são cada um independentemente seleccionados a partir de H e  $CH_3$ . Numa forma de realização específica,  $R^{5a}$  e  $R^{5b}$  são ambos H. Numa ainda outra forma de realização, pelo menos um de  $R^{5a}$  e  $R^{5b}$  quando tomados em conjunto com pelo menos um de  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  e os átomos aos quais estão ligados, formam um grupo cicloalquilo facultativamente substituído. Numa forma de realização específica, pelo menos um de  $R^{5a}$  e  $R^{5b}$  quando tomados em conjunto com pelo menos um de  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  e os átomos aos quais estão ligados, forma um grupo ciclohexilo.

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

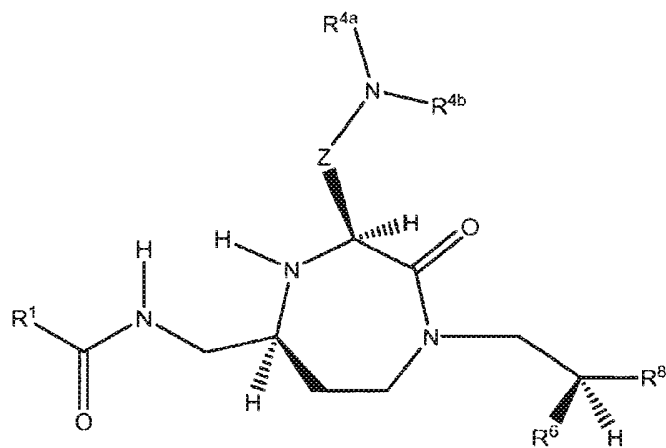


Fórmula (III)

em que  $R^1$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  e  $Z$  são conforme definidos para a fórmula (I).

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

Numa forma de realização dos compostos da invenção,  $Y$  é  $CH_2$ ,  $R^2$  é  $H$ ,  $R^3$  é  $H$ ,  $R^{5a}$   $R^{5b}$  são  $H$ ,  $R^7$  é  $H$ ,  $X$  é  $-C(=O)-$  e  $r$  é 1. Isto proporciona compostos de fórmula (IV).



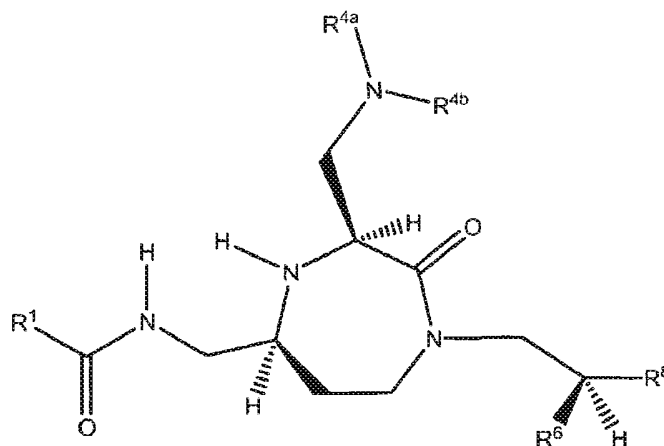
Fórmula (IV)

em que  $R^1$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ , E Z são conforme definido para a fórmula (I).

Nos compostos da invenção, Z é um grupo de fórmula  $-(CR^{13}R^{14})_q-$ . Numa forma de realização dos compostos da invenção, e em particular os compostos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) e fórmula (IV),  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são independentemente selecionados de H e alquilo  $C_1-C_6$ . Numa forma de realização,  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são cada um independentemente selecionados a partir de H e  $CH_3$ . Numa forma de realização específica,  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são ambos H. De acordo com isto, numa forma de realização específica Z é um grupo  $-(CH_2)_q-$ . Numa ainda outra forma de realização, pelo menos um de  $R^{13}$  e  $R^{14}$  quando tomados em conjunto com pelo menos um de  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  e os átomos aos quais eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquilo facultativamente substituído.

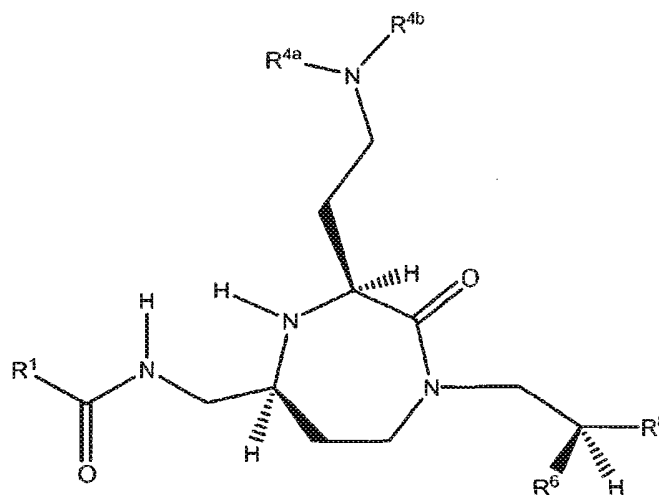
Numa forma de realização dos compostos da invenção e, em particular, dos compostos da fórmula (IV), q é um número inteiro selecionado a partir do grupo constituído por 0, 1, 2, 3, 4 e 5. Numa forma de realização específica q é 1. Numa outra forma de realização específica q é 2, numa ainda outra forma de realização específica q é 3, e numa mesmo ainda outra forma de realização específica q é 4. Em circunstâncias em que  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são ambos H isto

proporciona compostos de fórmula (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd), respetivamente.



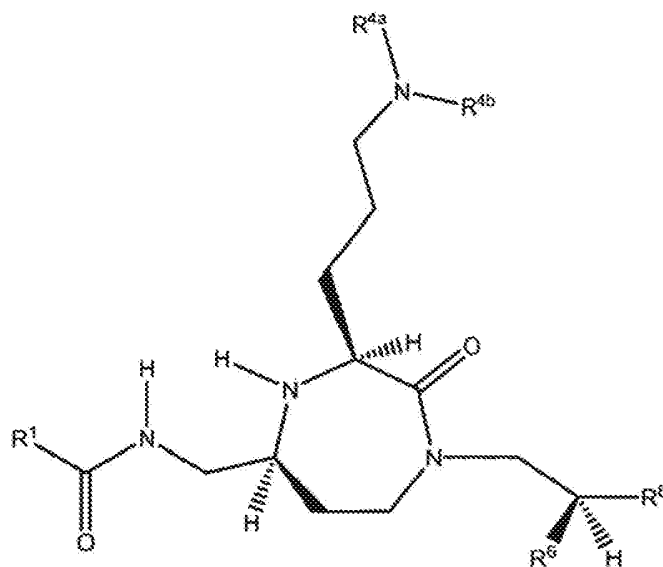
Fórmula (IVa)

em que  $R^1$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^6$  e  $R^8$  são conforme definidos para a fórmula (I).



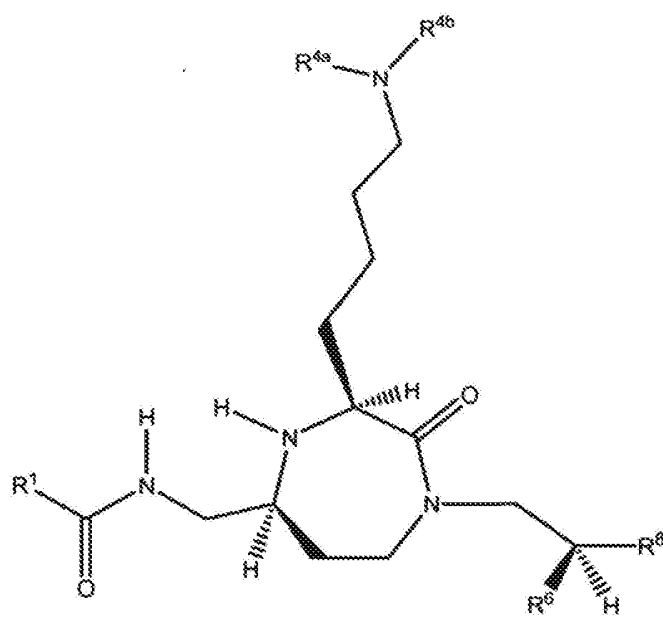
Fórmula (IVb)

em que  $R^1$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^6$  e  $R^8$  são conforme definidos para a fórmula (I).



Fórmula (IVc)

em que R<sup>1</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>6</sup> e R<sup>8</sup> são conforme definidos para a fórmula (I).



Fórmula (IVd)

em que R<sup>1</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>6</sup> e R<sup>8</sup> são conforme definidos para a fórmula (I).

Numa forma de realização da invenção, e especifi-

camente dos compostos da fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd),  $R^6$  e  $R^8$  são cada um independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, alquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, alcenilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído e heteroarilo  $C_1-C_{18}$  facultativamente substituído.

Numa forma de realização da invenção, e especificamente dos compostos da fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd),  $R^6$  e  $R^8$  são cada um independentemente selecionados a partir do grupo constituído por alquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, alcenilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído e heteroarilo  $C_1-C_{18}$  facultativamente substituído.

Numa forma de realização da invenção, e especificamente dos compostos da fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd),  $R^6$  e  $R^8$  são cada um independentemente selecionados a partir do grupo constituído por alquilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, alcenilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído e heteroarilo  $C_1-C_{18}$  facultativamente substituído.

Numa forma de realização específica dos compostos da invenção, e especificamente dos compostos da fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd),  $R^6$  é

selecionado a partir do grupo constituído por etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, isopropenilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, 2-metil-butilo, isobutilo, 3,3 -dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metil-pentilo, fenilo facultativamente substituído e heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> facultativamente substituído.

Numa forma de realização específica dos compostos da invenção, e especificamente dos compostos da fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd), R<sup>6</sup> é fenilo facultativamente substituído ou heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> facultativamente substituído.

Numa forma de realização dos compostos da invenção e especificamente dos compostos da fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd), R<sup>8</sup> é selecionado a partir do grupo constituído por etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, isopropenilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, 2-metil-butilo, isobutilo, 3,3 -dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metil-pentilo, fenilo facultativamente substituído e heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> facultativamente substituído.

Numa forma de realização específica dos compostos da invenção e especificamente dos compostos da fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd), R<sup>8</sup> é metilo, etilo, fenilo ou heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> facultativamente substituído.



Numa forma de realização específica dos compostos da invenção e especificamente dos compostos da fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd),  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  quando tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam uma porção selecionada a partir do grupo constituído por alcenilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  facultativamente substituído, heterocicloalquilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído e heteroarilo  $C_1-C_{18}$  facultativamente substituído.

Numa forma de realização específica dos compostos da invenção e especificamente dos compostos da fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd),  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  quando tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído.

Numa forma de realização específica dos compostos da invenção e especificamente dos compostos da fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd),  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  quando tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo fenilo dissustituído. Numa forma de realização, o grupo fenilo dissustituído é um grupo fen-1-ilo 2,4-dissustituído ou um grupo fen-1-ilo 3,5-dissustituído. Uma grande variedade de substituintes pode estar presente no grupo fenilo dissustituído, conforme acima definido. Exemplos de substituintes particularmente adequados incluem, mas sem constituir limitação,

F, Br, Cl, metilo, trifluorometilo, etilo, 2,2,2-trifluoro-etilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propil, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metil-pentilo, penta-4-enilo, hexilo, heptilo, octilo, fenilo,  $\text{NH}_2$ , ciano, fenoxi, hidroxí, metoxi, etoxi, metilenodioxí, pirrol-1-ilo e 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo. Numa forma de realização específica o grupo fenilo dissustituído é um grupo 3,5-diclorofen-1-ilo.

Numa forma de realização dos compostos da invenção, e especificamente dos compostos da fórmula (IV), (IV-A, (IVb), (IVc) e (IVd),  $\text{R}^{4a}$  é selecionado a partir do grupo constituído por H,  $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(=\text{NH})\text{NHCH}_3$ ,  $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}$ -isopropilo,  $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(=\text{O})$ ciclohexilo,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, benzilo e fenilo, ou um derivado halogenado destes.

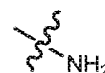
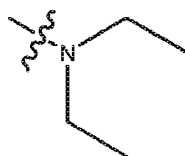
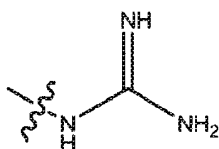
Numa forma de realização dos compostos da invenção e especificamente dos compostos da fórmula (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd),  $\text{R}^{4b}$  é selecionado a partir do grupo constituído por H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, benzilo e fenilo, ou um derivado halogenado destes.

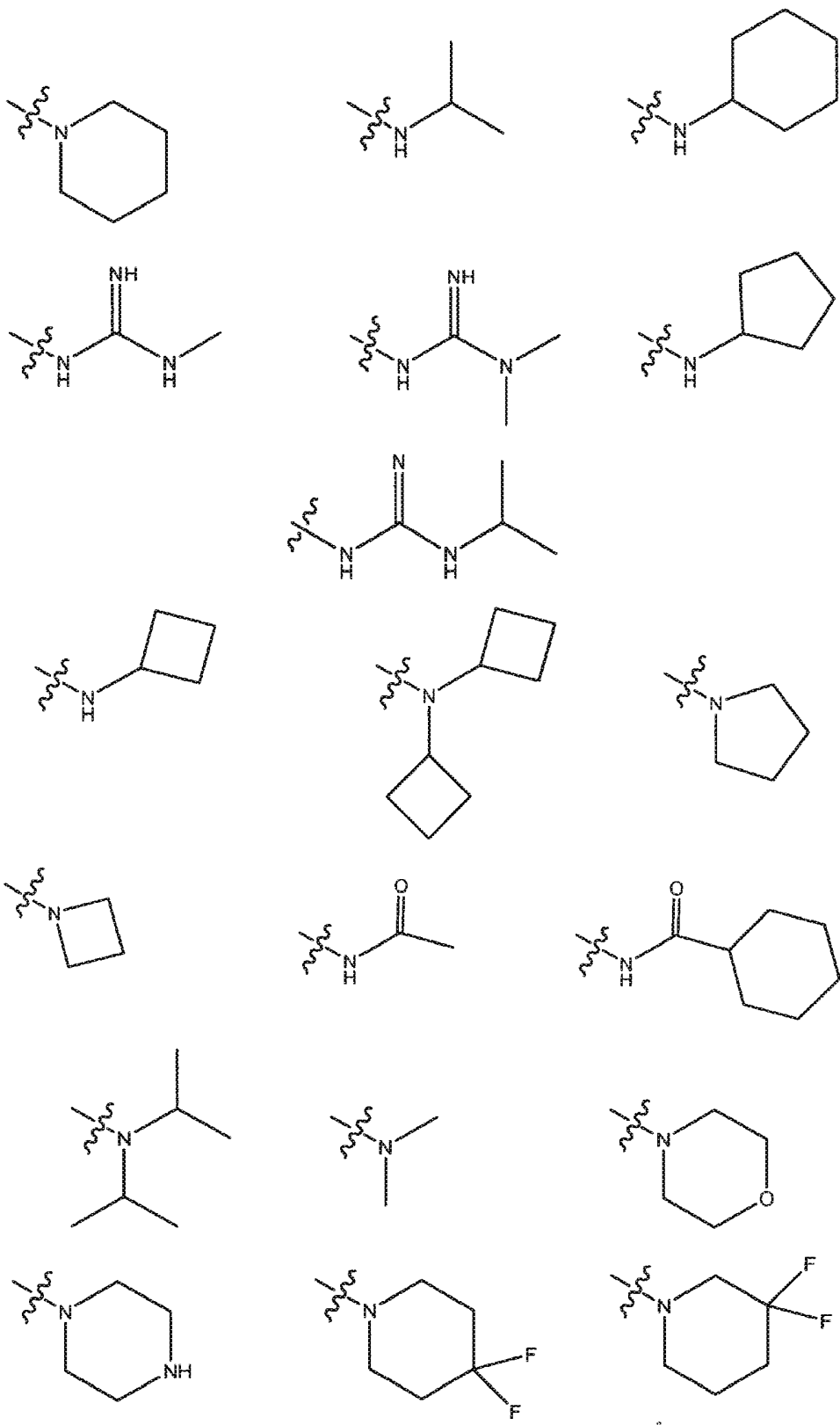
Numa forma de realização dos compostos da invenção e especificamente dos compostos da fórmula (IV),

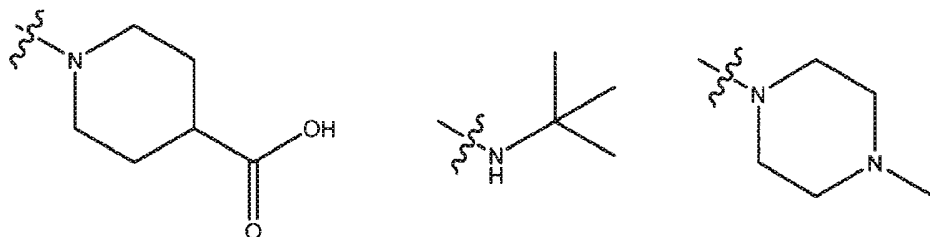
(IVa), (IVb), (IVc) e (IVd),  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  quando tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um grupo cíclico facultativamente substituído. O grupo cíclico facultativamente substituído pode ser um grupo heterocicloalquilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, um grupo heterocicloalcenilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído ou um grupo heteroarilo  $C_1-C_{18}$  facultativamente substituído. Numa forma de realização específica  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  quando tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído.

Numa forma de realização da invenção, e especificamente dos compostos da fórmula (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd),  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  quando tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados, formam um grupo heterocicloalquilo facultativamente substituído selecionado de entre o grupo constituído por piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo e azepan-1-ilo.

Os exemplos específicos de  $NR^{4a}R^{4b}$  incluem:



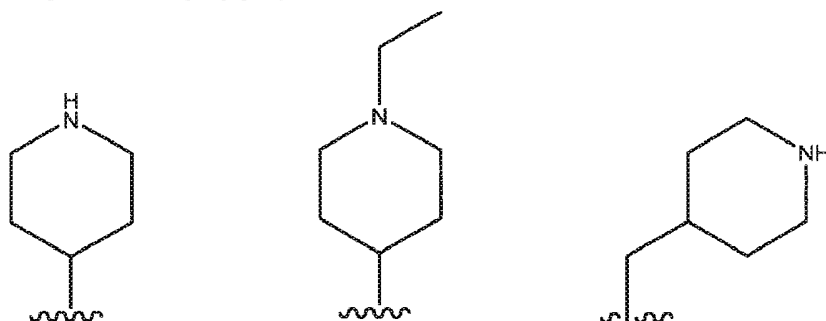




Numa forma de realização da invenção, e especificamente dos compostos da fórmula (IV), um de  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  quando tomado em conjunto com o átomo de azoto ao qual está ligado, e um de  $R^{13}$  e  $R^{14}$  e o átomo de carbono ao qual ele está ligado, formam um grupo heterocicloalquilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído.

Numa forma de realização da invenção, e especificamente dos compostos da fórmula (IV), um de  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  quando tomado em conjunto com o átomo de azoto ao qual está ligado, e um de  $R^{13}$  e  $R^{14}$  e o átomo de carbono ao qual ele está ligado, formam um grupo heterocicloalquilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído selecionado de entre o grupo consistindo em piperidinilo, pirrolidinilo, azetidinilo, morfolinilo, piperazinilo e azepanilo.

Os exemplos específicos de uma tal cadeia lateral  $ZN(R^{4a})(R^{4b})$  em que não há ciclização entre um de  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  e um de  $R^{13}$  e  $R^{14}$  incluem:



Numa forma de realização dos compostos da invenção e especificamente dos compostos da fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd),  $R^1$  é selecionado de entre o grupo constituído por alcenilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído e heteroarilo  $C_1-C_{18}$  facultativamente substituído.

Numa forma de realização dos compostos da invenção, e especificamente dos compostos da fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd),  $R^1$  é arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído. O arilo  $C_6-C_{18}$  pode ser uma porção monocíclica, bicíclica ou policíclica. Em certas formas de realização, o arilo  $C_6-C_{18}$  é uma porção monocíclica. Em certas formas de realização, o arilo  $C_6-C_{18}$  é uma porção bicíclica.

Numa forma de realização específica,  $R^1$  é um grupo arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído selecionado a partir do grupo constituído por fenilo facultativamente substituído, bifenilo e naftilo facultativamente substituído. As porções podem ser não substituídas ou podem ser substituídas com um ou mais substituintes facultativos. Pode ser utilizada uma ampla variedade de substituintes facultativos conforme acima definido. Exemplos de substituintes facultativos particularmente adequados incluem, mas sem constituir limitação, F, Br, Cl, metilo, trifluorometilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, propilo,

2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metil-pentilo, penta-4-enilo, hexilo, heptilo, octilo, fenilo,  $\text{NH}_2$ , ciano, fenoxi, hidroxí, metoxi, etoxi, pirrol-1-ilo e 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo.

Os substituintes podem estar localizados em qualquer posição substituível em torno do anel de arilo disponível para substituição, como seria evidente para um perito na técnica. Exemplos de compostos fenilo facultativamente substituídos adequados incluem, mas sem constituir limitação, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluor-fenilo, 4-hidroxí-fenilo, 4-fenil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 3-fluoro-4-cloro-fenilo, 3-metil-4-cloro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-metil-fenilo, 2-hidroxí-fenilo, 3-hidroxí-fenilo, 4-hidroxí-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 3-fenoxi-fenilo, 4-fenoxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-isopropil-fenilo, 4-ciano-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 4-*t*-butil-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo e 3,4-metilenodioxí-fenilo.

Quando  $\text{R}^1$  é bifenilo facultativamente substituído o ponto de ligação de  $\text{R}^1$  à parte restante da molécula pode estar na posição 2-, 3- ou 4- em relação ao ponto de

ligação do segundo anel de fenilo. Como tal, o bifenilo pode ser um bifen-2-ilo facultativamente substituído, ou um bifen-3-ilo facultativamente substituído, ou um bifen-4-ilo facultativamente substituído. Em geral, o bifenilo facultativamente substituído é um bifen-4-ilo facultativamente substituído. O bifenilo facultativamente substituído pode ser substituído em qualquer posição adequada.

Quando  $R^1$  é naftilo facultativamente substituído o ponto de ligação de  $R^1$  à parte restante da molécula pode estar nas posições 1 ou 2. Como tal, o naftilo pode ser um naft-1-ilo facultativamente substituído, ou um naft-2-ilo facultativamente substituído. Em geral, o naftilo, facultativamente substituído é um naft-2-ilo facultativamente substituído. O naftilo facultativamente substituído pode ser substituído em qualquer posição adequada. Os exemplos de naft-2-ilos facultativamente substituídos adequados incluem, mas sem constituir limitação, 6-fluoro-naft-2-ilo, 6-bromo-naft-2-ilo, 6-cloro-naft-2-ilo, 1-metoxi-naft-2-ilo, 3-metoxi-naft-2-ilo, 6-metoxi-naft-2-ilo, 1-hidroxinaft-2-ilo e 6-amino-naft-2-ilo.

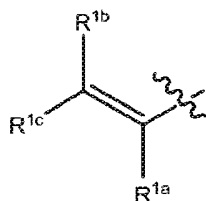
Numa forma de realização dos compostos da invenção e especificamente dos compostos da fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd),  $R^1$  é heteroarilo  $C_1$ - $C_{18}$  facultativamente substituído. O heteroarilo  $C_1$ - $C_{18}$  pode ser uma porção monocíclica, bicíclica ou policíclica. Em certas formas de realização o heteroarilo  $C_1$ - $C_{18}$  é uma porção monocíclica. Em certas formas de realização o



heteroarilo  $C_1-C_{18}$  é uma porção bicíclica. Exemplos de porções heteroarilo adequadas incluem, mas sem constituir limitação, indol-2-ilo, indol-3-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, isoquinolin-3-ilo, quinoxalina-2-ilo, benzo[b]furano-2-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-5-ilo, tiazol-4-ilo, benzimidazol-5-ilo, benzotriazol-5-ilo, furan-2-ilo, benzo[d]tiazol-6-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo e tiofen-2-ilo. Estes também podem ser facultativamente substituídos conforme discutido acima.

Numa forma de realização dos compostos da invenção e especificamente dos compostos da fórmula (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) e (IVd),  $R^1$  é um grupo alcenilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído. O alcenilo facultativamente substituído pode conter uma ou mais ligações duplas, com cada uma das ligações duplas de forma independente na configuração *E* ou *Z*. Numa forma de realização da invenção, o alcenilo contém uma única ligação dupla que está na configuração *E*.

Numa forma específica desta forma de realização,  $R^1$  é um grupo alcenilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído da fórmula:

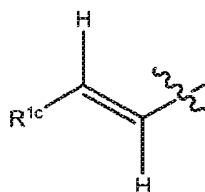


$R^{1a}$  é selecionado a partir do grupo constituído por H,

halogéneo e alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído;

R<sup>1b</sup> e R<sup>1c</sup> são cada um independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, halogéneo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, alcenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, alcinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> facultativamente substituído e heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> facultativamente substituído.

Numa forma desta forma de realização R<sup>1a</sup> é H. Numa forma desta forma de realização R<sup>1b</sup> é H. Isto proporciona compostos onde R<sup>1</sup> tem a fórmula:



Numa forma de realização dos compostos da invenção, R<sup>1c</sup> é arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> facultativamente substituído. O arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> pode ser uma porção monocíclica, bicíclica ou policíclica. Em certas formas de realização, o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> é uma porção monocíclica. Em certas formas de realização, o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> é uma porção bicíclica.

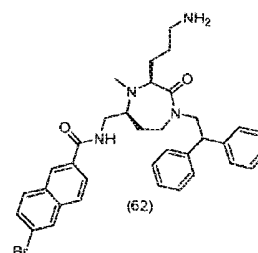
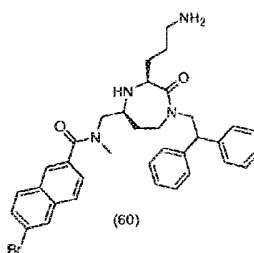
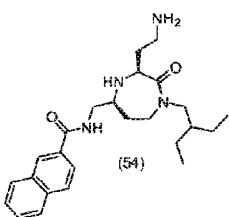
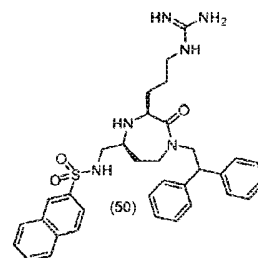
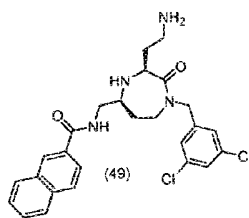
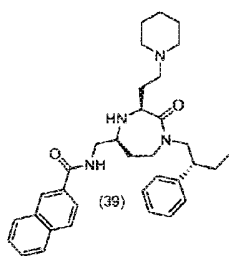
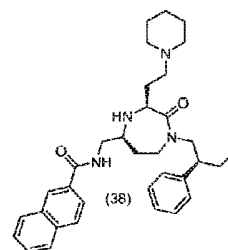
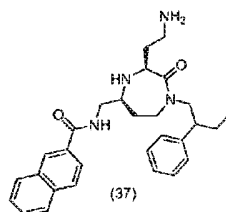
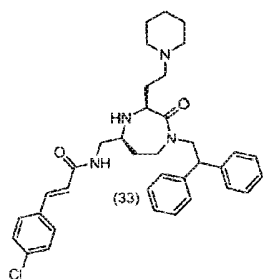
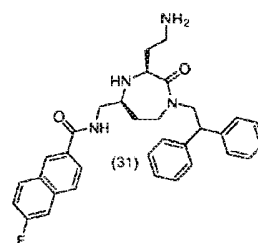
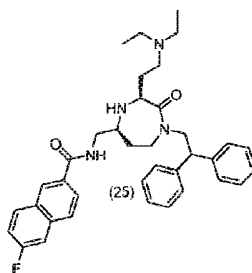
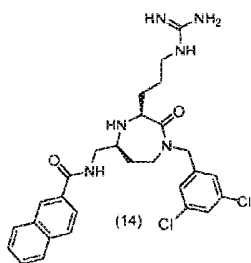
Numa forma de realização específica R<sup>1c</sup> é um arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> facultativamente substituído selecionado a partir do grupo constituído por fenilo facultativamente

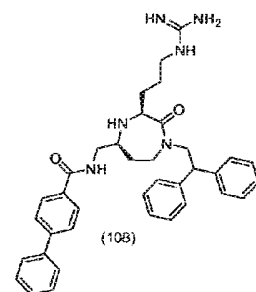
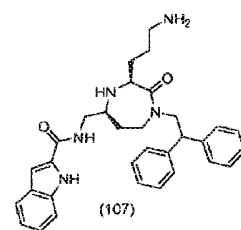
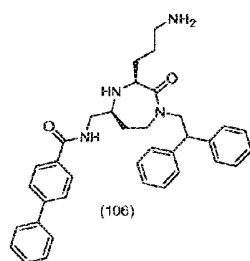
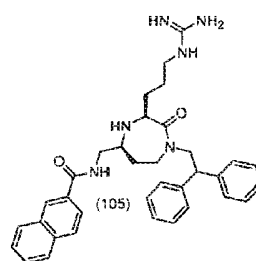
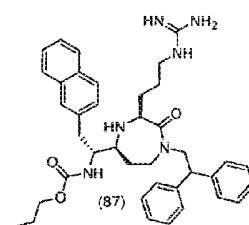
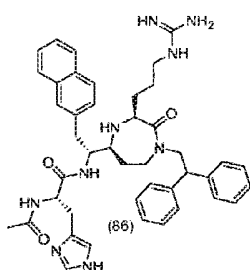
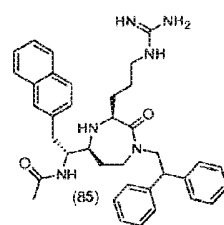
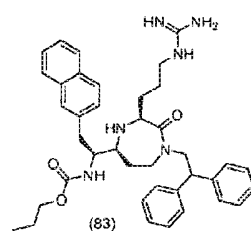
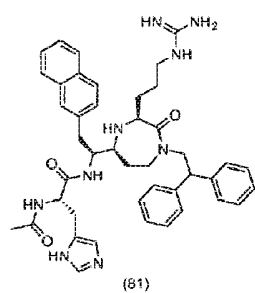
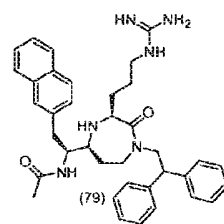
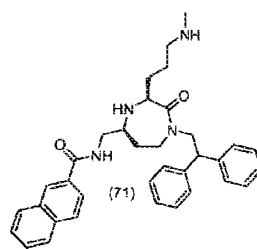
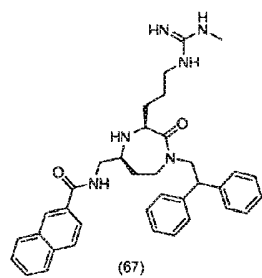
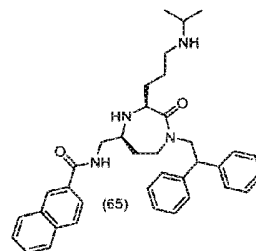
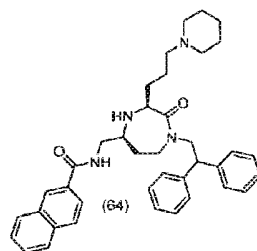
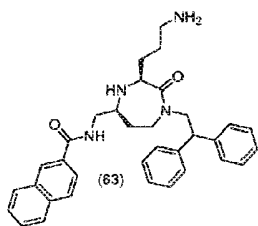
substituído e naftilo facultativamente substituído. Os grupos podem ser não substituídos ou podem ser substituídos com um ou mais substituintes facultativos. Pode ser utilizada uma ampla variedade de substituintes facultativos conforme acima definido. Exemplos de substituintes facultativos particularmente adequados incluem, mas sem constituir limitação, F, Br, Cl, metilo, trifluorometilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metil-pentilo, penta-4-enilo, hexilo, heptilo, octilo, fenilo,  $\text{NH}_2$ , ciano, fenoxi, hidroxí, metoxi, etoxi, metilenodioxí, pirrol-1-ilo e 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo.

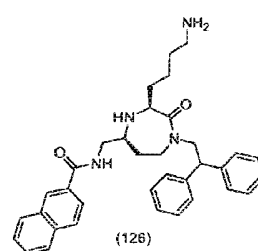
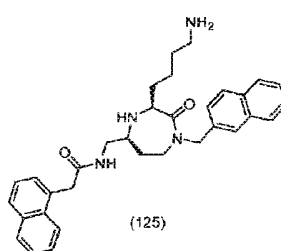
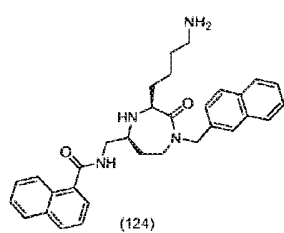
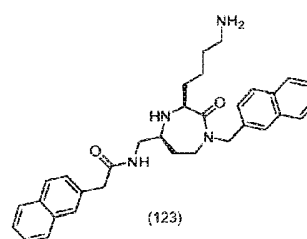
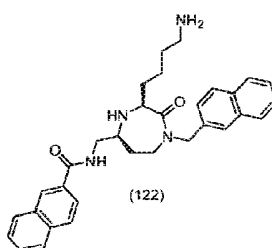
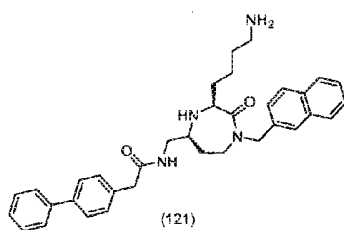
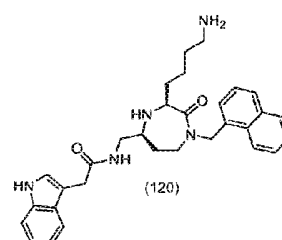
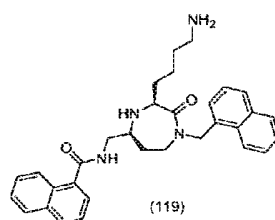
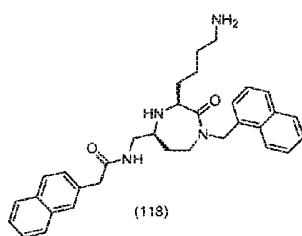
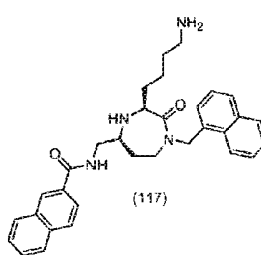
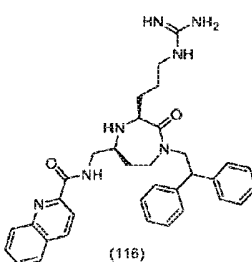
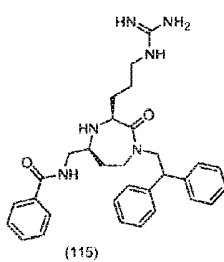
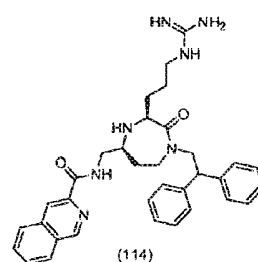
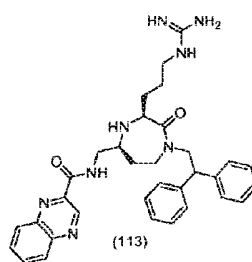
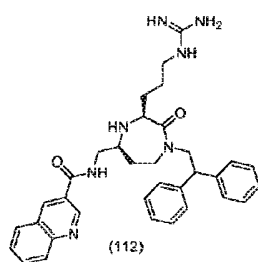
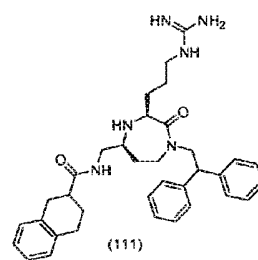
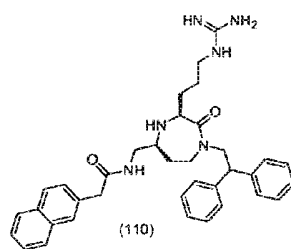
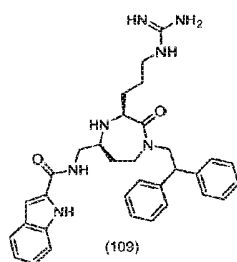
Os substituintes podem estar localizados em qualquer posição substituível em torno do anel de arilo disponível para substituição, como será evidente para umperito na técnica. Exemplos de compostos fenilo facultativamente substituídos adequados incluem, mas sem constituir limitação, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenil 4-trifluorometil-fenil-2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-fluoro-fenil-3-fluoro-fenilo, 4-fluor-fenilo, 4-hidroxí-fenil-4-fenil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 3-fluoro-4-cloro-fenilo, 3-metil-4-cloro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-metil-fenilo, 2-hidroxí-fenilo, 3-hidroxí-fenilo, 4-hidroxí-fenilo, 4-

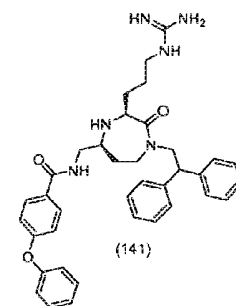
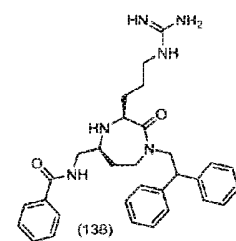
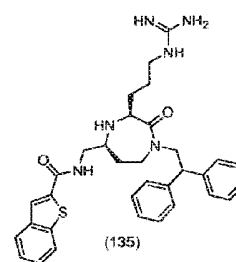
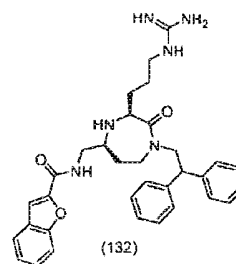
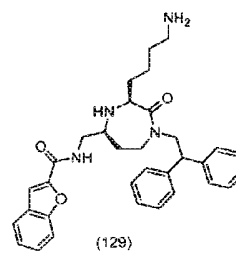
etoxi-fenilo, 3-fenoxi-fenilo, 4-fenoxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-isopropil-fenilo, 4-ciano fenil-3,4-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 4-*t*-butil-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo e 3,4-metilenodioxifenilo.

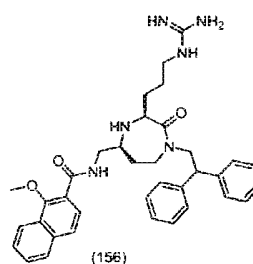
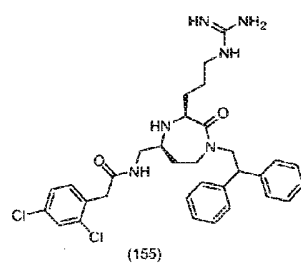
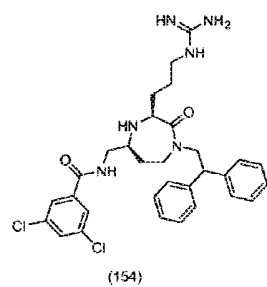
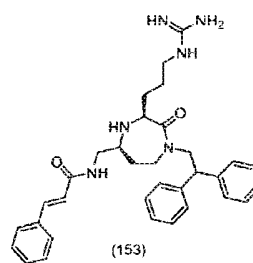
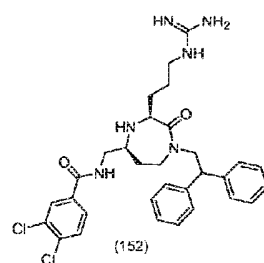
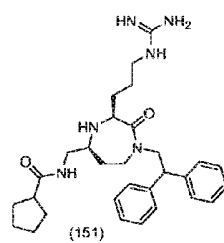
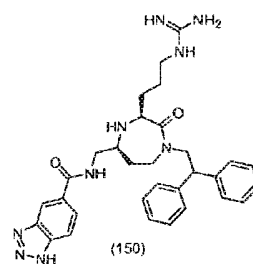
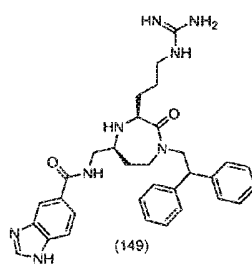
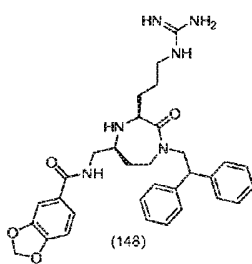
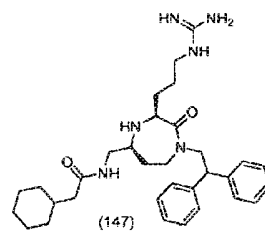
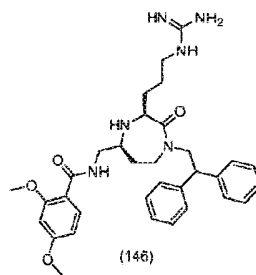
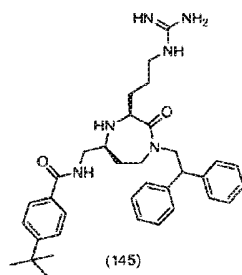
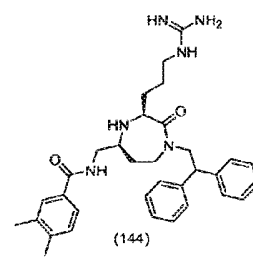
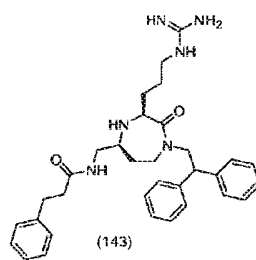
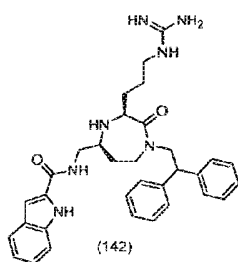
Os compostos específicos da invenção incluem os seguintes:



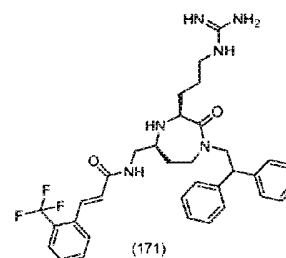
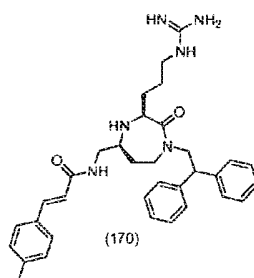
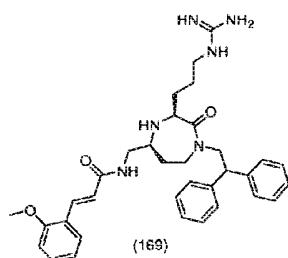
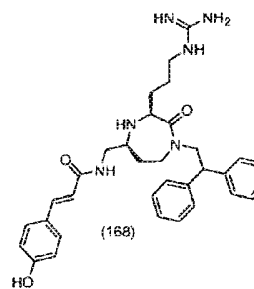
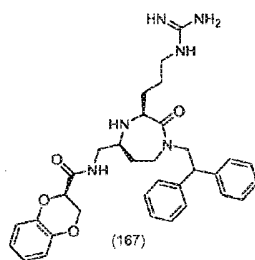
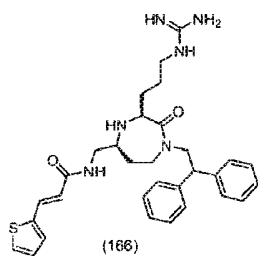
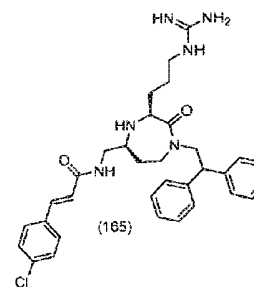
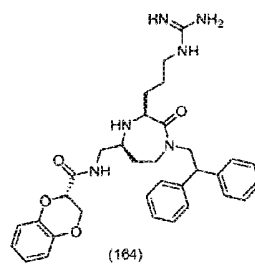
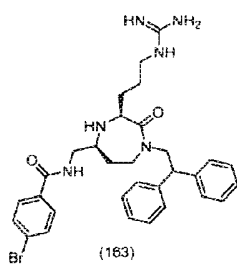
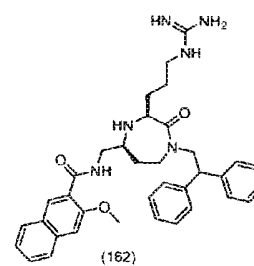
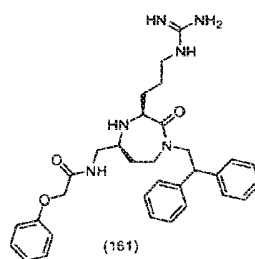
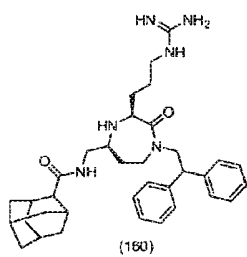
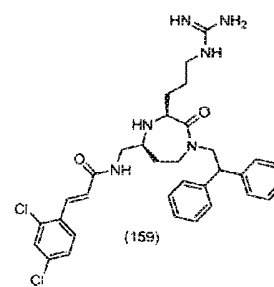
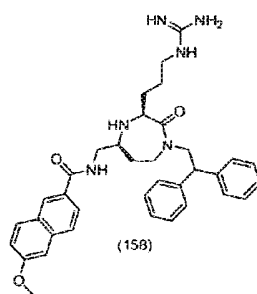
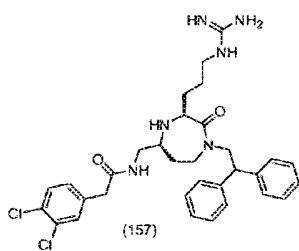


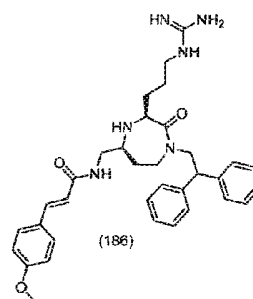
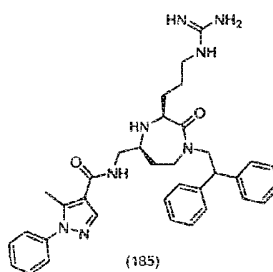
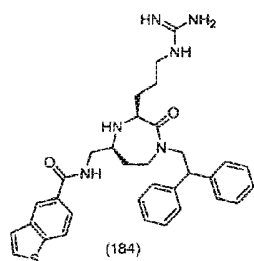
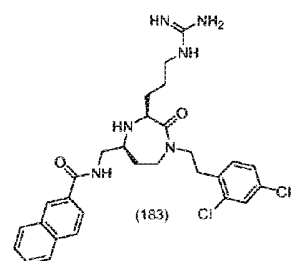
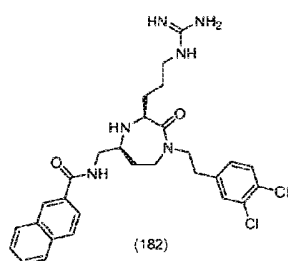
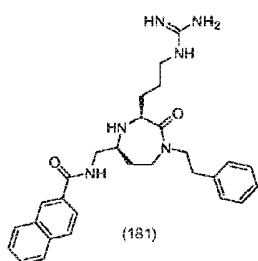
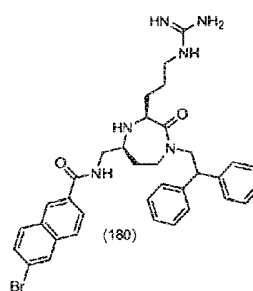
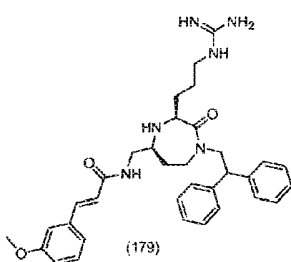
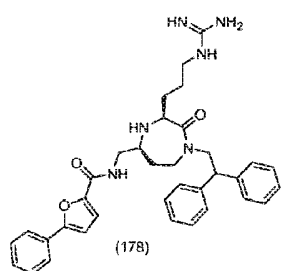
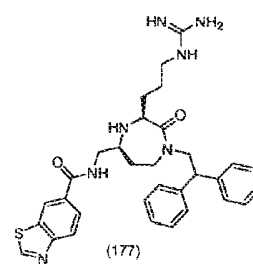
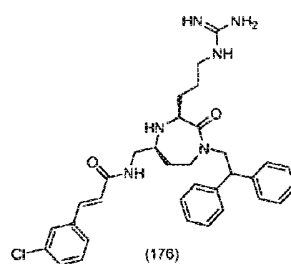
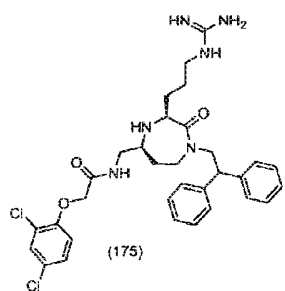
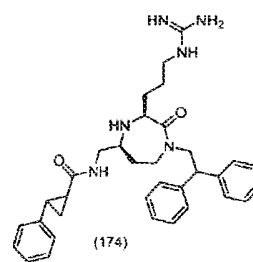
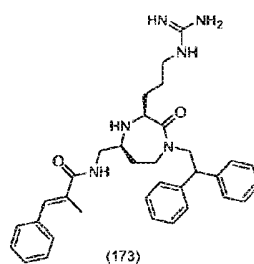
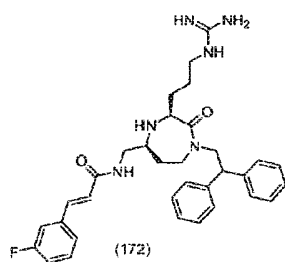


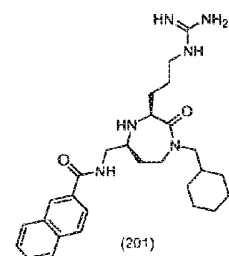
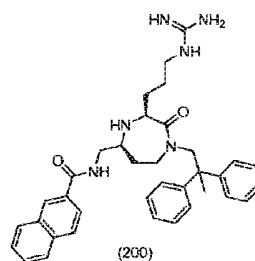
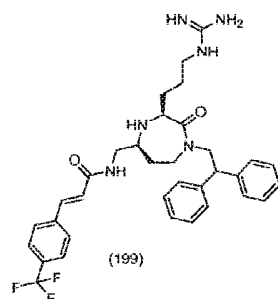
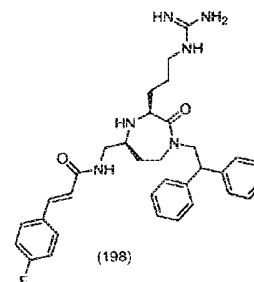
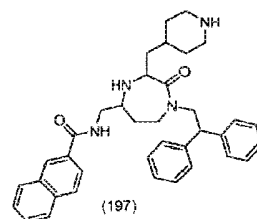
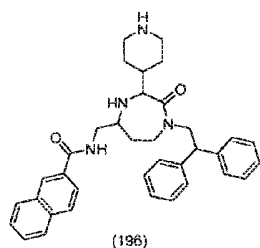
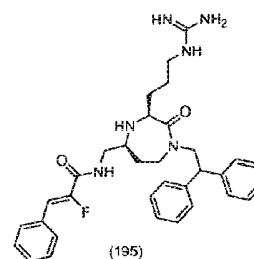
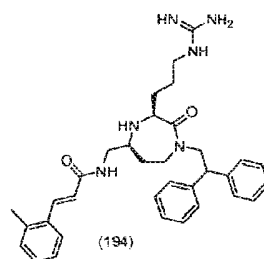
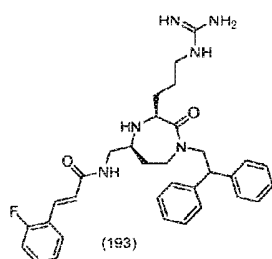
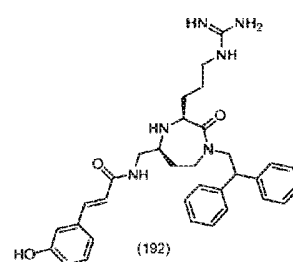
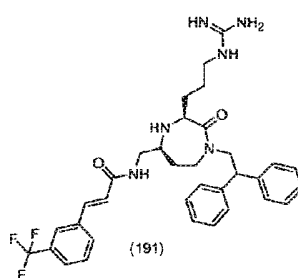
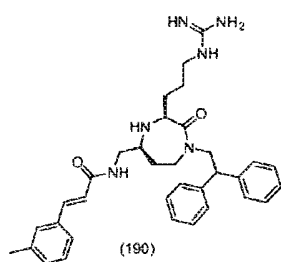
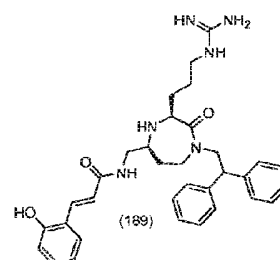
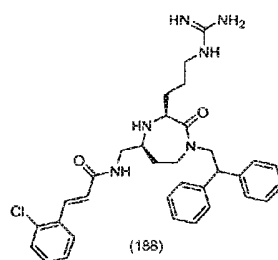
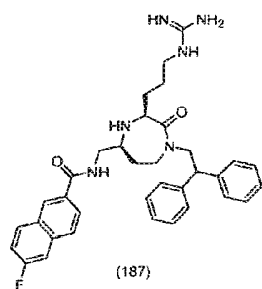


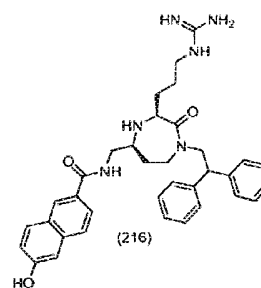
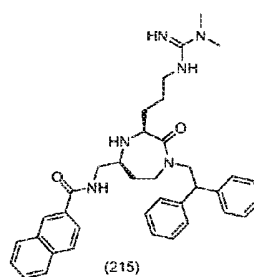
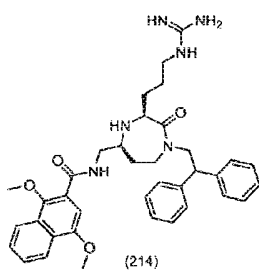
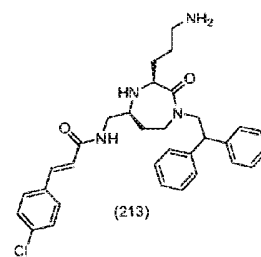
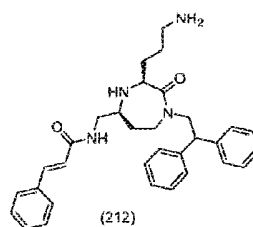
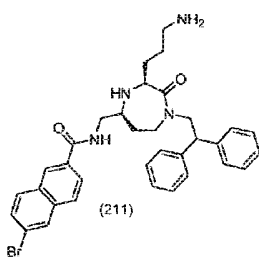
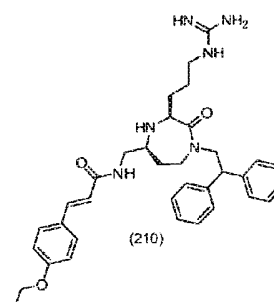
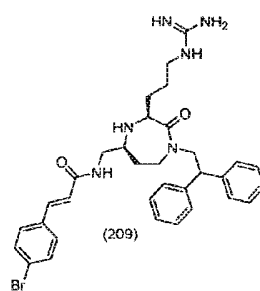
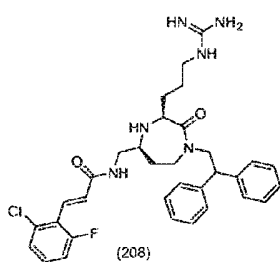
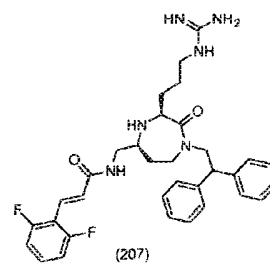
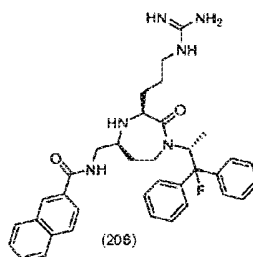
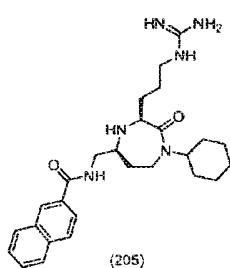
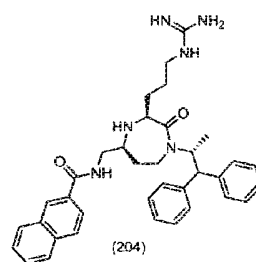
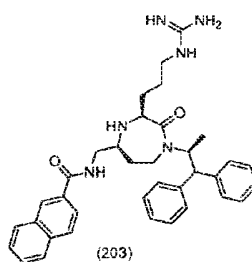
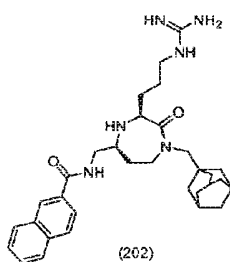


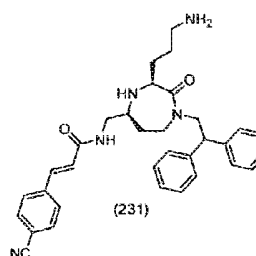
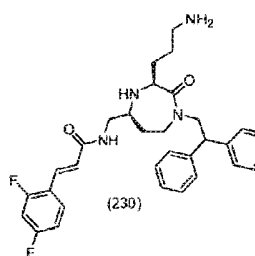
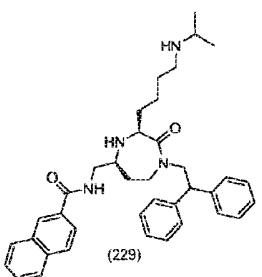
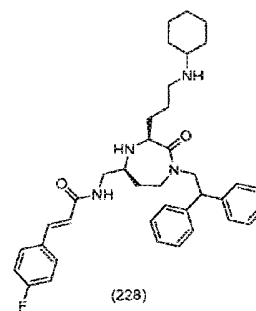
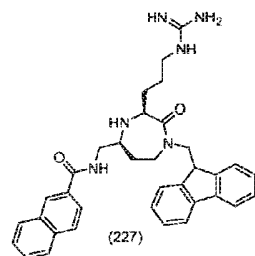
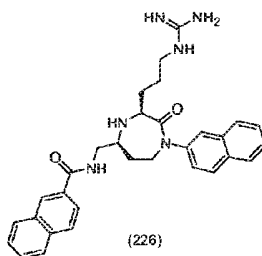
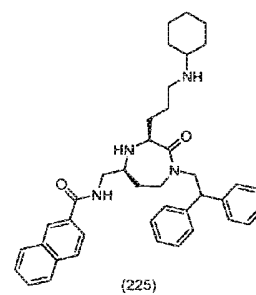
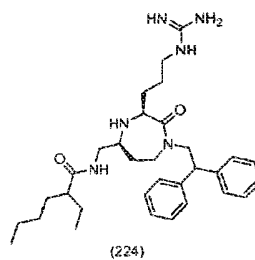
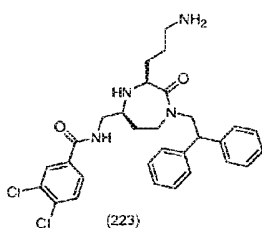
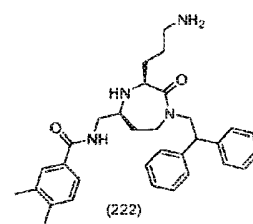
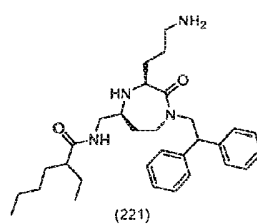
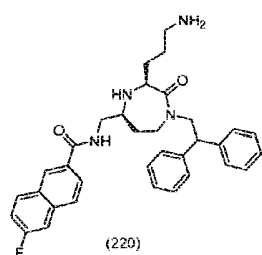
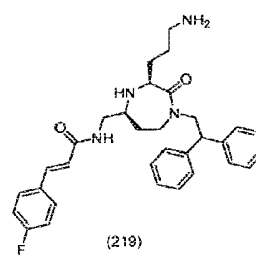
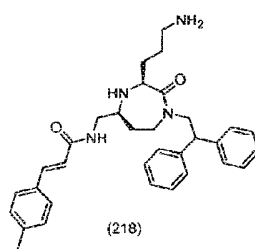
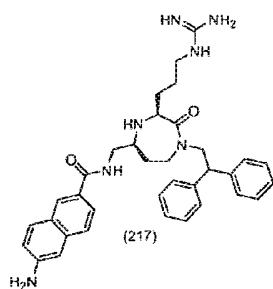


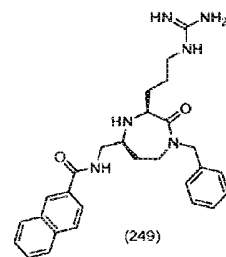
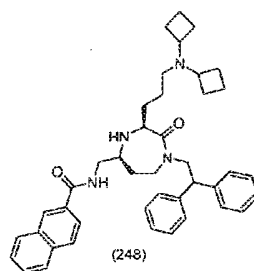
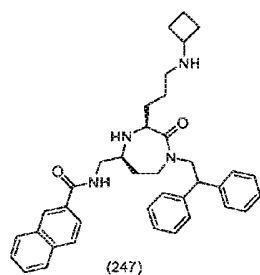
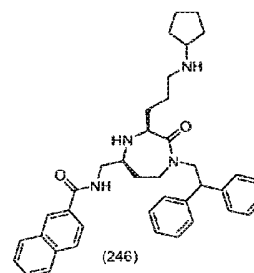
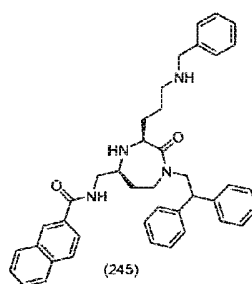
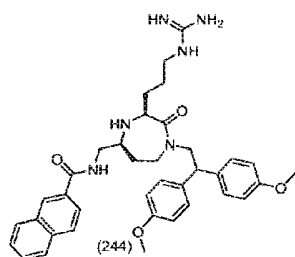
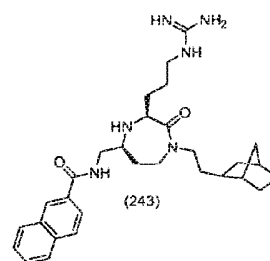
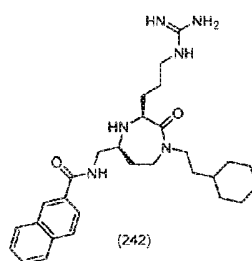
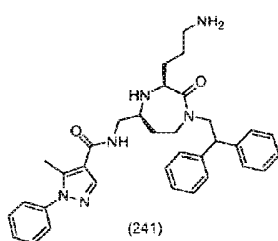
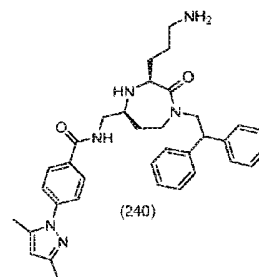
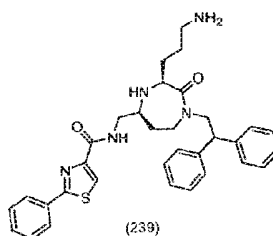
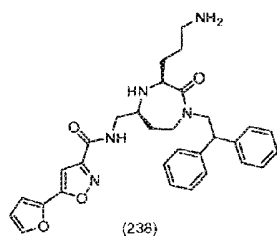
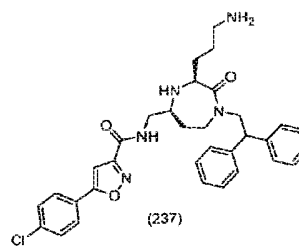
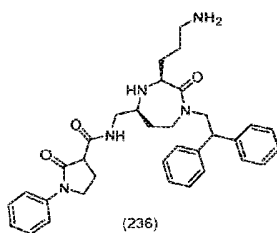
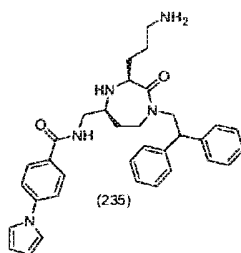
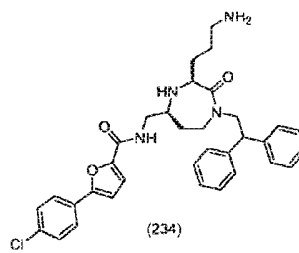
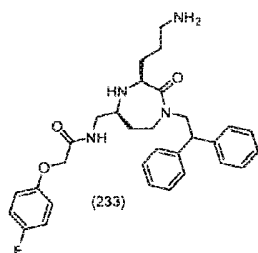
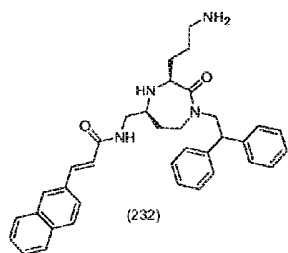


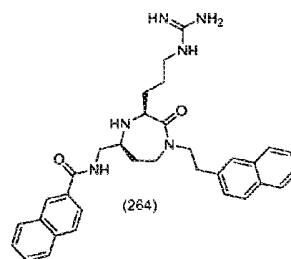
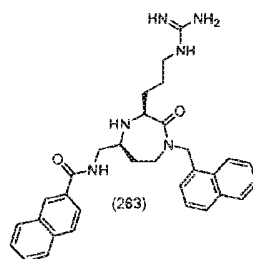
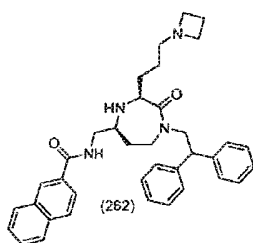
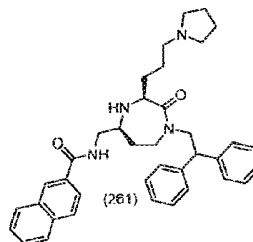
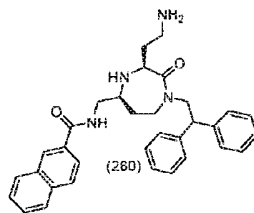
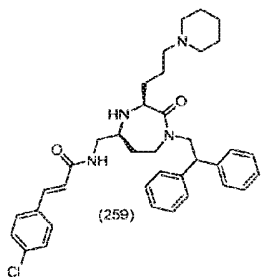
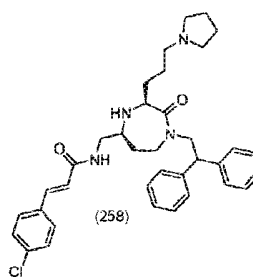
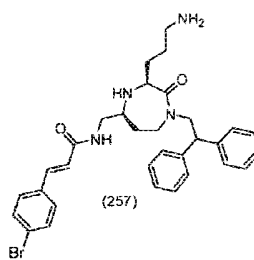
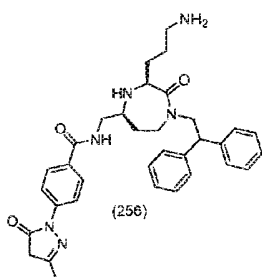
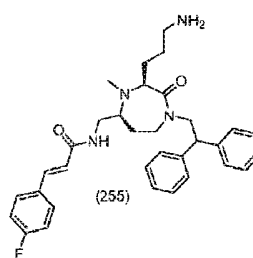
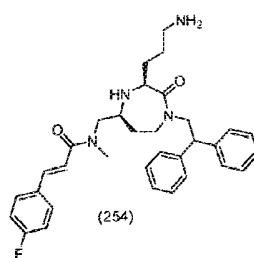
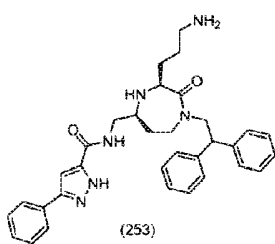
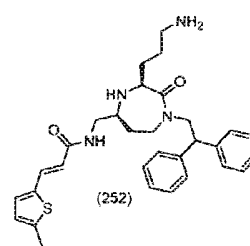
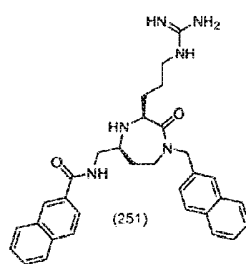
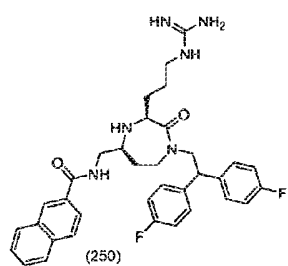


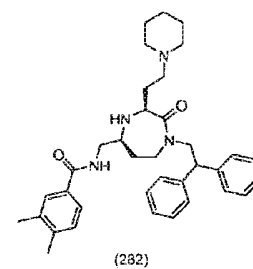
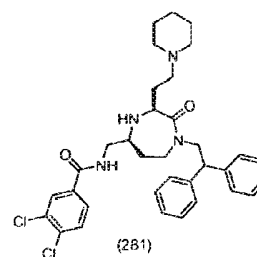
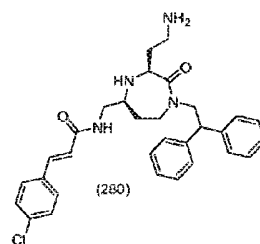
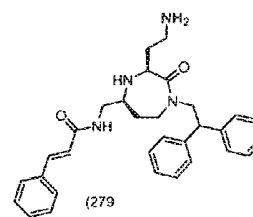
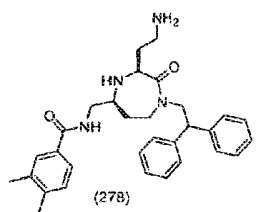
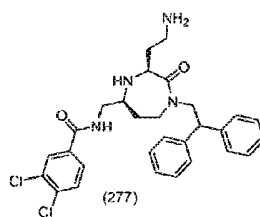
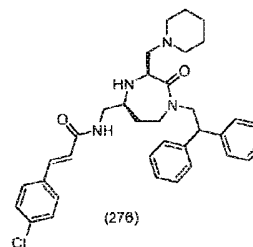
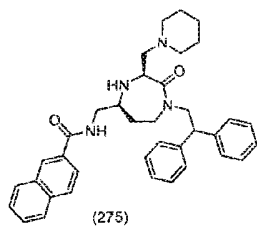
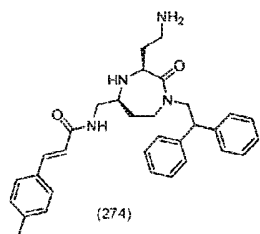
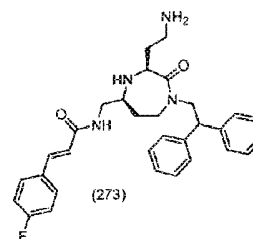
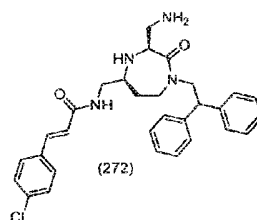
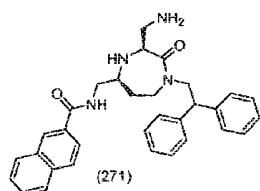
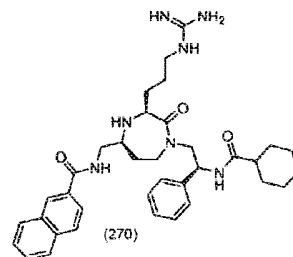
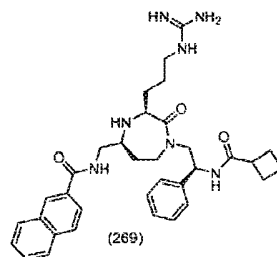
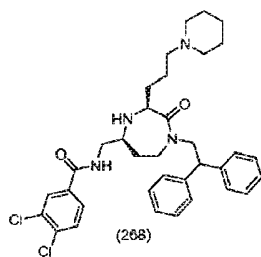
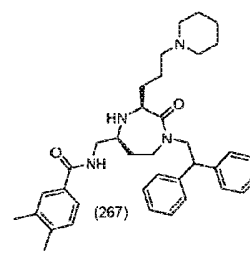
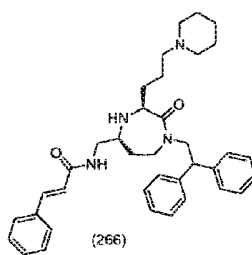
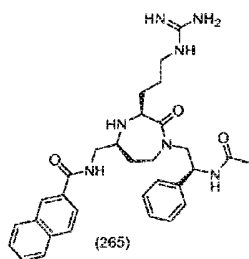




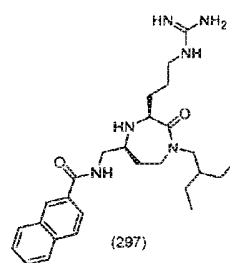
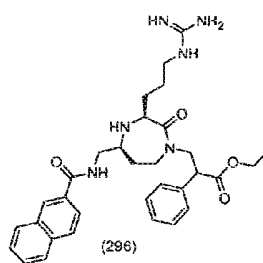
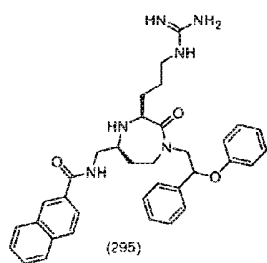
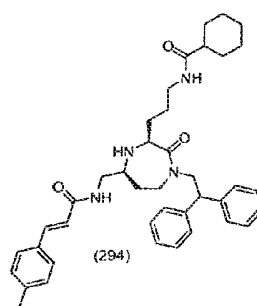
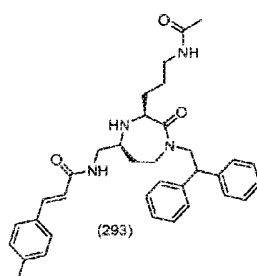
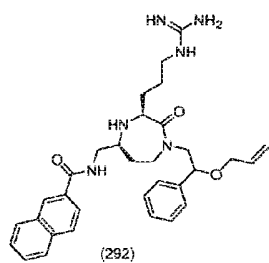
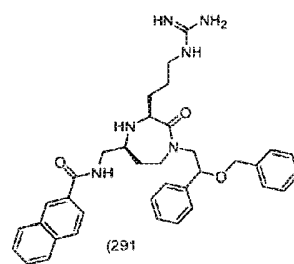
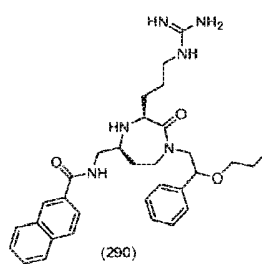
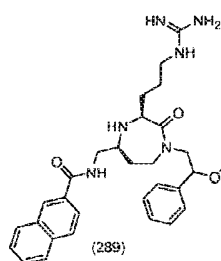
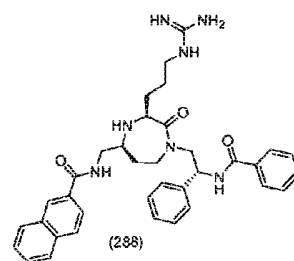
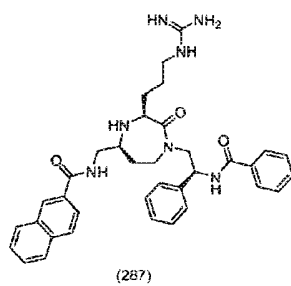
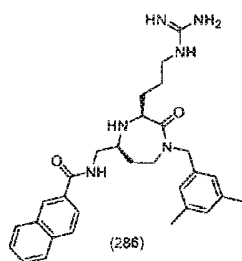
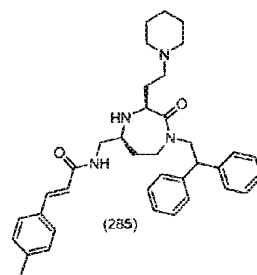
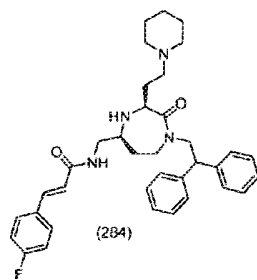
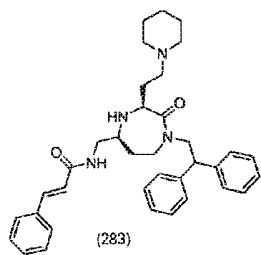


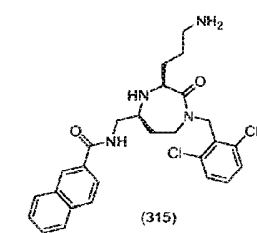
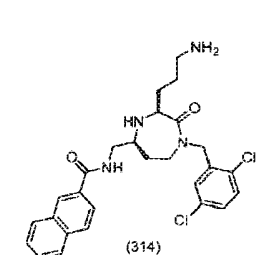
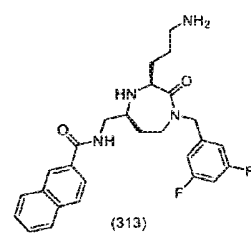
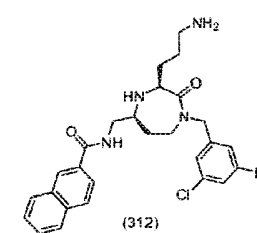
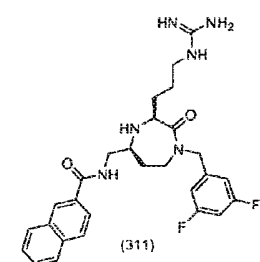
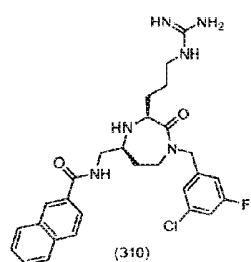
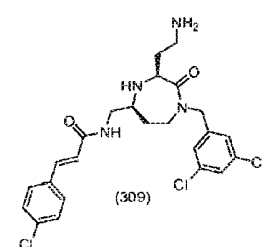
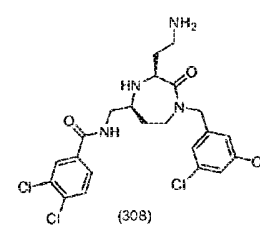
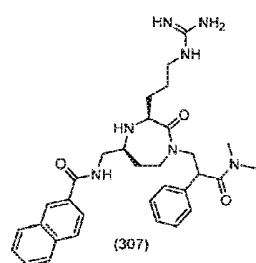
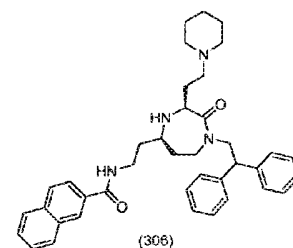
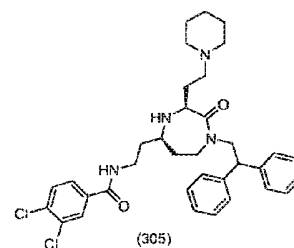
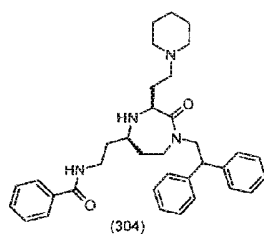
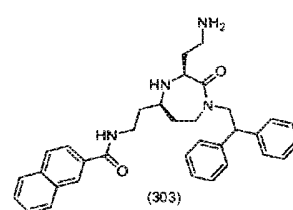
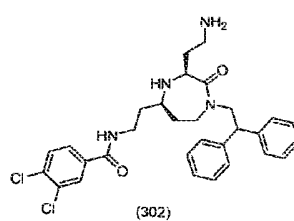
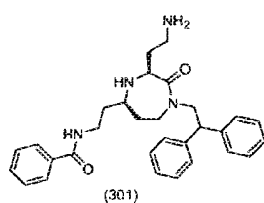
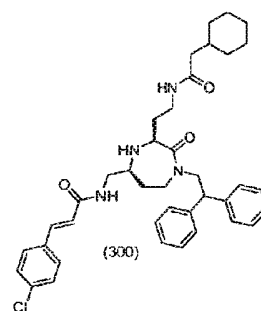
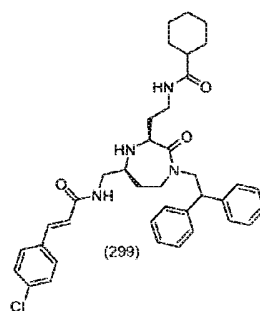
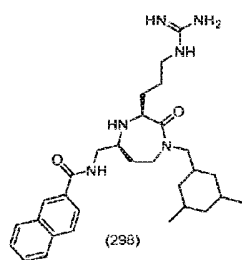


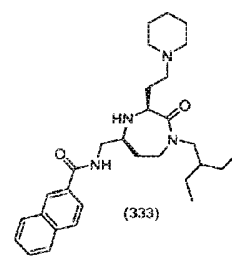
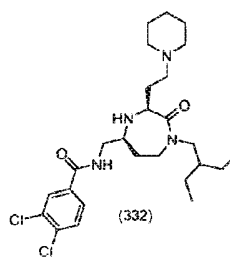
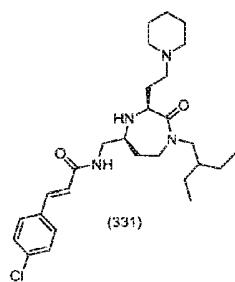
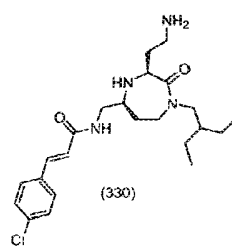
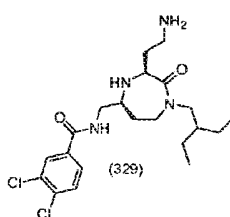
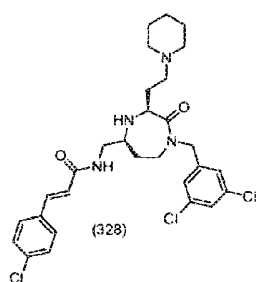
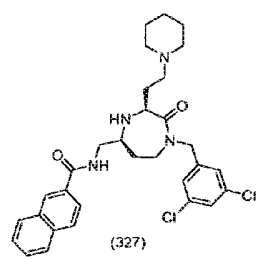
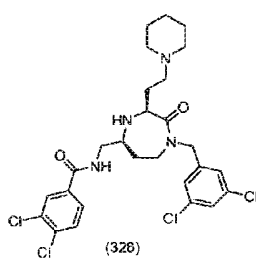
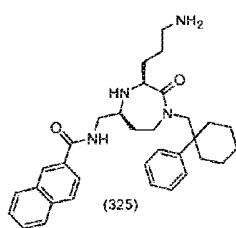
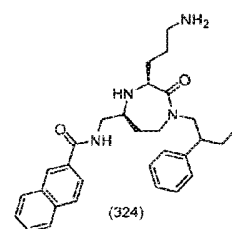
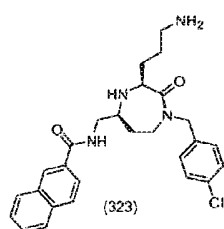
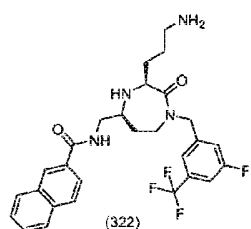
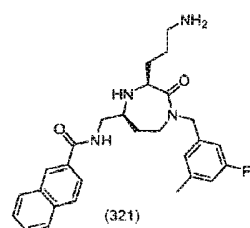
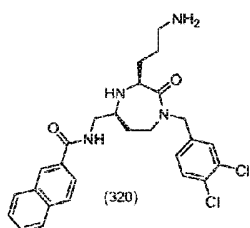
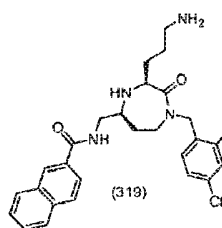
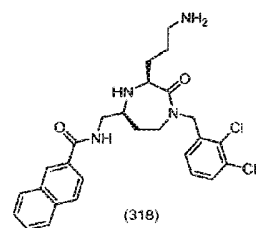
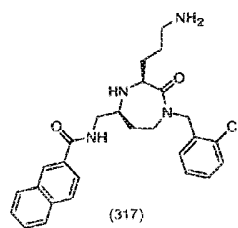
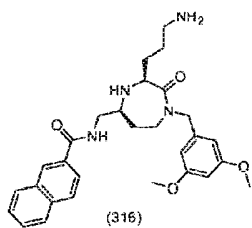


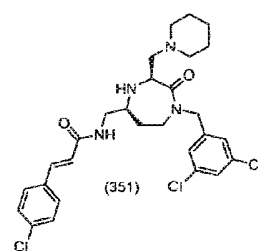
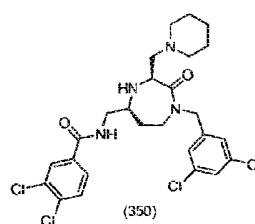
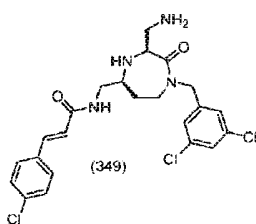
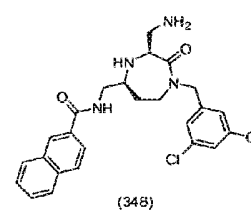
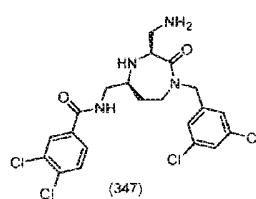
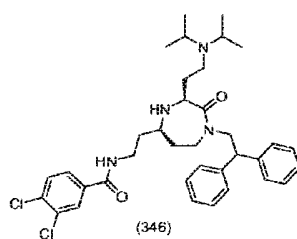
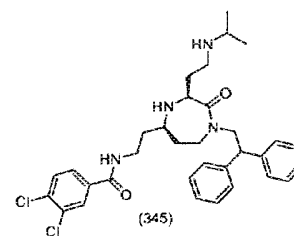
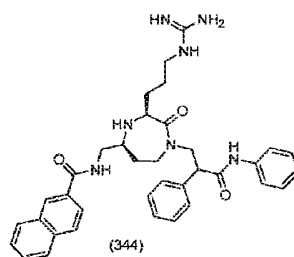
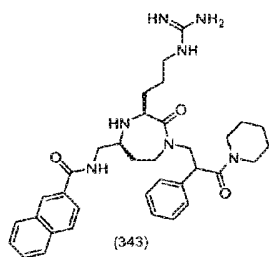
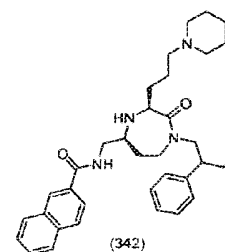
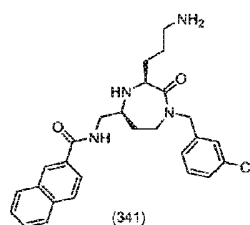
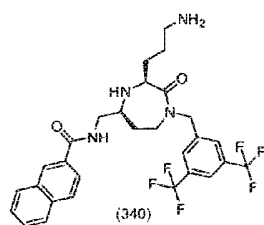
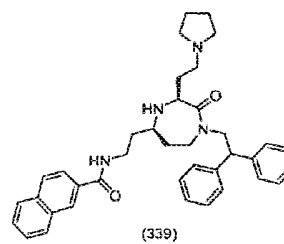
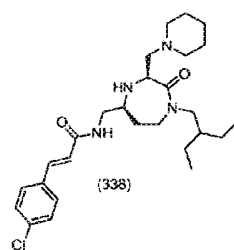
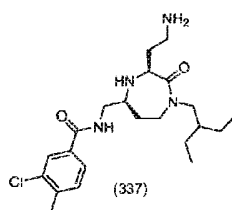
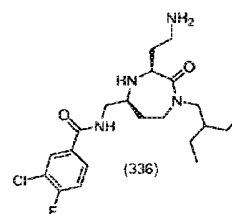
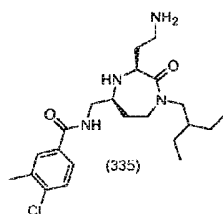
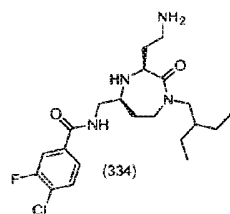


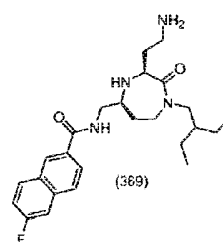
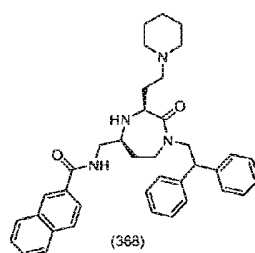
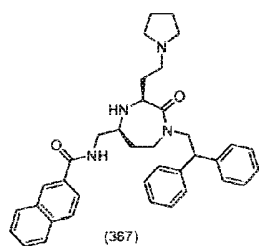
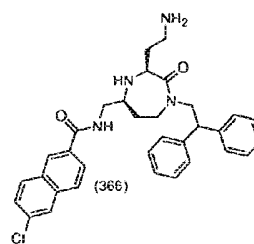
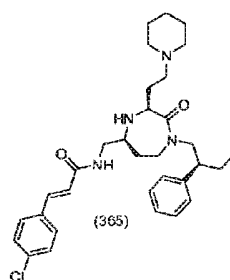
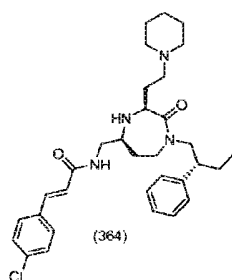
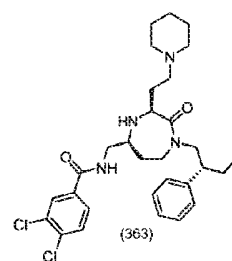
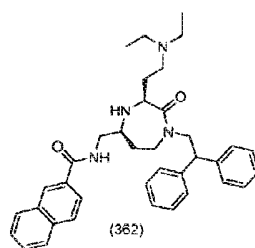
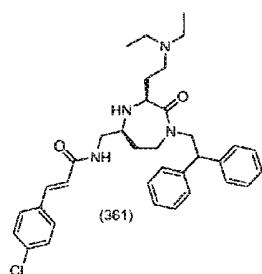
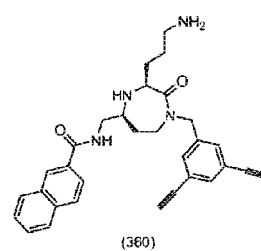
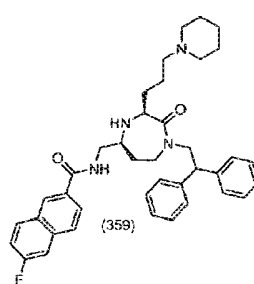
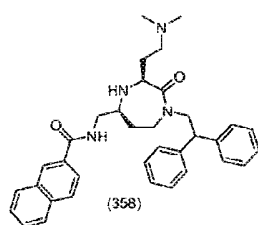
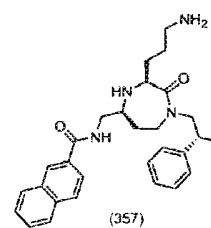
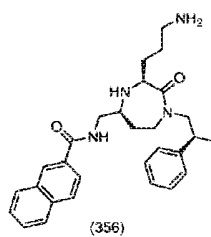
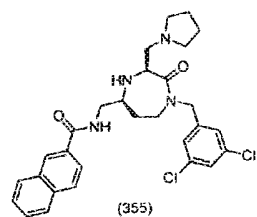
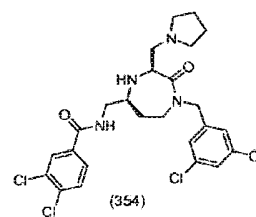
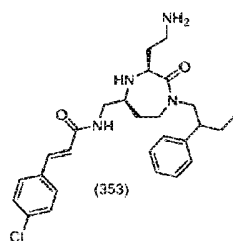
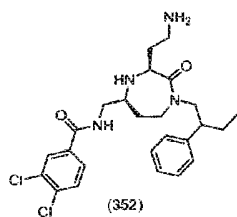


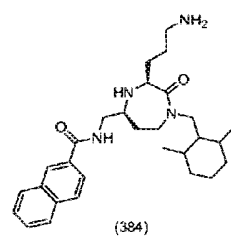
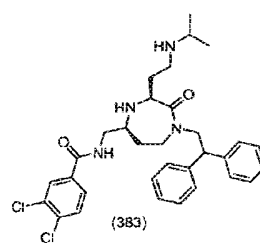
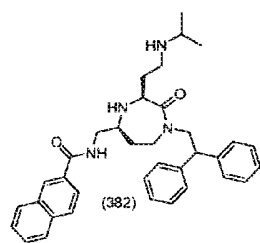
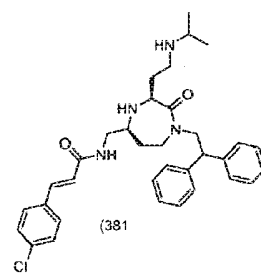
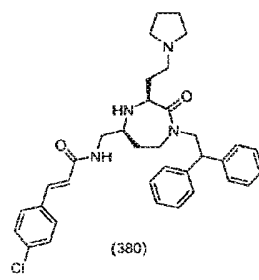
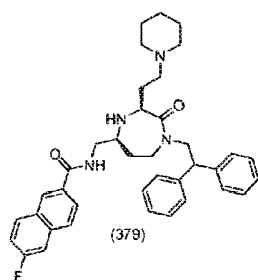
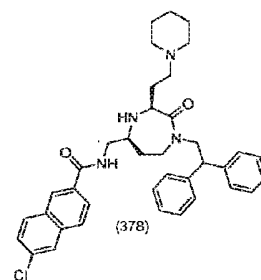
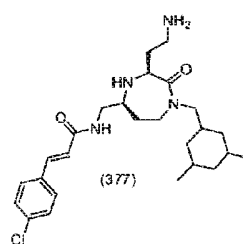
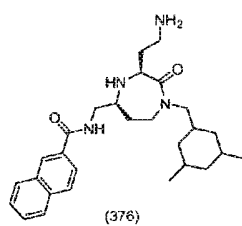
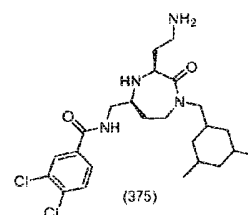
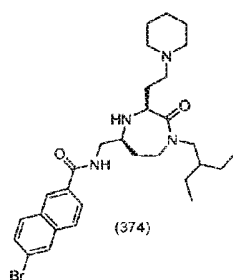
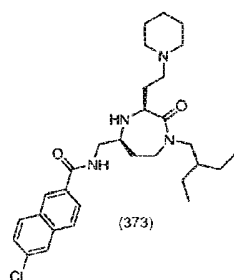
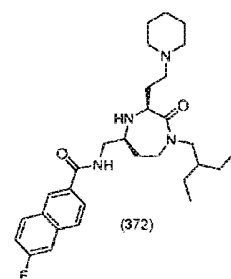
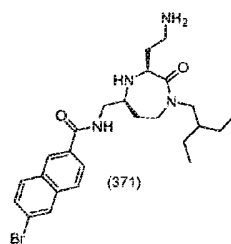
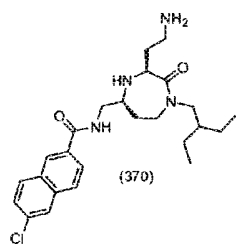


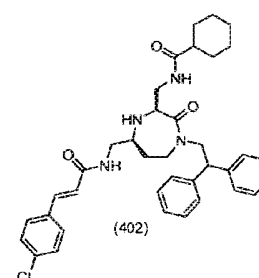
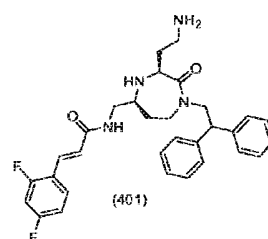
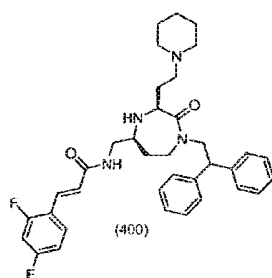
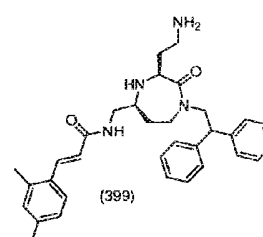
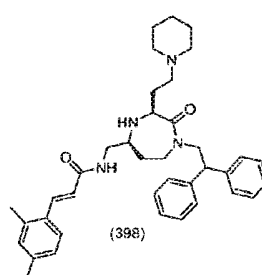
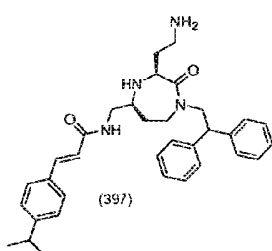
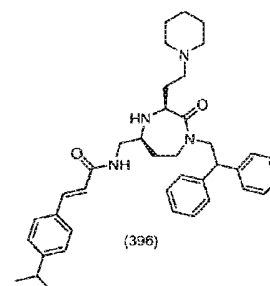
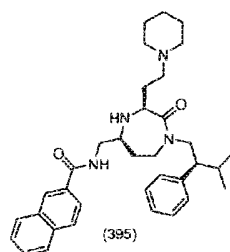
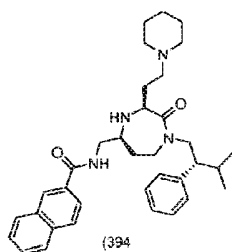
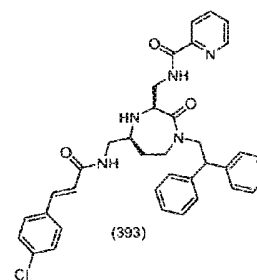
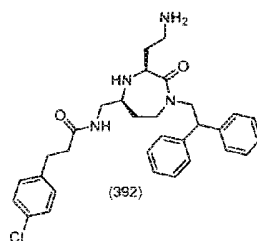
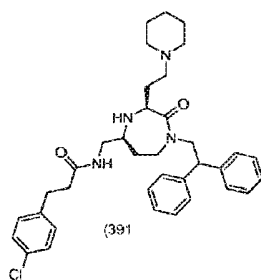
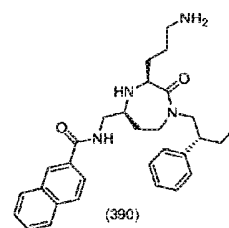
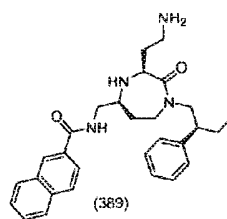
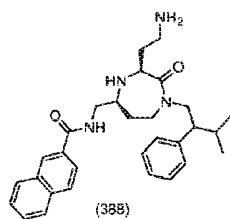
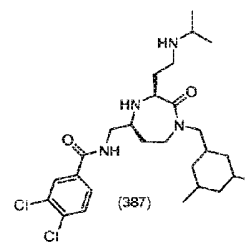
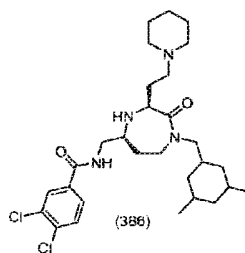
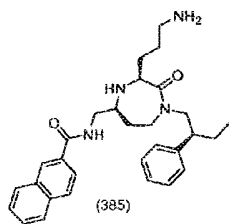


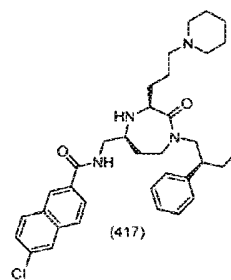
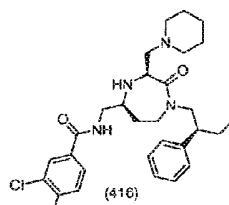
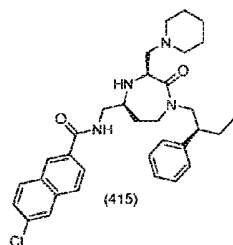
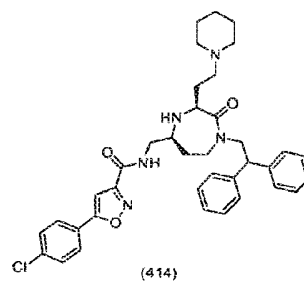
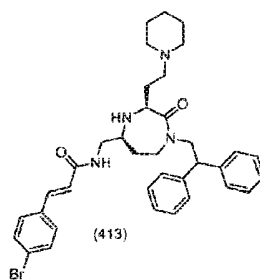
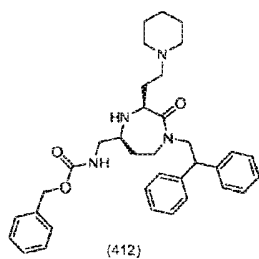
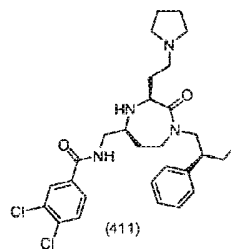
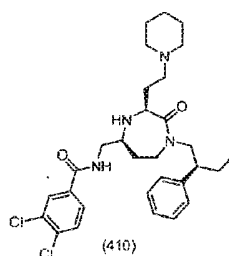
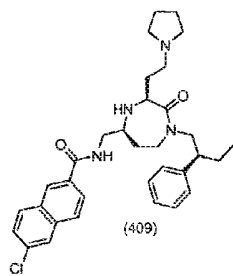
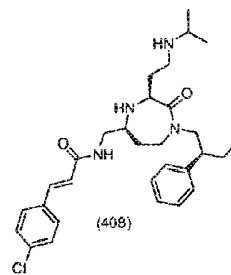
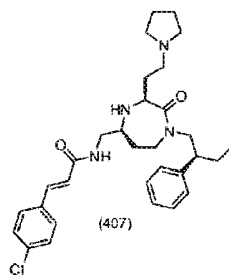
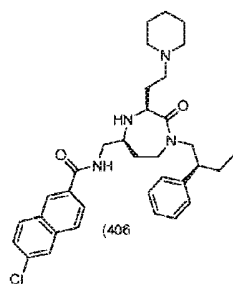
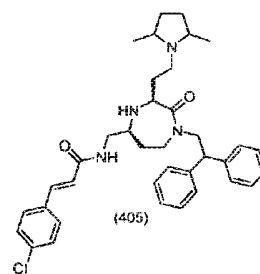
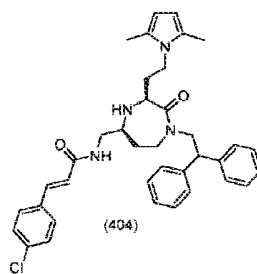
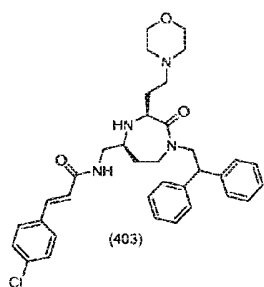




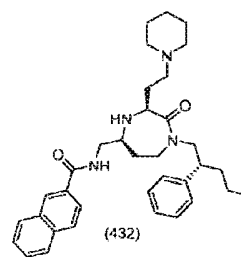
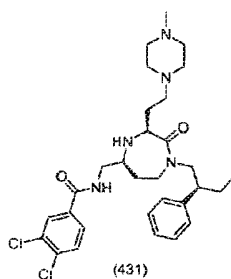
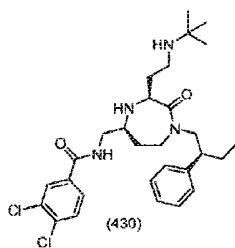
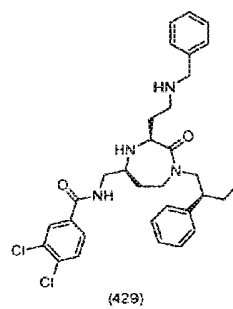
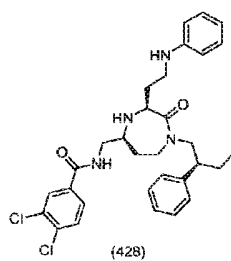
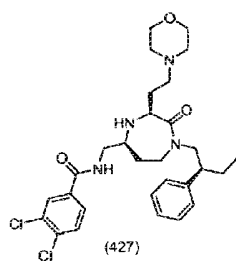
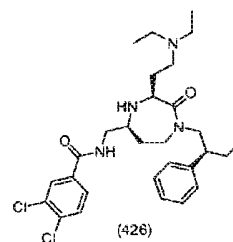
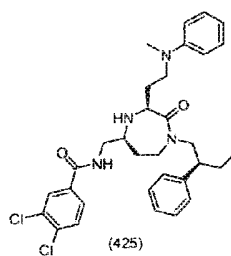
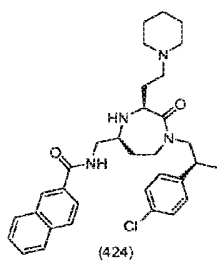
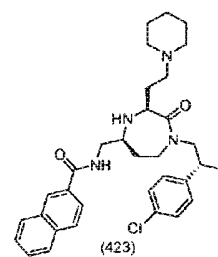
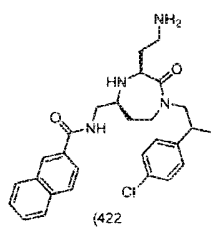
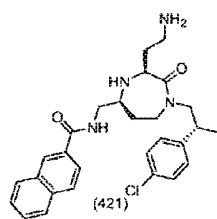
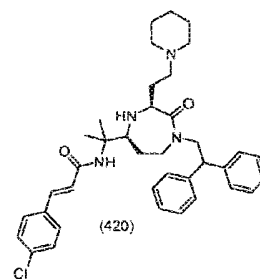
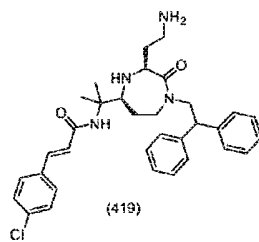
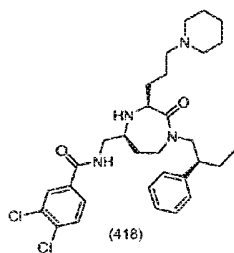


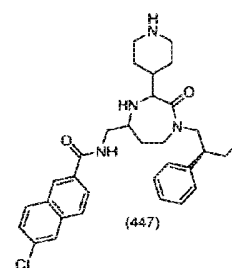
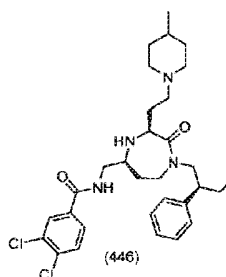
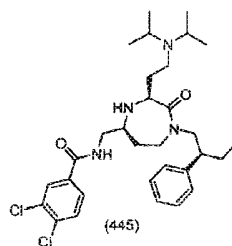
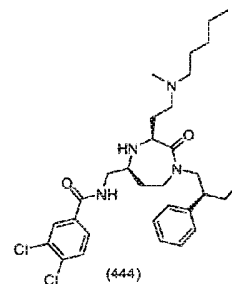
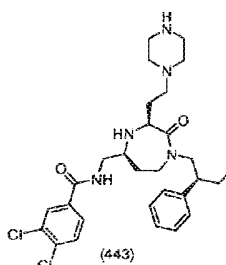
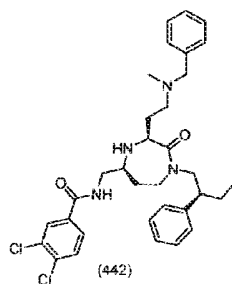
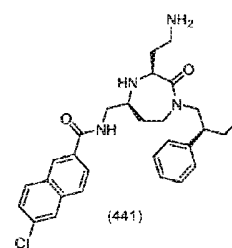
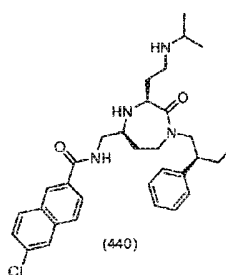
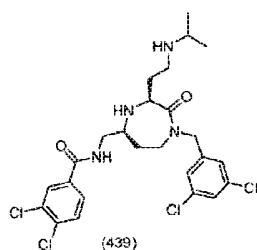
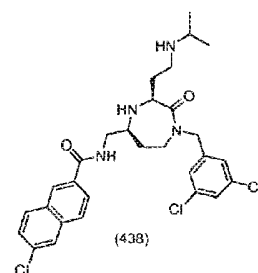
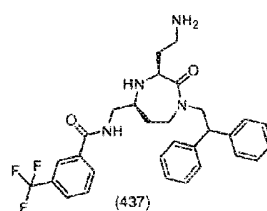
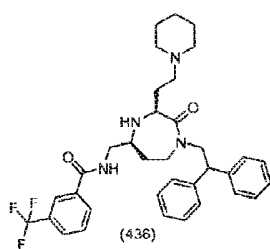
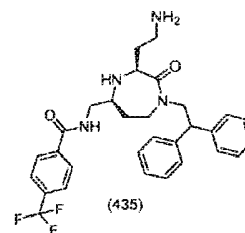
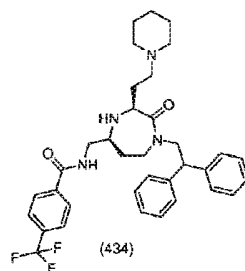
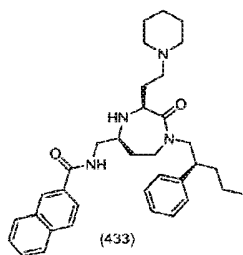


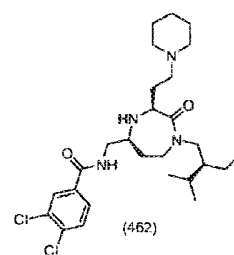
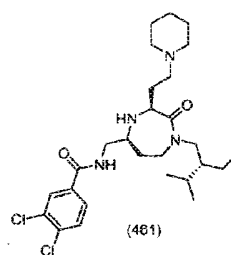
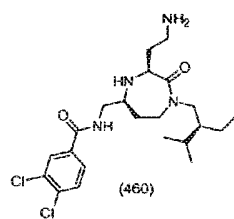
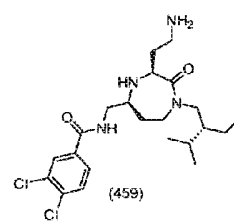
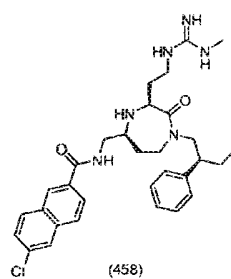
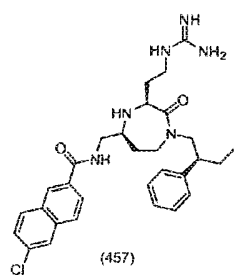
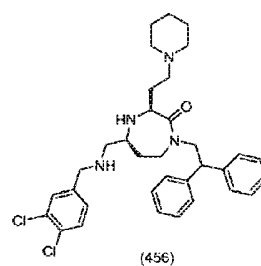
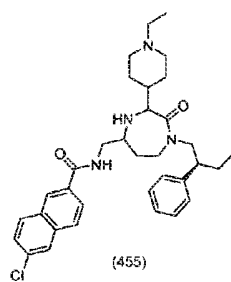
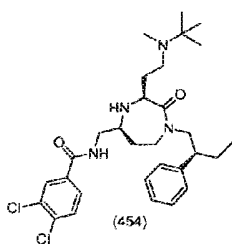
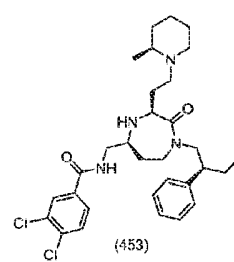
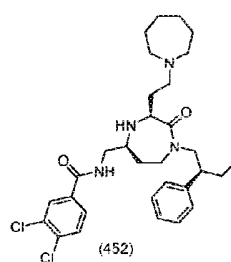
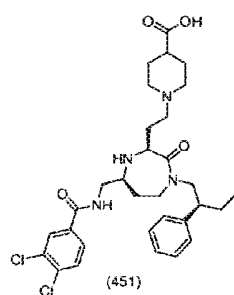
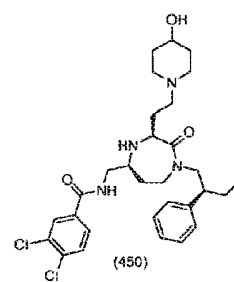
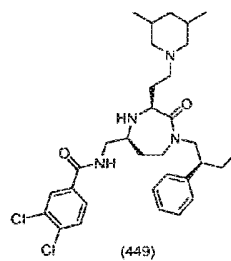
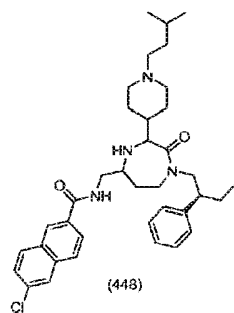


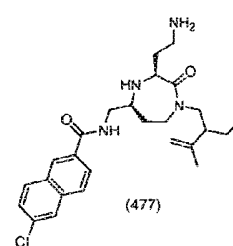
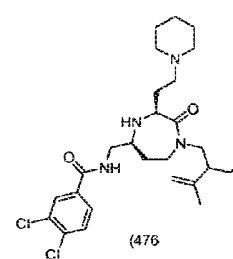
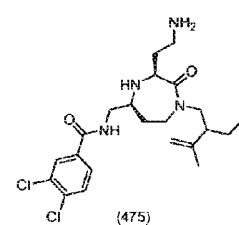
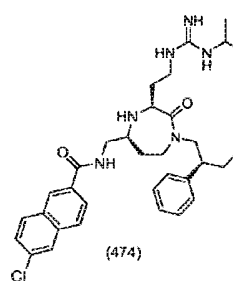
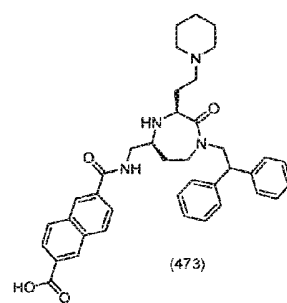
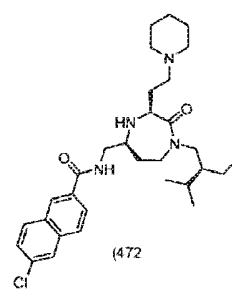
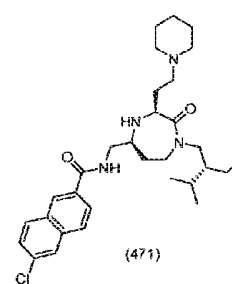
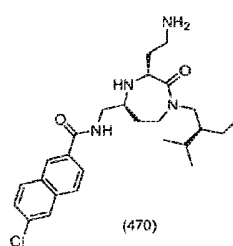
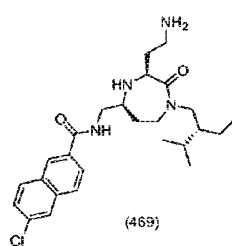
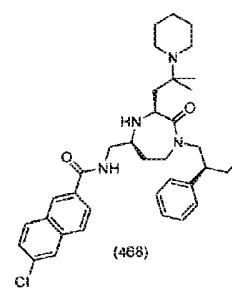
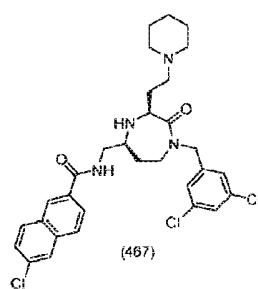
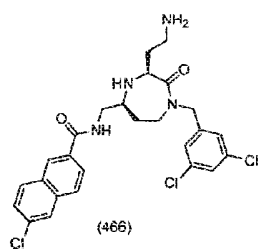
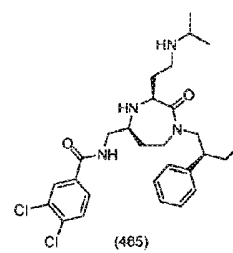
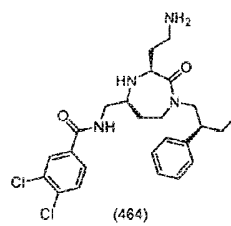
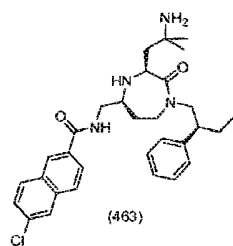


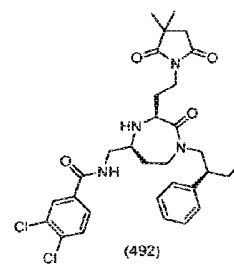
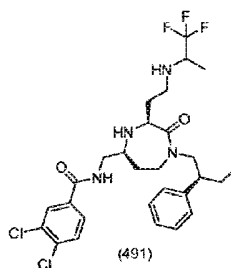
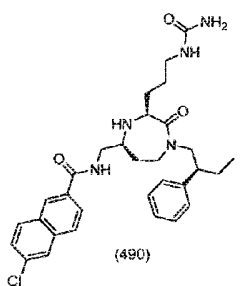
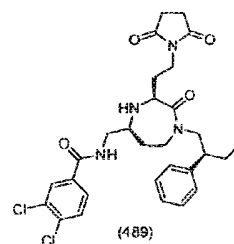
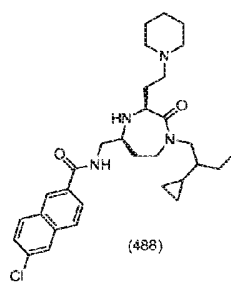
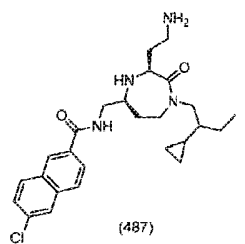
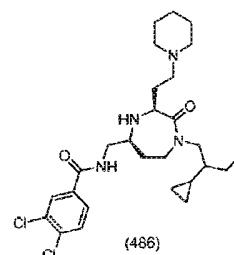
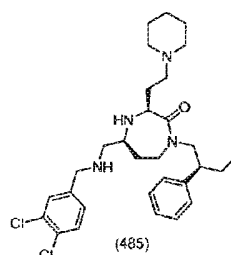
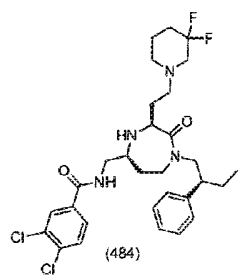
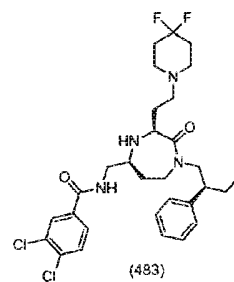
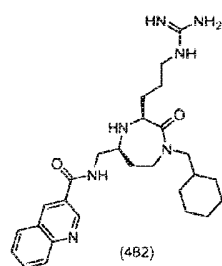
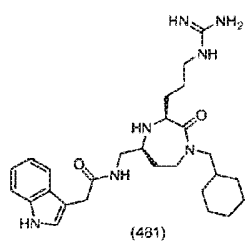
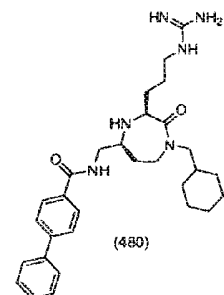
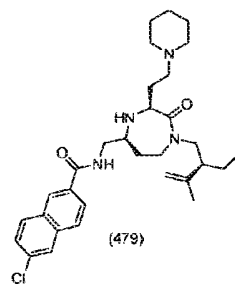
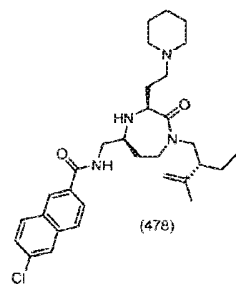


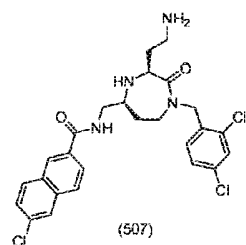
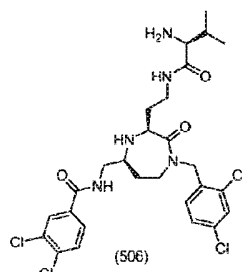
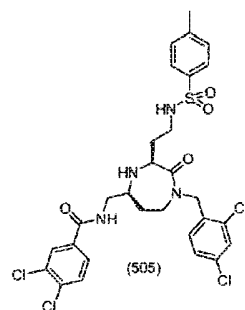
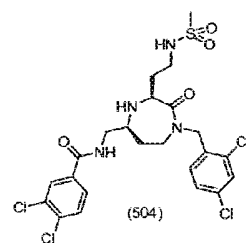
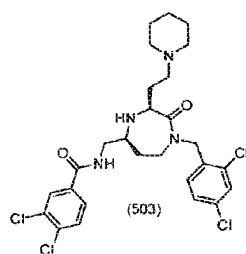
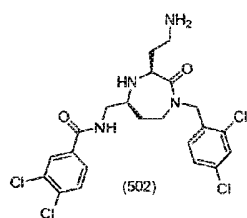
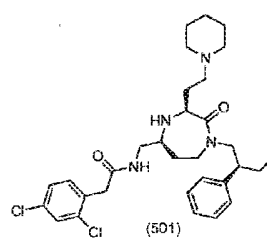
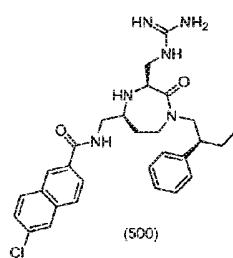
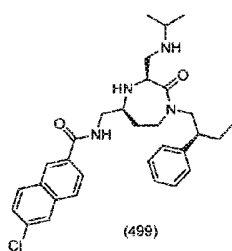
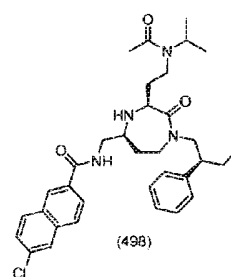
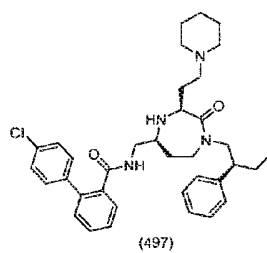
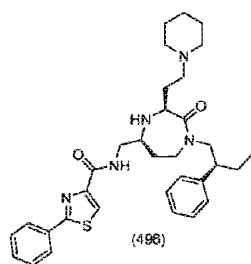
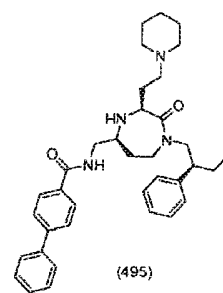
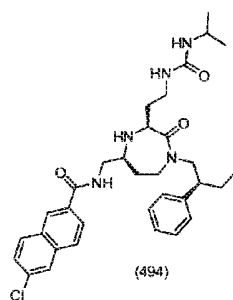
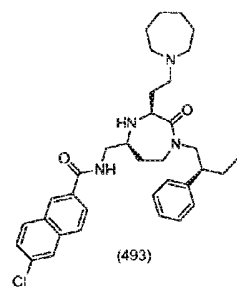


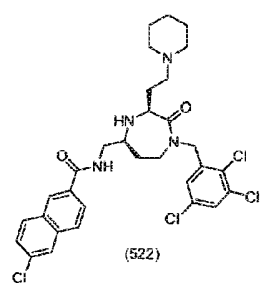
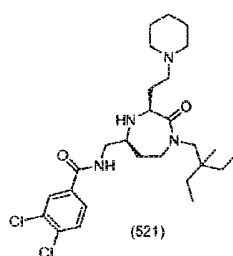
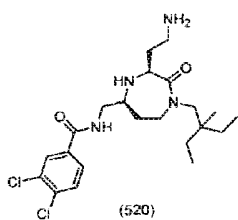
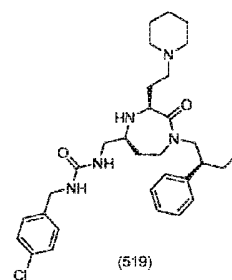
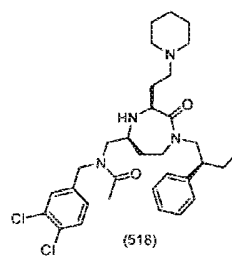
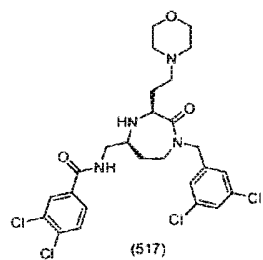
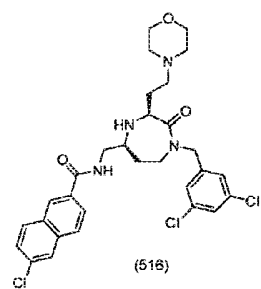
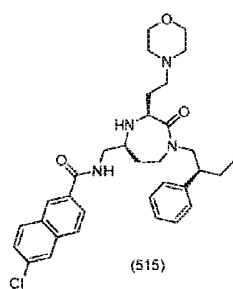
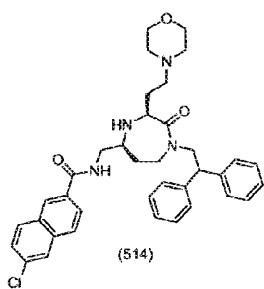
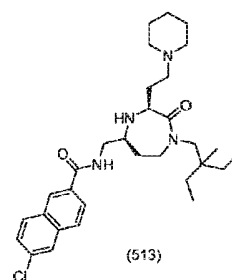
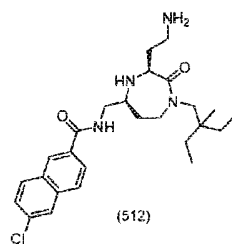
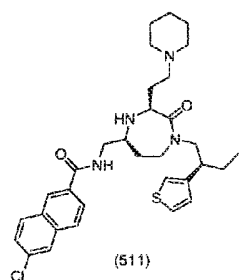
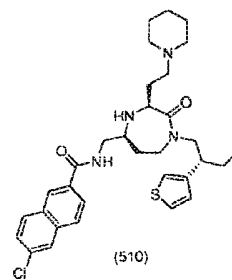
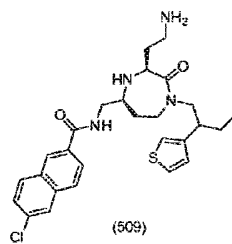
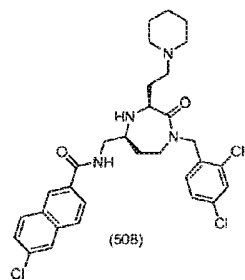


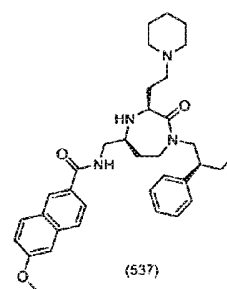
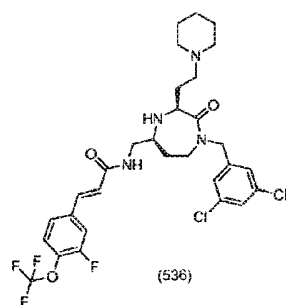
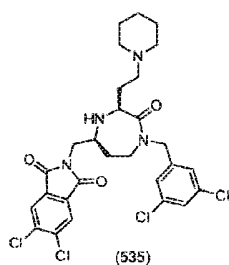
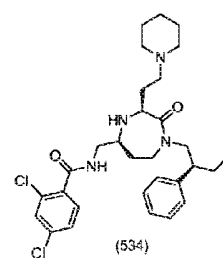
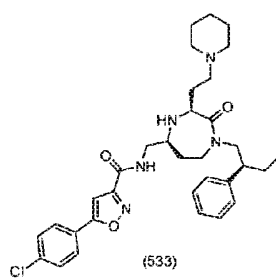
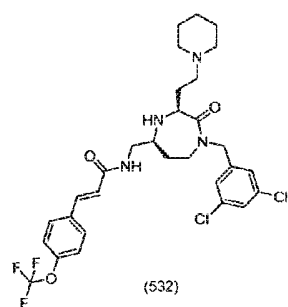
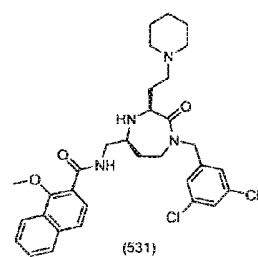
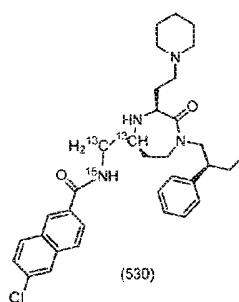
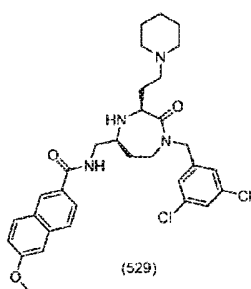
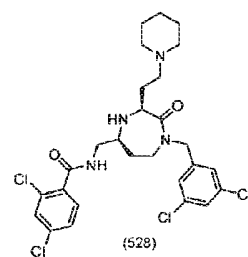
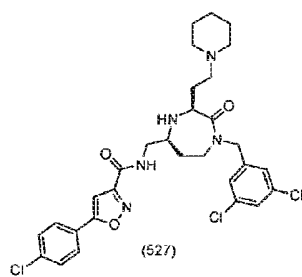
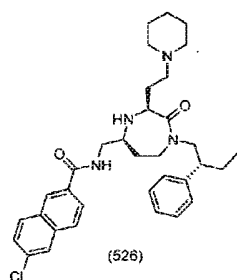
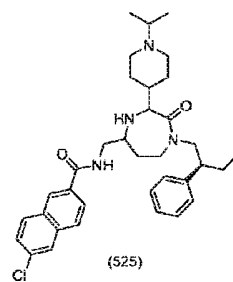
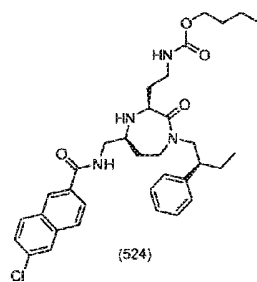
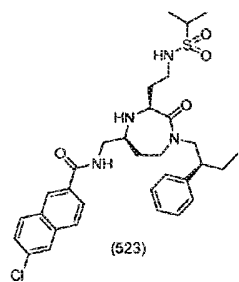




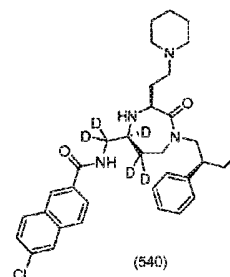
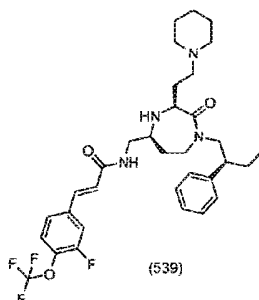
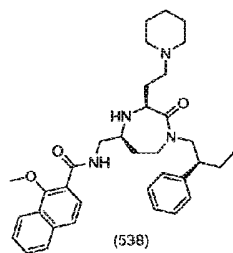












ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

A fim de auxiliar o leitor, os nomes dos compostos da invenção conforme discutido acima são como se segue:

- (14) N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (25) N-(((3S,5S)-3-(2-(dietilamino)etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida
- (31) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida
- (33) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)acrilamida
- (37) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-2-oxo-1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (38) N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (39) N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (49) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- (50) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)naftaleno-2-sulfonamida
- (54) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (60) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-bromo-N-metil-2-naftamida
- (62) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-4-metil-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-bromo-2-naftamida
- (63) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (64) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (65) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-(isopropilamino)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (67) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-(3-metilguanidino)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (71) (E)-N-(((3S,5S)-3-butil-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida
- (79) N-((S)-1-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)-etil)acetamida
- (81) (S)-2-acetamido-N-((S)-1-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)-3-(1H-imidazol-5-il)propanamida
- (83) (S)-1-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)carbamato de propilo

- (85) N-((R)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)-etil)acetamida
- (86) (S)-2-acetamido-N-((R)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida
- (87) (R)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil-carbamato de propilo
- (105) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (106) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)bifenil-4-carboxamida
- (107) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1H-indole-2-carboxamida
- (108) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)bifenil-4-carboxamida
- (109) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1H-indole-2-carboxamida
- (110) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(naftalen-2-il)acetamida
- (111) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxamida
- (112) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(naftalen-2-il)acetamida

- pil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)quinolina-3-carboxamida
- (113) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)quinoxalina-2-carboxamida
- (114) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)isoquinolina-3-carboxamida
- (115) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (116) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)quinolina-2-carboxamida
- (117) N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (118) N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(naftalen-2-il)-acetamida
- (119) N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1-naftamida
- (120) N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(1H-indol-3-il)-acetamida
- (121) N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(bifenil-4-il)-acetamida
- (122) N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (123) N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-

- 2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(naftalen-2-il)-acetamida
- (124) N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1-naftamida
- (125) N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(naftalen-1-il)-acetamida
- (126) N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(2,2-difeniletíl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (127) (S)-N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(2,2-difeniletíl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina-3-carboxamida
- (128) (R)-N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(2,2-difeniletíl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina-3-carboxamida
- (129) N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(2,2-difeniletíl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzofuran-2-carboxamida
- (130) (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(3-(3-metil-guanidino)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-3-carboxamida
- (131) (S)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-3-carboxamida
- (132) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzofuran-2-carboxamida
- (133) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2,3-di-hidro-1H-indeno-2-carboxamida

- (134) (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-3-carboxamida
- (135) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida
- (136) 2,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (137) 2,5-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (138) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (139) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)ciclo-hexanocarboxamida
- (140) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-fenoxibenzamida
- (141) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-fenoxibenzamida
- (142) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1H-indole-2-carboxamida
- (143) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-fenilpropanamida
- (144) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dimetilbenzamida
- (145) 4-terc-butil-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida

- (146) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletìl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2,4-dimetoxibenzamida
- (147) 2-ciclo-hexil-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletìl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-acetamida
- (148) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletìl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzo[d][1,3]-dioxole-5-carboxamida
- (149) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletìl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1H-benzo[d]-imidazole-5-carboxamida
- (150) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletìl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carboxamida
- (151) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletìl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)ciclopentano-carboxamida
- (152) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletìl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (153) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletìl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)cinamamida
- (154) 3,5-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletìl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (155) 2-(2,4-diclorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletìl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-metil)acetamida
- (156) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletìl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1-metoxi-2-naftamida

- (157) 2-(3,4-diclorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-metil)acetamida
- (158) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-metoxi-2-naftamida
- (159) (E)-3-(2,4-diclorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (160) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)adamantane-1-carboxamida
- (161) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-fenoxiacetamida
- (162) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-metoxi-2-naftamida
- (163) 4-bromo-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (164) (S)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxine-2-carboxamida
- (165) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-metil)acrilamida
- (166) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(tiofen-2-il)acrilamida
- (167) (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-



- propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2,3-di-hidro-benzo[b][1,4]dioxine-2-carboxamida
- (168) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-hidroxi-fenil)acrilamida
- (169) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2-metoxi-fenil)acrilamida
- (170) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolil-acrilamida
- (171) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2-(tri-fluorometil)fenil)acrilamida
- (172) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-fluoro-fenil)acrilamida
- (173) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-metil-3-fenilacrilamida
- (174) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopro-pil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-fenilciclo-propanocarboxamida
- (175) 2-(2,4-diclorofenoxi)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-metil)acetamida
- (176) (E)-3-(3-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-metil)acrilamida

- (177) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeni)etil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzo[d]tiazole-6-carboxamida
- (178) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletıl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-fenilfuran-2-carboxamida
- (179) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletıl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-metoxifenil)acrilamida
- (180) 6-bromo-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletıl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (181) N-(((3S,5S)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1-fenetyl-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (182) N-(((3S,5S)-1-(3,4-diclorofenetyl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (183) N-(((3S,5S)-1-(2,4-diclorofenetyl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (184) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletıl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzo[b]tiofeno-5-carboxamida
- (185) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletıl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-metil-1-fenil-1H-pirazole-4-carboxamida
- (186) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletıl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-metoxifenil)acrilamida
- (187) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletıl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida

- (188) (E)-3-(2-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-metil)acrilamida
- (189) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeni)etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2-hidroxi-fenil)acrilamida
- (190) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-m-tolil-acrilamida
- (191) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-(tri-fluorometil)fenil)acrilamida
- (192) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-hidroxi-fenil)acrilamida
- (193) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2-fluorofenil)acrilamida
- (194) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-o-tolil-acrilamida
- (195) (Z)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeni)etil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-fluoro-3-fenilacrilamida
- (196) N-((1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piperidin-4-il)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (197) N-((1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piperidin-4-il-metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (198) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidino-

- propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-fluorofenil)acrilamida
- (199) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilamida
- (200) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenilpropil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (201) N-(((3S,5S)-1-(ciclo-hexilmetil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (202) N-(((3S,5S)-1-(1-adamantilmetil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (203) N-(((3S,5S)-1-((S)-1,1-difenilpropan-2-il)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (204) N-(((3S,5S)-1-((R)-1,1-difenilpropan-2-il)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (205) N-(((3S,5S)-1-ciclo-hexil-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (206) N-(((3S,5S)-1-((R)-1-fluoro-1,1-difenilpropan-2-il)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (207) (E)-3-(2,6-difluorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (208) (E)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (209) (E)-3-(4-bromofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-

- 3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-metil)acrilamida
- (210) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletıl)-3-(3-guanidino-  
propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-etoxi-  
fenil)acrilamida
- (211) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletıl)-2-  
-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-bromo-2-naftamida
- (212) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletıl)-2-  
-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)cinamamida
- (213) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difenile-  
til)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)-  
acrilamida
- (214) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletıl)-3-(3-guanidinopro-  
pil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,4-dimetoxi-2-  
-naftamida
- (215) N-(((3S,5S)-3-(3-(3,3-dimetilguanidino)propil)-1-  
-(2,2-difeniletıl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-  
-naftamida
- (216) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletıl)-3-(3-guanidinopro-  
pil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-hidroxi-2-  
-naftamida
- (217) 6-amino-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletıl)-3-(3-guanidi-  
nopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (218) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difenile-  
til)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolilacril-  
-amida
- (219) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difenile-  
til)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-fluoro-  
fenil)acrilamida

- (220) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida
- (221) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-etil-hexanamida
- (222) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dimetilbenzamida
- (223) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- (224) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-etil-hexanamida
- (225) N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclo-hexilamino)propil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (226) N-(((3S,5S)-3-(3-guanidinopropil)-1-(naftalen-2-il)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (227) N-(((3S,5S)-1-((9H-fluoren-9-il)metil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (228) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclo-hexilamino)propil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-fluorofenil)acrilamida
- (229) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(4-(isopropilamino)butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (230) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2,4-difluorofenil)acrilamida
- (231) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-cyanofenil)acrilamida
- (232) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(naftalen-2-il)acrilamida

- (233) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletile)-2-  
-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(4-fluorofenoxi)-  
acetamida
- (234) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletile)-2-  
-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-(4-clorofenil)furan-  
-2-carboxamida
- (235) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletile)-2-  
-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(1H-pirrol-1-il)-  
benzamida
- (236) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletile)-2-  
-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-oxo-1-  
fenilpirrolidina-3-carboxamida
- (237) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletile)-2-  
-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-(4-clorofenil)isoxa-  
zole-3-carboxamida
- (238) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletile)-2-  
-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-(furan-2-il)isoxazo-  
le-3-carboxamida
- (239) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletile)-2-  
-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-feniltiazole-4-  
-carboxamida
- (240) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletile)-2-  
-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(3,5-dimetil-1H-  
-pirazol-1-il)benzamida
- (241) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletile)-2-  
-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-metil-1-fenil-1H-  
-pirazole-4-carboxamida
- (242) N-(((3S,5S)-1-(2-ciclo-hexiletile)-3-(3-guanidinopro-  
pil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- (243) N-(((3S,5S)-1-(2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (244) N-(((3S,5S)-1-(2,2-bis(4-metoxifenil)etil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (245) N-(((3S,5S)-3-(3-(benzilamino)propil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (246) N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclopentilamino)propil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (247) N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclobutilamino)propil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (248) N-(((3S,5S)-3-(3-(diciclobutilamino)propil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (249) N-(((3S,5S)-1-benzil-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (250) N-(((3S,5S)-1-(2,2-bis(4-fluorofenil)etil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (251) N-(((3S,5S)-3-(3-guanidinopropil)-1-(naftalen-2-il-metil))-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (252) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(5-metiltiofen-2-il)acrilamida
- (253) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-fenil-1H-pirazole-5-carboxamida
- (254) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difenil-



- etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-fluorofenil)-N-metilacrilamida
- (255) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difenil)-etil)-4-metil-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-fluorofenil)acrilamida
- (256) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletal)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(3-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazol-1-il)benzamida
- (257) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difenil)-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-bromofenil)acrilamida
- (258) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletal)-2-oxo-3-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (259) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletal)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (260) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletal)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (261) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletal)-2-oxo-3-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (262) N-(((3S,5S)-3-(3-(azetidin-1-il)propil)-1-(2,2-difeniletal)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (263) N-(((3S,5S)-3-(3-guanidinopropil)-1-(naftalen-1-il)metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (264) N-(((3S,5S)-3-(3-guanidinopropil)-1-(2-(naftalen-2-il)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (265) N-(((3S,5S)-1-((S)-2-acetamido-2-feniletal)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- (266) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletıl)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)cinamamida
- (267) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletıl)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dimetilbenzamida
- (268) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletıl)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida
- (269) N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(ciclobutanocarboxamido)-2-feniletıl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (270) N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(cyclohexanocarboxamido)-2-feniletıl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (271) N-(((3S,5S)-3-(aminometil)-1-(2,2-difeniletıl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (272) (E)-N-(((3S,5S)-3-(aminometil)-1-(2,2-difeniletıl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)-acrilamida
- (273) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletıl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-fluorofenil)-acrilamida
- (274) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletıl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolilacrilamida
- (275) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletıl)-2-oxo-3-(piperidin-1-il)metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (276) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletıl)-2-oxo-3-(piperidin-1-il)metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

- (277) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletıl-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- (278) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletıl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dimetilbenzamida
- (279) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletıl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)cinamamida
- (280) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletıl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)-acrilamida
- (281) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletıl)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida
- (282) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletıl)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dimetilbenzamida
- (283) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletıl)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)cinamamida
- (284) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletıl)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-fluorofenil)acrilamida
- (285) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletıl)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolilacrilamida
- (286) N-(((3S,5S)-1-(3,5-dimetilbenzil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (287) N-(((3S,5S)-1-((S)-2-benzamido-2-feniletıl)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (288) N-(((3S,5S)-1-((R)-2-benzamido-2-feniletıl)-3-(3-

- guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (289) N-(((3S,5S)-3-(3-guanidinopropil)-1-(2-metoxi-2-feniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (290) N-(((3S,5S)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1-(2-fenil-2-propoxietil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (291) N-(((3S,5S)-1-(2-(benziloxi)-2-feniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (292) N-(((3S,5S)-1-(2-(alliloxi)-2-feniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (293) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-acetamidopropil)-1-(2,2-difenileti))-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolil-acrilamida
- (294) N-(3-((2S,7S)-4-(2,2-difeniletil)-3-oxo-7-(((E)-3-p-tolilacrilamido)metil)-1,4-diazepan-2-il)propil)-ciclo-hexanocarboxamida
- (295) N-(((3S,5S)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1-(2-fenoxi-2-feniletil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (296) 3-((3S,5S)-5-((2-naftamido)metil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-1-il)-2-fenilpropanoato de etilo
- (297) N-(((3S,5S)-1-(2-etilbutil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (298) N-(((3S,5S)-1-((3,5-dimetilciclo-hexil)metil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (299) N-(2-((2S,7S)-7-(((E)-3-(4-clorofenil)acrilamido)metil)-4-(2,2-difeniletil-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)-etil)ciclo-hexanocarboxamida

- (300) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2-ciclohexilacetamido)etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (301) N-(2-(((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-aminoetil)-1,4-diazepan-5-il)etil)benzamida
- (302) 3,4-dicloro-N-(2-(((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-aminoetil)-1,4-diazepan-5-il)etil)benzamida
- (303) N-(2-(((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-aminoetil)-1,4-diazepan-5-il)etil)-2-naftamida
- (304) N-(2-(((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)etil)benzamida
- (305) 3,4-dicloro-N-(2-(((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)etil)benzamida
- (306) N-(2-(((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)etil)-2-naftamida
- (307) N-(((3S,5S)-1-(3-(dimetilamino)-3-oxo-2-fenilpropil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-metil)-2-naftamida
- (308) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- (309) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)-acrilamida
- (310) N-(((3S,5S)-1-(3-cloro-5-fluorobenzil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (311) N-(((3S,5S)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (312) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3-cloro-5-fluoroben-

- zil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (313) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3,5-difluorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (314) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,5-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (315) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,6-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (316) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3,5-dimetoxibenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (317) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2-clorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (318) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,3-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (319) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,4-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (320) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (321) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3-fluoro-5-metilbenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (322) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil))-2-naftamida
- (323) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(4-clorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (324) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-2-oxo-1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (325) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-2-oxo-1-(1-fenilciclohexil)metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (326) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-

- 3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida
- (327) N-(((3S,5S)-1-(3,5-dichlorobenzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (328) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (329) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro
- (330) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)-acrilamida
- (331) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (332) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida
- (333) N-(((3S,5S)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (334) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-cloro-3-fluorobenzamida
- (335) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-cloro-3-metilbenzamida
- (336) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-cloro-4-fluorobenzamida
- (337) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-cloro-4-metilbenzamida
- (338) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2-etilbutil)-2-

- oxo-3-(piperidin-1-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)acrilamida
- (339) N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difeniletíl)-2-oxo-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)etil)-2-naftamida
- (340) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil))-1-(3,5-bis(trifluorometil)benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (341) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil))-1-(3-clorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (342) N-(((3S,5S)-2-oxo-1-(2-fenilbutil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (343) N-(((3S,5S)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1-(3-oxo-2-fenil-3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)-2-naftamida
- (344) N-(((3S,5S)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1-(3-oxo-2-fenil-3-(fenilamino)propil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)-naftamida
- (345) 3,4-dicloro-N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difeniletíl)-3-(2-(isopropilamino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-etil)benzamida
- (346) 3,4-dicloro-N-(2-((3S,5R)-3-(2-(diisopropilamino)-etil)-1-(2,2-difeniletíl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-etil)benzamida
- (347) N-(((3S,5S)-3-(aminometil)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- (348) N-(((3S,5S)-3-(aminometil)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (349) (E)-N-(((3S,5S)-3-(aminometil)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)-acrilamida



- (350) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(piperidin-1-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida
- (351) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(piperidin-1-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (352) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-2-oxo-1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- (353) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-2-oxo-1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)-acrilamida
- (354) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida
- (355) N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (356) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-2-oxo-1-(1,4-diazepan-5-il(S)-2-fenilpropil)))metil)-2-naftamida
- (357) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-2-oxo-1-((R)-2-fenil)-propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (358) N-(((3S,5S)-3-(2-(dimetilamino)etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (359) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida
- (360) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3,5-dietinilbenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (361) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-(dietilamino)etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-metil)acrilamida

- (362) N-(((3S,5S)-3-(2-(diethylamino)etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (363) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida
- (364) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (365) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)acrilamida
- (366) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- (367) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (368) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (369) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida
- (370) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoeti))-1-(2-etilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- (371) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-bromo-2-naftamida
- (372) N-(((3S,5S)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida
- (373) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etilil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- (374) 6-bromo-N-(((3S,5S)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (375) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-((3,5-dimetilciclohexil)metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- (376) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-((3,5-dimetilciclohexil)metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (377) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-((3,5-dimetilciclohexil)metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida
- (378) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletal)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (379) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletal)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida
- (380) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletal)-2-oxo-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (381) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletal)-3-(2-(isopropilamino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (382) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletal)-3-(2-(isopropilamino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (383) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletal)-3-(2-(isopropilamino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (384) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-((2,6-dimetilciclohexil)metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- (385) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (386) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-((3,5-dimetilciclo-hexil)-metil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (387) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-((3,5-dimetilciclo-hexil)-metil)-3-(2-(isopropilamino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (388) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(3-metil-2-fenil)butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (389) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (390) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-2-oxo-1-((R)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (391) 3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)propanamida
- (392) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)-propanamida
- (393) N-(((2S,7S)-7-(((E)-3-(4-clorofenil)acrilamido)-metil)-4-(2,2-difeniletil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)-metil)picolinamida
- (394) N-(((3S,5S)-1-((R)-3-metil-2-fenil)butil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (395) N-(((3S,5S)-1-((S)-3-metil-2-fenilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- (396) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-isopropilfenil)acrilamida
- (397) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-isopropilfenil)-acrilamida
- (398) (E)-3-(2,4-dimetilfenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (399) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2,4-dimetilfenil)-acrilamida
- (400) (E)-3-(2,4-difluorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (401) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2,4-difluorofenil)acrilamida
- (402) N-(((2S,7S)-7-(((E)-3-(4-clorofenil)acrilamido)-metil)-4-(2,2-difeniletil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)-metil)ciclo-hexanocarboxamida
- (403) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(2-morpholinoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-acrilamida
- (404) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (405) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

- (406) 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (407) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (408) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-(isopropilamino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (409) 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (410) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida
- (411) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida
- (412) ((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamato de benzilo
- (413) (E)-3-(4-bromofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (414) 5-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)isoxazole-3-carboxamida
- (415) 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- (416) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-  
-(piperidin-1-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)ben-  
zamida
- (417) 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(3-  
-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-  
-naftamida
- (418) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-  
-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-  
benzamida
- (419) (E)-N-(2-((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difenile-  
til)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)propan-2-il)-3-(4-cloro-  
fenil)acrilamida
- (420) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(2-((3S,5S)-1-(2,2-difenil-  
etil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-  
-5-il)propan-2-il)acrilamida
- (421) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-((R)-2-(4-clorofenil)-  
propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (422) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-(4-clorofenil)-  
propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (423) N-(((3S,5S)-1-((R)-2-(4-clorofenil)propil)-2-oxo-3-  
-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-  
-naftamida
- (424) N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(4-clorofenil)propil)-2-oxo-3-  
-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-  
-naftamida
- (425) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(metil(fenil)amino)-  
etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-  
-il)metil)benzamida
- (426) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(diethylamino)etil)-2-

- oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida
- (427) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-morpholinoetil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (428) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(2-(fenilamino)etil)-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida
- (429) N-(((3S,5S)-3-(2-(benzy) amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida
- (430) N-(((3S,5S)-3-(2-(tert-butilamino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida
- (431) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)benzamida
- (432) N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenilpentil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (433) N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilpentil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (434) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(trifluorometil)benzamida
- (435) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(trifluorometil)-benzamida
- (436) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(trifluorometil)benzamida



- (437) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletıl)-2-  
-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(trifluorometil)-  
benzamida
- (438) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-3-(2-(iso-  
propilamino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-  
-naftamida
- (439) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-3-(2-  
-(isopropilamino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-  
metil)benzamida
- (440) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(isopropilamino)etil)-2-oxo-  
-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-  
-naftamida
- (441) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-  
butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- (442) N-(((3S,5S)-3-(2-(benzil(metil)amino)etil)-2-oxo-1-  
-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-  
-diclorobenzamida
- (443) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-  
-(2-(piperazin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-  
benzamida
- (444) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(metil(pentil)amino)-  
etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)-  
metil)benzamida
- (445) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(diisopropilamino)etil)-  
-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)-  
metil)benzamida
- (446) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(4-metilpiperidin-1-il)-  
etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)-  
metil)benzamida

- (447) (S)-6-cloro-N-((2-oxo-1-(2-fenil-butil)-3-(piperidin-4-il)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (448) (S)-6-cloro-N-(3-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2-oxo-1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (449) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (450) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (451) ácido 1-(2-((2S,7S)-7-((3,4-diclorobenzamido)metil)-3-oxo-4-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-2-il)etil)-piperidina-4-carboxílico
- (452) N-(((3S,5S)-3-(2-(azepan-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida
- (453) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-((S)-2-metil)piperidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (454) N-(((3S,5S)-3-(2-(tert-butil(metil)amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- (455) 6-cloro-N-((3-(1-etilpiperidin-4-il)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (456) (3S,5S)-5-((3,4-diclorobenzilamino)metil)-1-(2,2-difeniletil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-2-ona
- (457) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-guanidinoetil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- (458) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(3-metilguanidino)etil)2-  
-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-  
-naftamida
- (459) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-((R)-2-etil-3-metil-  
butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-  
benzamida
- (460) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-((S)-2-etil-3-metil-  
butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-  
benzamida
- (461) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-etil-3-metilbutil)-  
-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-  
metil)benzamida
- (462) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-etil-3-metilbutil)-  
-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-  
metil)benzamida
- (463) N-(((3S,5S)-3-(2-amino-2-metilpropil)-2-oxo-1-((S)-2-  
-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-  
-naftamida
- (464) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-  
butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- (465) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(isopropilamino)etil)-2-  
-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-  
benzamida
- (466) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-  
-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- (467) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(2-  
-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-  
-naftamida
- (468) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-metil-2-(piperidin-1-il)-

- propil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (469) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-((R)-2-etil-3-metil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- (470) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-((S)-2-etil-3-metil-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- (471) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-etil-3-metilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)-2-naftamida
- (472) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-etil-3-metilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)-2-naftamida
- (473) ácido 6-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamoil)-2-naftóico
- (474) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(3-isopropilguanidino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (475) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etil-3-metilbut-3-enil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida
- (476) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2-etil-3-metilbut-3-enil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)benzamida
- (477) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etil-3-metilbut-3-enil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida

- (478) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-etil-3-metilbut-3-enil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)-2-naftamida
- (479) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-etil-3-metilbut-3-enil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)-2-naftamida
- (480) N-(((3S,5S)-1-(ciclo-hexilmetil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)bifenil-4-carboxamida
- (481) N-(((3S,5S)-1-(ciclo-hexilmetil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(1H-indol-3-il)acetamida
- (482) N-(((3S,5S)-1-(ciclo-hexilmetil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)quinolina-3-carboxamida
- (483) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (484) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenil)butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (485) (3S,5S)-5-((3,4-diclorobenzilamino)metil)-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-2-ona
- (486) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2-ciclopropilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida
- (487) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-ciclopropilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- (488) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2-ciclopropilbutil)-2-oxo-3-

- (2- (piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (489) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (490) 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(3-ureidopropil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (491) 3,4-dicloro-N-(((3S,SS)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (492) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,3-dimetil-2,5-dioxopirrolidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (493) N-(((3S,5S)-3-(2-(azepan-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- (494) 6-cloro-N-(((3S,SS)-3-(2-(3-isopropilureido)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (495) N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)bifenil-4-carboxamida
- (496) N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-feniltiazole-4-carboxamida
- (497) 4'-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)bifenil-2-carboxamida
- (498) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(N-isopropilacetamido)etil)-

- 2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-  
-2-naftamida
- (499) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-((isopropilamino)metil)-2-oxo-  
-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-  
-naftamida
- (500) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(guanidinometil)-2-oxo-1-((S)-  
-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (501) 2-(2,4-diclorofenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-  
-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-  
-5-il)metil)acetamida
- (502) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,4-diclorobenzil)-2-  
-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- (503) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,4-diclorobenzil)-2-oxo-  
-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-  
benzamida
- (504) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,4-diclorobenzil)-3-(2-  
-(metilsulfonamido)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-  
metil)benzamida
- (505) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,4-diclorobenzil)-3-(2-  
-(4-metilfenilsulfonamido)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-  
-il)metil)benzamida
- (506) N-(((3S,5S)-3-(2-((S)-2-amino-3-metilbutanamido)-  
etil)-1-(2,4-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-  
-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- (507) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,4-diclorobenzil)-2-  
-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- (508) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2,4-diclorobenzil)-2-oxo-3-(2-  
-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-  
-naftamida

- (509) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-2-oxo-1-(2-(tiofen-3-il)-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- (510) 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-((R)-2-(tiofen-3-il)butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (511) 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1-((S)-2-(tiofen-3-il)butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (512) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etil-2-metilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- (513) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2-etil-2-metilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (514) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (515) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (516) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-3-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (517) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-3-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (518) N-(3,4-diclorobenzil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acetamida
- (519) 1-(4-clorobenzil)-3-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)ureia
- (520) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etil-2-metilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida



- (521) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2-etil-2-metilbutil)-2-  
-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-  
metil)benzamida
- (522) 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-  
-1-(2,3,5-triclorobenzil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-  
-naftamida
- (523) 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(1-metiletilsulfonamido)-  
etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)-  
metil)-2-naftamida
- (524) 2-((2S,7S)-7-((6-cloro-2-naftamido)metil)-3-oxo-4-  
-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-2-il)etilcarbamato  
de butilo
- (525) (S)-6-cloro-N-((3-(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-oxo-  
-1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (526) 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenilbutil)-3-(2-  
-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-  
-naftamida
- (527) 5-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-  
-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-  
metil)isoxazole-3-carboxamida
- (528) 2,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-  
-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-  
benzamida
- (529) N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(2-(piperi-  
din-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-metoxi-2-  
-naftamida
- (530) 6-cloro-N-([5-<sup>13</sup>C, 4-<sup>15</sup>N] (3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-  
butil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-  
[<sup>13</sup>C]metil)-2-naftamida

- (531) N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-1-metoxi-2-naftamida
- (532) (E)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrilamida
- (533) 5-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)isoxazole-3-carboxamida
- (534) 2,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida
- (535) 5,6-dicloro-2-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-isoindolina-1,3-diona
- (536) (E)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acrilamida
- (537) 6-metoxi-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (538) 1-metoxi-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (539) (E)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

(540) 6-cloro-N-([5,6,6-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>] (3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-butyl)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-[<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]metil)-2-naftamida

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

#### UTILIDADE INDUSTRIAL

Como indicado anteriormente, os compostos da invenção são antagonistas do MC5R e por conseguinte podem ser utilizados para modular a atividade de MC5R ou um seu fragmento ou análogo ou equivalente funcional expondo MC5R ou um seu fragmento ou análogo ou equivalente funcional a um composto da invenção.

De acordo com isto, os compostos da presente invenção podem ser utilizados no tratamento de qualquer condição em que a modulação da atividade de MC5R ou de um seu fragmento ou análogo ou equivalente funcional deverá levar a um efeito benéfico sobre essa condição. Como tal, os compostos da invenção podem ser usados em métodos de tratamento, prevenção ou controlo de uma condição associada quer direta quer indiretamente com a atividade de MC5R ou um seu fragmento ou análogo ou equivalente funcional num mamífero, em que uma quantidade moduladora do MC5R do composto da invenção é administrada ao mamífero. Uma condição associada à atividade do MC5R é o excesso de secreção de sebo e condições relacionadas com o mesmo. Numa forma de realização do método, a condição é seleccionada a partir do grupo constituído por acne, seborreia e dermatite

seborreica. Numa forma de realização, o acne é selecionado de entre o grupo constituído por acne vulgar, acne conglobada e acne fulminante. Numa forma de realização específica, a condição é a acne vulgar.

Por exemplo, a regulação em baixa do MC5R leva a uma redução da secreção de sebo e por conseguinte pode ser utilizada no tratamento ou profilaxia de numerosas condições nas quais a secreção de sebo em excesso é observada tal como na acne, seborreia e dermatite seborreica.

Os compostos da presente invenção também podem ser úteis no tratamento, prevenção ou controlo de numerosas condições que se relacionem com processos biológicos controlados por MC5R, tais como as doenças relacionadas com inflamação. Os compostos também podem ser úteis para o tratamento ou a prevenção de cancros, tais como síndrome de Muir-Torre ou outros cancros da glândula sebácea.

Devido ao seu impacto sobre a secreção de sebo os compostos da presente invenção também podem encontrar aplicação em tratamentos onde é desejável a secreção de sebo reduzida, tais como em tratamentos cosméticos. Os compostos podem por conseguinte ser utilizados em métodos de redução de secreção de sebo por um mamífero compreendendo o método a administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I).

A administração de compostos da Fórmula (I) a um

paciente, tal como seres humanos, pode ser feita por administração tópica, por qualquer dos modos aceites para administração entérica tal como oral ou retal, ou por administração parentérica, tal como as vias subcutânea, intramuscular, intravenosa e intradérmica. A injeção pode ser em bolo ou por via de infusão contínua ou intermitente. O composto ativo é geralmente incluído num agente de suporte ou diluente farmacêuticamente aceitável e numa quantidade suficiente para entregar ao paciente uma dose terapeuticamente eficaz.

Na utilização, os compostos da invenção podem ser administrados em qualquer forma ou modo que torne o composto biodisponível. Um especialista na técnica de preparação de formulações pode prontamente seleccionar a forma e o modo de administração apropriados dependendo das características particulares do composto selecionado, da condição a ser tratada, da fase da doença a ser tratada e de outras circunstâncias relevantes. Nós encaminhamos o leitor para *Remingtons Pharmaceutical Sciences*, 19ª edição, Mack Publishing Co., 1995, para informação adicional.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados isoladamente ou sob a forma de uma composição farmacêutica em combinação com um agente de suporte, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Os compostos da invenção, ainda que eficazes por si próprios, são tipicamente formulados e administrados na forma dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, uma vez que estas

formas são tipicamente mais estáveis, mais facilmente cristalizadas e têm maior solubilidade.

Os compostos são, contudo, tipicamente utilizados sob a forma de composições farmacêuticas que são formuladas dependendo do modo de administração desejado. Como tal, numa forma de realização adicional, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica que inclui um composto de Fórmula (I) e um agente de suporte, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. As composições são preparadas de maneiras bem conhecidas na técnica.

Os compostos de fórmula (I) podem ser usados ou administrados em combinação com um ou mais fármacos adicionais. Os compostos da presente invenção podem ser usados em combinação com um ou mais outros compostos farmacêuticamente ativos, tais como outros tratamentos antiacne. Numa forma de realização, o outro agente farmacêuticamente ativo é selecionado a partir do grupo constituído por antibióticos, retinoides, agentes anti-androgénios e esteroides. Exemplos de outros compostos farmacêuticamente ativos que podem ser combinados com um composto de fórmula (I) e administrados em combinação simultânea ou sequencial com os mesmos podem incluir, a título de exemplo não limitativo, outros agentes antiacne, tais como retinoides orais (por exemplo, isotretinoína), retinoides tópicos (por exemplo, isotretinoína, adapaleno, tazaroteno), antibióticos orais ou tópicos (por exemplo, clindamicina, eritromicina, minociclina, tetraciclina,

peróxido de benzoílo), ou terapias hormonais (por exemplo, drospirenona, norgestimato - etinilestradiol, acetato de ciproterona). Tal como indicado, estes componentes podem ser administrados na mesma formulação ou em formulações separadas. Se administrados em formulações separadas, os compostos da invenção podem ser administrados sequencialmente ou simultaneamente com o ou os outros fármacos.

Um composto da invenção é tipicamente combinado com o agente de suporte para produzir uma forma de dosagem adequada para o paciente em particular a ser tratado e do modo de administração particular. Por exemplo, uma formulação destinada para a administração oral a seres humanos pode conter desde cerca de 0,5 mg até cerca de 5 g do composto da invenção, combinado com uma quantidade apropriada e conveniente de material agente de suporte que pode variar desde cerca de 5 até cerca de 99,95 por cento da composição total. As formas de dosagem representativas geralmente conterão entre desde cerca de 1 mg até cerca de 500 mg de um composto da invenção, tipicamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg ou 1000 mg. Os compostos da presente invenção também podem ser formulados para entrega tópica em formulações, tais como soluções, pomadas, loções, géis, cremes, micro-emulsões ou emplastros transdérmicos. Por exemplo, estas formulações tópicas podem conter desde 0,005 até 5% (m/m ou m/v) de um composto da invenção.

As composições farmacêuticas desta invenção para

injeção parentérica compreendem soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas ou não aquosas estéreis farmacêuticamente aceitáveis, bem como pós estéreis para reconstituição em soluções ou dispersões estéreis injetáveis imediatamente justamente antes da utilização. Exemplos de agentes de suportes, diluentes, solventes ou veículos aquosos e não aquosos adequados incluem água, etanol, polióis (tais como glicerol, propilenoglicol, polietilenoglicol e semelhantes), e suas misturas adequadas, óleos vegetais (tais como azeite) e ésteres orgânicos injetáveis tais como oleato de etilo. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de materiais de revestimento tais como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula requerido no caso de dispersões, e pela utilização de agentes tensioativos.

Estas composições também podem conter adjuvantes tais como conservantes, agentes molhantes, agentes emulsionantes e agentes dispersantes. A prevenção da ação de micro-organismos pode ser assegurada pela inclusão de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico e semelhantes. Pode também ser desejável incluir agentes isotônicos tais como açúcares, cloreto de sódio e semelhantes. A absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser provocada pela inclusão de agentes que retardam a absorção tais como monoestearato de alumínio e gelatina.

Se desejado, e para uma distribuição mais eficaz,



os compostos podem ser incorporados em sistemas de entrega de libertação lenta ou direcionada tais como matrizes poliméricas, lipossomas e microesferas.

As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo por filtração através de um filtro de retenção de bactérias, ou por incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio injetável estéril, imediatamente antes da utilização.

As formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, o composto ativo é misturado com pelo menos um excipiente ou agente de suporte inerte farmacologicamente aceitável tal como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio e/ou a) enchimentos ou estendedores tais como amidos, lactose, sacarose, glucose, manitol e ácido silícico, b) ligantes tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e acácia, c) humectantes tais como glicerol, d) agentes desintegrantes tais como carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos e carbonato de sódio, e) agentes de retardamento em solução tal como parafina, f) aceleradores de absorção tais como compostos de amónio quaternário, g) agentes molhantes tais como, por exemplo, álcool cetílico e monosteato de glicerol, h) absorventes tais como caulino e

argila bentonítica, e i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno-glicóis sólidos, sulfato de laurilo e sódio, e suas misturas. No caso das cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode também compreender agentes tamponantes.

As composições sólidas de um tipo semelhante podem também ser empregues como enchimentos em cápsulas de gelatina mole e dura utilizando excipientes tais como lactose ou açúcar do leite, bem como polietilenoglicóis de elevada massa molecular e semelhantes.

As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drageias, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e invólucros, tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Eles podem facultativamente conter agentes opacificantes e podem também ser de uma composição tal que eles libertam o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas, ou preferivelmente, numa certa parte do trato intestinal, facultativamente, de uma forma retardada. Os exemplos de composições de embebimento que podem ser utilizadas incluem substâncias poliméricas e ceras.

Se desejado, e para uma distribuição mais eficaz, os compostos podem ser incorporados em sistemas de entrega de libertação lenta ou direccionada tais como matrizes poliméricas, lipossomas e microsferas.

Os compostos ativos podem também estar em forma microencapsulada, se apropriado, com um ou mais dos excipientes acima mencionados.

As formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacêuticamente aceitáveis. Em adição aos compostos ativos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente utilizados na técnica tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes de solubilização e emulsionantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, álcool benzílico, benzoato de benzilo, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida, óleos (em particular, de semente de algodão, amendoim, milho, gérmen, azeitona (azeite), rícino e sésamo), glicerol, álcool tetra-hidrofurfurílico, polietilenoglicóis e ésteres de sorbitano de ácidos gordos, e suas misturas.

Para além dos diluentes inertes, as composições orais podem também incluir adjuvantes tais como agentes molhantes, agentes emulsionantes e agentes de suspensão, edulcorantes, aromatizantes e agentes perfumantes.

As suspensões, em adição aos compostos ativos, podem conter agentes de suspensão como, por exemplo, álcoois isostearílicos etoxilados, polioxietileno-sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, meta-hidróxido de alumínio, bentonite, ágar-ágar e tragacanta, e suas misturas.

As composições para administração retal ou vaginal são preferivelmente supositórios que podem ser preparados por mistura dos compostos desta invenção com excipientes ou agente de suportes não irritantes adequados tais como manteiga de cacau, polietilenoglicol ou uma cera para supositório, que são sólidos à temperatura ambiente mas líquidos à temperatura corporal e, por conseguinte, fundem no reto ou na cavidade vaginal e libertam o composto ativo.

Para administração tópica, o agente ativo pode estar na forma de uma pomada, creme, suspensão, loção, pó, solução, pasta, gel, spray, aerossol ou óleo. Alternativamente, a composição pode ser entregue através de um veículo lipossoma, nanossoma, ribossoma ou nutri-difusor. Em alternativa, uma formulação pode compreender um penso adesivo transdérmico ou compressa tal como uma ligadura impregnada com um ingrediente ativo e, facultativamente, um ou mais agente de suportes ou diluentes. Para ser administrado na forma de um sistema de distribuição transdérmica, a administração da dosagem será, evidentemente, contínua em vez de intermitente ao longo de todo o regime de dosagem. Os métodos para a produção de formulações para administração tópica são conhecidos na técnica.

As composições utilizadas para administração tópica contêm tipicamente um agente de suporte farmacêuticamente aceitável que pode ser qualquer agente de suporte

que seja toxicologicamente e farmaceuticamente aceitável. Agentes de suporte farmaceuticamente aceitáveis típicos que podem ser utilizados em composições da presente invenção incluem água, etanol, acetona, álcool isopropílico, álcool estearílico, fréons, polivinilpirrolidona, propilenoglicol, polietilenoglicol, fragrâncias, materiais produtores de gel, óleo mineral, ácido esteárico, espermacete, sorbitano, mono-oleato, polissorbatos, "Tweens", sorbitol, metilcelulose, petrolato, óleo mineral (óleo de vaselina), que pode ser qualquer produto à base de petróleo; óleos vegetais modificados ou não modificados tais como óleo de amendoim, óleo de gérmen de trigo, óleo de linhaça, óleo de jojoba, óleo de semente de damasco, óleo de noz, óleo de palma, óleo de pistácio, óleo de sésamo, óleo de colza, óleo de zimbro, óleo de gérmen de milho, óleo de caroço de pêssego, óleo de semente de papoila, óleo de pinho, óleo de rícino, óleo de soja, óleo de açafroa, óleo de coco, óleo de avelã, óleo de semente de uva, óleo de abacate, óleo de soja, óleo de amêndoas doces, óleo de *Calophyllum*, óleo de rícino, óleo de oliva (azeite), óleo de girassol, ou óleos de animais, tais como óleo de baleia, óleo de foca, óleo de foca, óleo de savelha, óleo de fígado de halibute, óleo de fígado de bacalhau, bacalhau, atum, sebo de tartaruga, cascos de cavalo, pé de carneiro, marta, lontra, óleo de marmota e similares; óleos sintéticos tais como óleo de silicone tal como dimetilpolissiloxano; ésteres de alquilo e alcenilo de ácidos gordos, tais como ésteres de isopropilo de ácidos mirístico, palmítico e esteárico e ésteres de ácidos gordos que são sólidos à temperatura

ambiente; ceras tais como cera de lanolina, cera de candelilha, espermacete, manteiga de cacau, manteiga de carité, ceras de silicone, óleos hidrogenados que são sólidos à temperatura ambiente, sucro-gliceréridos, oleatos, miristatos, linoleatos, estearatos, parafina, cera de abelhas, cera de carnaúba, ozocerite, cera de candelilha, cera microcristalina; álcoois gordos tais como álcoois laurílico, cetílico, miristílico, estearílico, palmitílico e oleílico; álcoois gordos polioxietilados; e ésteres de cera, lanolina e seus derivados, per-hidroesqualeno e ésteres saturados, palmitato de etilo, palmitato de isopropilo, miristatos de alquilo tais como miristato de isopropilo, miristato de butilo e miristato de decilo, estearato de hexilo, ésteres de triglicéridos, triglicéridos de ácido octanoico e decanoico, ricinoleato de cetilo, octanoato de estearilo (óleo Purcellin), ácidos gordos, álcoois poli-hídricos, derivados de poliéter, monoglicéridos de ácidos gordos, polietilenoglicol, propilenoglicol, éter-sulfonatos de alquiletoxi, sulfatos de alquilo e amônio, sabões de ácidos gordos, e poli-isobuteno hidrogenado, e misturas de ceras e óleos.

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

A fase oleosa das emulsões água em óleo ou óleo em água pode compreender, por exemplo: a) óleos de hidrocarbonetos, tais como parafina ou minerais, b) ceras, tais como cera de abelha ou cera de parafina; c) óleos naturais tais como óleo de girassol, óleo de semente de damasco, manteiga de carité ou óleo de jojoba; d) óleos de silicone, tais como dimeticona, ciclometicona ou cetildimeticona; e) ésteres de ácidos gordos, tais como palmitato de isopropilo, miristato de isopropilo, maleato de dioctilo, oleato de glicerilo e isononanoato de cetostearilo; f) álcoois gordos tais como álcool cetílico ou álcool estearílico e suas misturas (por exemplo, álcool cetearílico); g) polipropilenoglicol ou éteres de polietilenoglicol, por exemplo éter butílico PPG-14; ou h) suas misturas.

Os emulsionantes utilizados podem ser quaisquer emulsionantes conhecidos na técnica para utilização em emulsões de água em óleo ou óleo em água. Emulsionantes cosmeticamente aceitáveis conhecidos incluem: a) sesquioleatos tais como sesquioleato de sorbitano, comercialmente disponível por exemplo sob o nome comercial de Arlacel 83 (ICI), ou poligliceril-2-sesquioleato; b) ésteres etoxilados de derivados de óleos naturais, tais como o éster polietoxilado de óleo de rícino hidrogenado comercialmente disponível, por exemplo, sob o nome comercial Arlacel 989 (ICI); c) emulsionantes de silicone, tais como polióis de silicone comercialmente disponíveis, por exemplo, de silicone sob o nome comercial ABIL WS08 (Th. Goldschmidt AG); d) emulsionantes aniônicos, tais como sabões de ácido gordo, por exemplo estearato de potássio e sulfatos de

ácido gordo, por exemplo sulfato de cetoestearilo e sódio comercialmente disponível sob o nome comercial DEHYDAG (Henkel); e) álcoois gordos etoxilados, por exemplo os emulsionantes comercialmente disponíveis sob o nome comercial Brij (ICI); f) ésteres de sorbitano, por exemplo, os emulsionantes comercialmente disponíveis sob o nome comercial Span (ICI); g) ésteres de sorbitano etoxilados, por exemplo os emulsionantes comercialmente disponíveis sob o nome comercial Tween (ICI); h) ésteres de ácidos gordos etoxilados, tais como estearatos etoxilados, por exemplo os emulsionantes comercialmente disponíveis sob o nome comercial Myrj (ICI); i) mono, di e triglicéridos etoxilados, por exemplo os emulsionantes comercialmente disponíveis sob o nome comercial Labrafil (Alfa Chem.); j) ceras autoemulsionantes não-iônicas, por exemplo a cera comercialmente disponível sob o nome comercial de Polawax (Croda); k) ácidos gordos etoxilados, por exemplo os emulsionantes comercialmente disponíveis sob o nome comercial de Tefose (Alfa Chem.); i) ésteres de metil-glucose tais como poliglicerol-3 metil glucose distearato comercialmente disponível sob o nome Tegocare 450 (Degussa Goldschmidt); ou m) suas misturas.

Os géis para administração tópica pode ser aquosos ou não-aquosos. São preferidos géis aquosos. O gel conterá um agente de espessamento ou agente de gelificação, a fim de conferir uma viscosidade suficiente ao gel. Uma variedade de agentes espessantes pode ser utilizada de acordo com a natureza do agente de suporte líquido e a viscosidade requerida e estes são relatados mais à frente.



Um espessante particularmente adequado é um copolímero de ácido acrilóil-dimetil-táurico (ou um seu sal), preferivelmente um copolímero daquele monómero com um outro monómero vinílico. Por exemplo, o agente espessante é um copolímero de um sal de ácido acrilóil-dimetil-táurico com um outro monómero vinílico. O sal pode ser um sal de um metal alcalino do Grupo I, mas é mais preferivelmente um sal de amónio. Exemplos de agentes espessantes copolímeros adequados são: i) copolímero taurato de acrilóil-dimetilo e amónio e vinil-pirrolidona, isto é, um copolímero de taurato de acrilóil-dimetilo e amónio e vinil-pirrolidona (1-vinil-2-pirrolidona).

A composição pode compreender adicionalmente outros agentes ativos de cuidado da pele que são bem conhecidos na técnica que podem ser eficazes para ajudar o funcionamento normal da pele. Um grupo de composições preferidas compreende proteína de leite hidrolisada para regular a produção de sebo.

A composição pode compreender adicionalmente outros componentes que serão bem conhecidos dos peritos na técnica, tais como emolientes, humectantes, sais de estabilização de emulsões, conservantes, agentes quelantes ou agentes de sequestro (sequestrantes), abrasivos, antioxidantes, estabilizantes, ajustadores de pH, agentes tensioativos, espessantes, diluentes, perfumes e corantes.

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

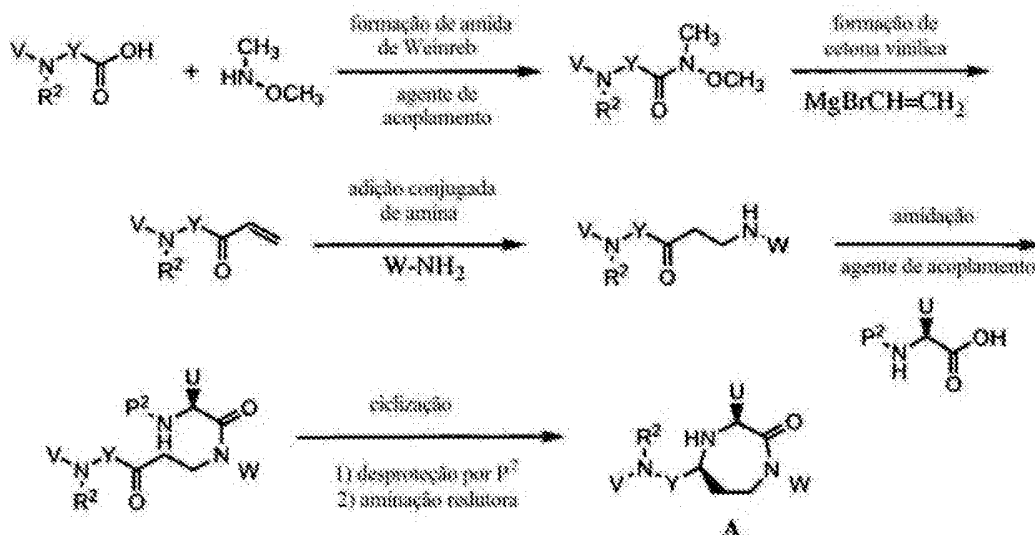
ingrediente ativo através da pele ou de outras áreas afetadas. Exemplos de tais intensificadores de penetração dérmica incluem dimetilsulfóxido e análogos relacionados.

#### SÍNTESE DOS COMPOSTOS DA INVENÇÃO

A via de síntese geral para os produtos reivindicados prossegue através do intermediário chave A, produzido conforme delineado nos Esquemas 1 ou 2.

No Esquema 1, um derivado de aminoácido  $V-N(R^2)-Y-CO_2H$  ( $V=R^1X$  ou um grupo de proteção de amina  $P^1$ ) é convertido a uma amida de Weinreb via ativação do grupo carboxilo e amidação com *N*-metil-metoxiamina. A adição de um reagente de Grignard de vinilo produz a cetona aminoalquílica e vinílica, que sofre adição de conjugado pelo componente amina  $R^6R^7R^8C-(CR^{5a}R^{5b})_2NH_2$  (mostrado como  $WNH_2$  para simplificar). A amina secundária resultante é acilada sob condições padrão de acoplamento peptídico com o aminoácido protegido,  $P^2-NHCH(U)-CO_2H$ , onde U representa ou a cadeia lateral  $ZNR^{4a}R^{4b}$  final, uma cadeia lateral final protegida, ou um precursor que requer modificação química para formar a cadeia lateral  $ZNR^{4a}R^{4b}$  final. A desproteção do grupo de proteção  $P^2$  é seguida por aminação redutiva intramolecular da cetona utilizando condições de redução padrão, tais como  $H_2$ /catalisador Pd,  $NaBH_4$ ,  $NaBH_3CN$  ou  $NaBH(OAc)_3$ , formando o intermediário chave **A**. Se  $Y=CH_2$  ou  $CH_2CH_2$ , **A** é formado como o diastereómero predominante. Se  $V=R^1X$  e  $U=ZNR^{4a}R^{4b}$ , **A** é o produto final.

**Esquema 1: Síntese do Intermediário A via Aminoação Redutiva Intramolecular**

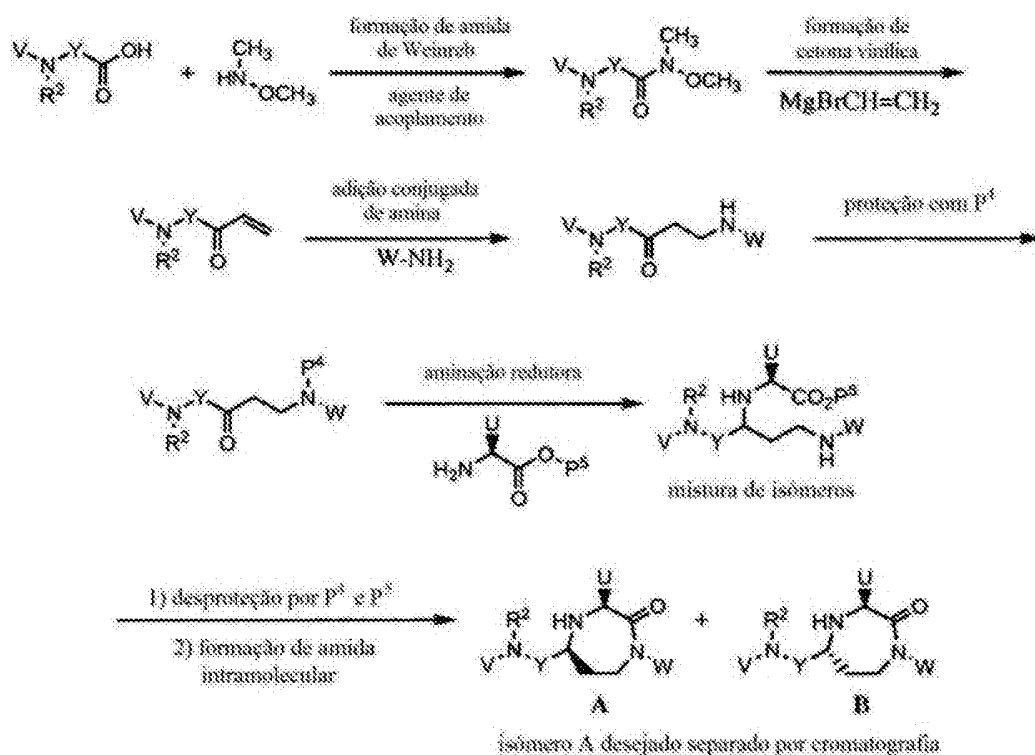


onde  $\text{U}=\text{ZNR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ , uma forma protegida ou um seu precursor,  
 $\text{V}=\text{P}^1$  ou  $\text{R}^1\text{X}$ , e  $\text{W}=\text{R}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}\text{C}(\text{CR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}})_2$ ,  
 Produto final se  $\text{V}=\text{R}^1\text{X}$ ,  $\text{U}=\text{ZNR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$

No Esquema 2, uma via alternativa para o intermediário **A** desejado começa com a mesma formação de amida de Weinreb, adição de Grignard vinílica e a adição conjugada de amina. Neste ponto, a amina secundária é protegida com um grupo de proteção de amina  $\text{P}^4$ . A cetona é em seguida aminada redutivamente com um aminoéster protegido,  $\text{H}_2\text{NCH(U)-CO}_2\text{P}^5$ , produzindo uma mistura de diastereómeros que são transportados através dos passos de reação seguintes. O sistema em anel é gerado por desproteção dos grupos de proteção  $\text{P}^4$  e  $\text{P}^5$ , seguido por formação da ligação amida usando reagentes de acoplamento peptídico padrão. Alternativamente, o grupo de proteção  $\text{P}^4$  é removido e a ciclização é conseguida por ciclização térmica ou induzida por base com o éster protegido por  $\text{P}^5$ .

A ciclização produz uma mistura de dois diastereómeros, A e B, a partir da qual o diastereómero **A** preferido pode ser separado por cromatografia.

**Esquema 2: Síntese do Intermediário A via Aminoação Redutiva Intermolecular**



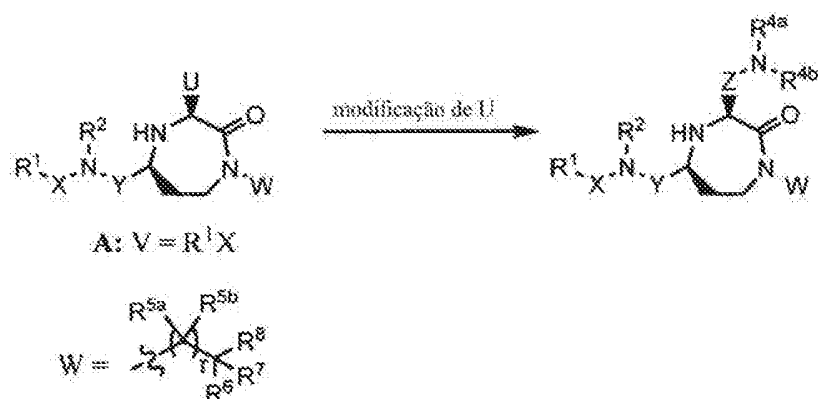
onde  $U = ZNR^{4a}R^{4b}$ , uma forma protegida ou um seu precursor,  
 $V = P^1$  ou  $R^1X$ , e  $W = R^6R^7R^8C(CH^9R^{10})$ ,  
 Produto final se  $V = R^1X$ ,  $U = ZNR^{4a}R^{4b}$

O intermediário chave A, pode ser o produto final se  $U = ZNR^{4a}R^{4b}$  e  $V = R^1X$ , mas por outro lado é convertido no produto final conforme ilustrado nos Esquemas 3, 4 e 5.

No Esquema 3, em que  $V = R^1X$ , o produto final é obtido através da modificação da cadeia lateral U, tal como

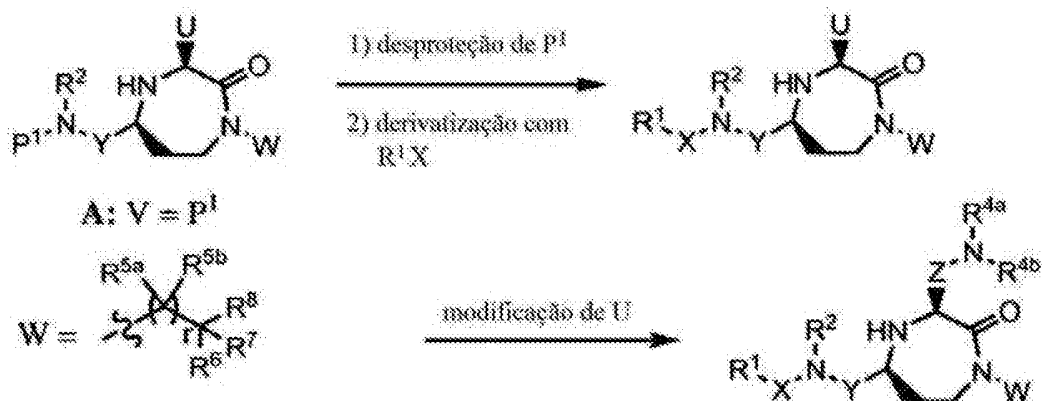
a remoção de um grupo de proteção  $P^3$ , ou a remoção de um grupo de proteção  $P^3$  seguido por modificação química adicional.

**Esquema 3:**  $V = R^1X$



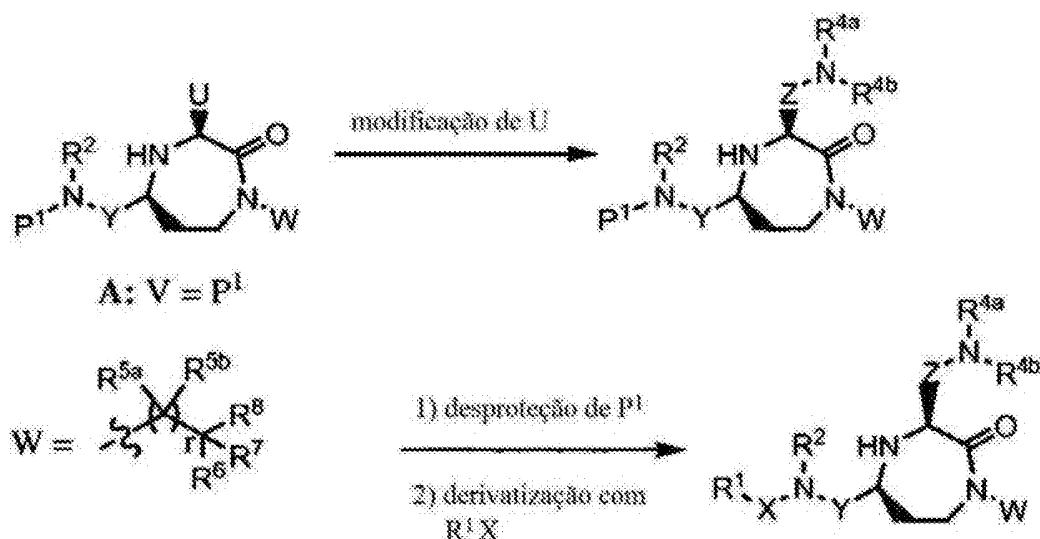
No Esquema 4, em que  $V = P^1$ , o produto final é obtido através da remoção do grupo de proteção  $P^1$ , seguido pela introdução do substituinte  $R^1X$ . Se  $U = ZNR^{4a}R^{4b}$ , isto produz o produto final. Alternativamente, a cadeia lateral  $U$  é em seguida modificada para produzir o grupo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

**Esquema 4:**  $V = P^1$



No Esquema 5, onde  $V = P^1$ , o produto final é obtido através da primeira modificação da cadeia lateral de U para produzir o grupo  $ZNR^{4a}R^{4b}$  final como no Esquema 3. Isto é seguido pela remoção do grupo de proteção  $P^1$ , seguido pela introdução do substituinte  $R^1X$ .

Esquema 5:  $V = P^1$



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

#### EXEMPLOS

Os exemplos seguintes destinam-se a ilustrar as formas de realização reveladas e não são para serem interpretados como sendo limitações das mesmas. Compostos adicionais, para além dos descritos abaixo, podem ser preparados utilizando os esquemas de reação a seguir

descritos conforme discutido acima ou suas variações ou modificações apropriadas. Todos os materiais de partida descritos nos Exemplos abaixo estão comercialmente disponíveis ou são facilmente sintetizados pelos peritos na técnica.

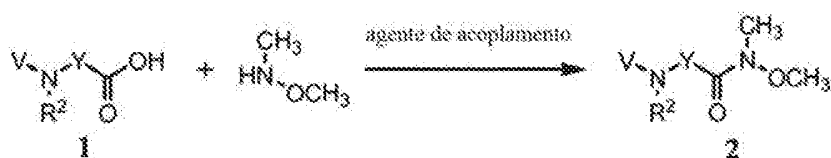
### **Instrumentação**

As análises de HPLC foram realizadas num sistema de purificação Agilent Série 1100 com uma coluna de HPLC analítica Phenomenex Synergi 4 $\mu$  Max-RP 80A, 50x2,00 mm, com detecção de picos por UV. A análise padrão empregou uma velocidade de fluxo de 1 mL/min de fluxo de ácido trifluoroacético (TFA) 0,05% em água (solvente A) e TFA 0,05% em acetonitrilo:água 90:10 (solvente B), usando um gradiente de 5% de B (inicial) até 95% de B ao longo de 9 min. Os espectros de massa foram executados num espectrômetro de massa de quadripolo triplo Applied Biosystems MDS Sciex API 2000 LC/MS/MS e analisados por espectrometria de massa de spray iônico (ISMS). A HPLC em escala preparativa foi realizada num sistema de HPLC Waters Delta Prep 3000 com detecção de picos por UV (Waters modelo 486 detetor de absorvância sintonizável), usando colunas de HPLC Phenomenex Luna 10 $\mu$  C<sub>5</sub> 100A, 250x21,20 mm (escala 20 mg), Phenomenex Luna 15 $\mu$  C<sub>8</sub>(2) 100A, 250x30,00 mm (escala 50 mg, ou Phenomenex Luna 15 $\mu$  C<sub>8</sub>(2) 100A, 250x50,00 mm (escala 100 mg). O sistema solvente empregou vários gradientes de TFA 0,05% em água (Solvente A) e 0,05% de TFA em acetonitrilo:água 90:10 (Solvente B).

Os Exemplos seguintes 1 a 7 proporcionam procedimentos de síntese gerais que podem ser seguidos a fim de levar a cabo as transformações descritas nos Esquemas 1 a 5. De maneira a fazer diferentes produtos finais usando estes procedimentos é necessário ou variar um grupo variável do material de partida ou variar um grupo variável sobre um dos reagentes, dependendo da natureza da reação. Será evidente para um perito a partir de uma leitura dos procedimentos gerais como variar quer o material de partida quer os reagentes usados no procedimento para produzir diferentes produtos finais. Além disso, dependendo dos materiais de partida e dos reagentes, pode ser necessário e/ou desejável fazer pequenas modificações aos procedimentos gerais descritos a fim de proporcionar a síntese mais fácil do produto final desejado.

#### EXEMPLO 1 - PROCEDIMENTO GERAL

##### Formação de amida de Weinreb



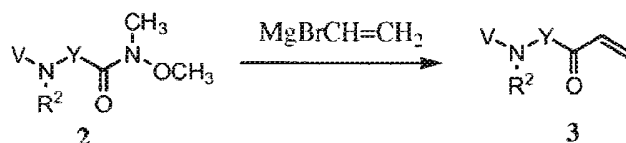
O reagente BOP (100 mmol) e di-isopropiletilamina (DIPEA) (100 mmol) são adicionados a uma solução agitada do aminoácido (**1**) (100 mmol) em diclorometano (DCM) (100 mL). A solução é em seguida agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos, antes da adição de uma solução pré-



misturada de *N,O*-dimetil-hidroxilamina (100 mmol) e DIPEA (100 mmol), seguido por agitação à temperatura ambiente durante a noite. O DCM é em seguida removido por evaporação rotativa e o resíduo foi recebido em acetato de etilo (EtOAc) (200 mL). A fase orgânica é em seguida lavada com HCl 1 N (3x100 mL), H<sub>2</sub>O (3x100 mL), Solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x100 mL) e água salgada (1x10 mL). A fase orgânica é em seguida seca (MgSO<sub>4</sub>) e o EtOAc foi removido para dar a amida de Weinreb (**2**) na forma dum sólido branco ou um óleo.

#### EXEMPLO 2 - PROCEDIMENTO GERAL

**Adição de Grignard de Vinilo à Amida de Weinreb para Formar cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas de fórmula (3)**

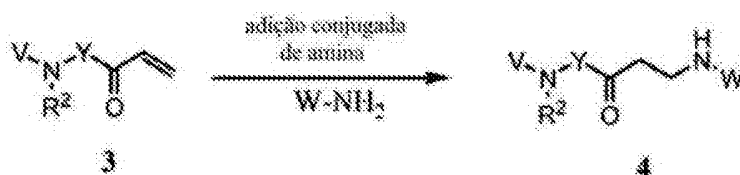


À amida de Weinreb (**2**) (15 mmol) em DCM (10 mL) a 0 °C é adicionado brometo de vinilmagnésio (45 mmol) em THF (45 mL). A reação é agitada durante 2 h e monitorizada por HPLC. A reação é em seguida extinta adicionando-a a uma mistura de gelo e HCl 1 M (200 mL). A mistura aquosa é extraída com DCM (3x100 mL) e as camadas orgânicas combinadas e lavadas com HCl 1 M (2x200 mL) e H<sub>2</sub>O (3x100 mL). A fase orgânica é seca (MgSO<sub>4</sub>) para proporcionar uma solução da  $\alpha,\beta$ -cetona insaturada (**3**). A  $\alpha,\beta$ -cetona insaturada (**3**) pode ser isolada por meio de evaporação rotativa, ou pode

ser usada em solução sem purificação adicional. Se a intenção é a de utilizar a  $\alpha,\beta$ -cetona insaturada (3) em solução, o volume é reduzido para 100 mL por evaporação rotativa e armazenada para uso posterior.

### EXEMPLO 3 - PROCEDIMENTO GERAL

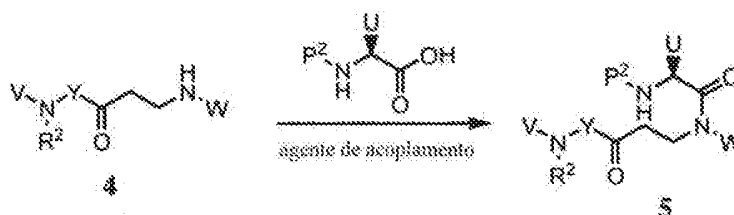
Adição Conjugada de Amina a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas de fórmula (3) para produzir compostos de fórmula (4)



À amina  $\text{W-NH}_2$  (7,4 mmol) em DCM (10 mL) é adicionada uma solução da  $\alpha,\beta$ -cetona insaturada (3) (5,7 mmol) em DCM (50 mL). A solução é agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos, ou até que a análise indique que tudo de (3) foi consumido. A solução de composto (4) é imediatamente utilizada sem purificação para a reação subsequente.

### EXEMPLO 4 - PROCEDIMENTO GERAL

Acilação de Aminocetona (4)

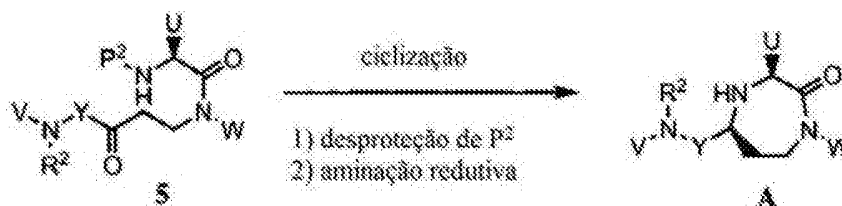


O aminoácido  $P^2$ -NHCH(U)-CO<sub>2</sub>H (15 mmol) e DIC (15 mmol) é adicionado a uma solução de DCM contendo 10 mmol do aduto **4** da adição conjugada. A reação é agitada à temperatura ambiente durante a noite. O DCM é removido por evaporação rotativa e o resíduo é em seguida submetido a cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando éter de petróleo:EtOAc para dar **5**.

Como alternativa, o DIC pode ser substituído por HATU (15 mmol) e DIPEA (15 mmol). A reação é agitada à temperatura ambiente durante a noite. O DCM é removido por evaporação rotativa e o resíduo é recebido em EtOAc (100 mL). A camada orgânica é lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x100 mL), solução saturada de cloreto de amônio (2x100 mL) e água salgada (2x100 mL). A fase orgânica é seca e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo é submetido a cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando éter de petróleo:EtOAc para dar **5**.

#### EXEMPLO 5 - PROCEDIMENTO GERAL

##### Desproteção de $P^2$ e Ciclização



O procedimento adotado para a remoção do grupo de

proteção P2 irá variar dependendo da natureza exata do grupo de proteção. Como será apreciado por um perito na técnica, um grande número de grupos de proteção possíveis pode ser utilizado e um trabalhador perito na técnica será prontamente capaz de determinar um procedimento apropriado para a remoção de qualquer grupo de proteção particular a partir de procedimentos conhecidos na técnica. No entanto, a fim de auxiliar o leitor, são proporcionados procedimentos gerais para a remoção dos grupos de proteção mais comuns.

**P<sup>2</sup> = Fmoc:** Ao composto **5** (2 mmol) em DCM (3 mL) é adicionada dietilamina (20 mmol). A reação é agitada à temperatura ambiente durante 1 h. O DCM e a dietilamina são em seguida removidos por evaporação rotativa. DCM (5 mL) e triacetoxi-hidretoborato de sódio (3 mmol) são em seguida adicionados, e a reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A fase orgânica é lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (25 mL), seca (MgSO<sub>4</sub>) e o DCM é removido para dar o produto ciclizado **A**. Este pode ser purificado por cromatografia flash sobre gel de sílica ou usado sem purificação.

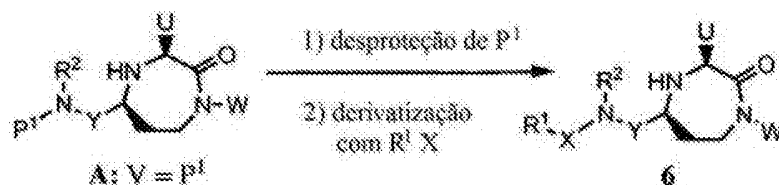
**P<sup>2</sup> = Boc** Ao composto **5** (2 mmol) em DCM (3 mL) é adicionado TFA (3 mL) e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. O DCM e TFA são removidos por evaporação rotativa. DCM (5 mL) e triacetoxi-hidretoborato de sódio (3 mmol) são em seguida adicionados, e a reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A fase

orgânica é lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (25 mL), seca ( $\text{MgSO}_4$ ) e o DCM é removido para dar o produto ciclizado **A**. Este pode ser purificado por cromatografia flash sobre gel de sílica ou usado sem purificação.

**P<sup>2</sup> = Cbz:** Uma mistura de **5** em bruto (1 mmol) e Pd 5%/C (200 mg) em 2-propanol (15 mL) é agitada à temperatura ambiente sob hidrogénio (30 psi) durante 24 h. A mistura é em seguida filtrada através de uma almofada de Celite e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para dar um produto bruto. A purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica (EtOAc 100%) pode ser utilizada para dar **A**.

#### EXEMPLO 6 - PROCEDIMENTO GERAL

##### Desproteção de P<sup>1</sup> e Derivatização com R<sup>1</sup>X



O procedimento adotado para a remoção do grupo de proteção P<sup>1</sup> irá variar dependendo da natureza exata do grupo de proteção. Como será apreciado por um perito na técnica, um grande número de grupos de proteção possíveis pode ser utilizado e um trabalhador perito na técnica será prontamente capaz de determinar um procedimento apropriado para a remoção de qualquer grupo de proteção particular a partir de procedimentos conhecidos na técnica. No entanto, a fim de auxiliar o leitor, são fornecidos procedimentos gerais para a remoção dos grupos de proteção mais comuns.

**Desproteção,  $P^1$  = Cbz:**

Ao produto ciclizado **A** (1 mmol) em metanol (5 mL) é adicionado Pd/C catalítico. A reação é agitada sob uma atmosfera de hidrogénio durante a noite. A mistura de reação é filtrada através de Celite e o metanol é removido por evaporação rotativa para se obter a amina livre. A amina pode ser usada na reação seguinte sem purificação.

**Desproteção,  $P^1$  = Boc:**

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

**Desproteção,  $P^1$  = Alloc:**

Ao produto ciclizado **A** (1 mmol) em DCM (6 mL) é adicionado ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (0,2 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio (10 mg). A reação é evacuada e agitada à temperatura ambiente durante 1 h. O DCM é removido sob pressão reduzida para dar a amina livre em bruto, a qual pode ser usada na reação seguinte sem purificação.

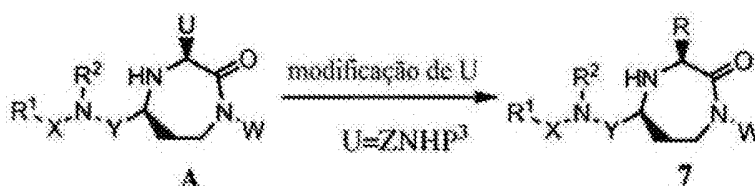
**Derivatização com  $R^1X$  quando  $X = C(=O)$ :**

À amina livre (1 mmol) em DCM (5 mL) são adicionados DIPEA (1 mmol), reagente BOP (1,5 mmol) e o componente ácido  $R^1CO_2H$  (1,5 mmol). A reação é agitada à temperatu-

ra ambiente durante 2 h. Uma evaporação rotativa e HPLC preparativa dão o aduto purificado.

#### EXEMPLO 7 - PROCEDIMENTO GERAL

##### Modificação de U via Desproteção de P<sup>3</sup> e Dialquilação com Dibrometo



O procedimento adotado para a modificação de U via desproteção e derivatização irá variar dependendo da natureza exata do grupo U. Como será apreciado por um perito na técnica, são possíveis um grande número de modificações, e um perito na técnica será prontamente capaz de determinar um procedimento apropriado para a conversão a um grupo R desejado. No entanto, a fim de auxiliar o leitor, é proporcionado um procedimento de modificação geral vulgarmente empregue para muitos dos exemplos que se seguem.

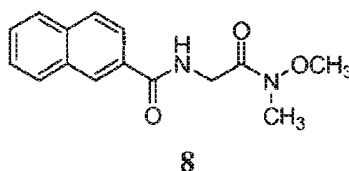
**P<sup>3</sup> = Boc:**

À amina protegida (1 mmol) em DCM (5 mL), é adicionado TFA (5 mL) e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. DCM (20 mL) é adicionado e a solução é lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL), seca (MgSO<sub>4</sub>) e evaporada para dar a amina em bruto. À amina em bruto é adicionada DMF (0,5 mL), carbonato de potássio (50 mg) e 1,5-dibromopentano

(5 mmol). A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante 1,5 h, após o que o DCM (20 mL) é adicionado, a camada orgânica lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL) e H<sub>2</sub>O (20 mL), seca (MgSO<sub>4</sub>) e evaporada. O resíduo pode ser purificado por HPLC preparativa para dar o produto piperidinilo. O produto purificado é isolado na forma de sal de TFA, mas é facilmente convertido na base livre por meio de neutralização com NaHCO<sub>3</sub> aquoso e extração com um solvente orgânico, ou ainda convertido no sal de HCl por acidificação com HCl 1 N.

#### EXEMPLO 8 - SÍNTESE DO COMPOSTO 8

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



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

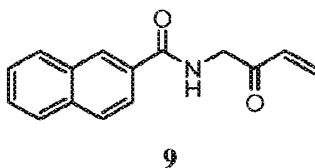
A uma mistura de ácido 2-naftoico (5,8 g, 33,7 mmol), 2-amino-N-metoxi-N-metilacetamida (Gly-amida de Weinreb; preparada a partir de Boc-Gly-amida de Weinreb **15** como no Exemplo 44) (3,8 g, 32,1 mmol) e DIPEA (12,0 mL, 68,9 mmol) em DCM (70 mL) foi adicionado BOP (14,9 g, 33,7 mmol) numa porção à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 1 h, em seguida foi adicionada uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A camada orgânica foi lavada com água salgada (5x60 mL) e HCl 1 N (2x30 mL), seca sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob



pressão reduzida para dar o produto bruto, o qual foi utilizado na reação seguinte sem purificação adicional.

**EXEMPLO 9 - SÍNTESE DO COMPOSTO**

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

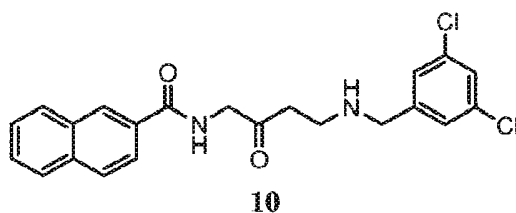


**N-(2-(oxobut-3-enil)-2-naftamida**

A uma solução de **8** (3,5 g, 12,85 mmol) em THF seco (10 mL) foi adicionada uma solução de brometo de vinilmagnésio em THF (1 M, 31 mL) lentamente a 0 °C. Após a adição, a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h, em seguida foi vertida para uma solução gelada de HCl 1 N (50 mL). A camada aquosa foi extraída com DCM (3x80 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para dar o produto bruto. **MS (ESI)** 240 (M+1); HPLC *t<sub>R</sub>* 5,46 min.

**EXEMPLO 10 - SÍNTESE DO COMPOSTO 10**

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

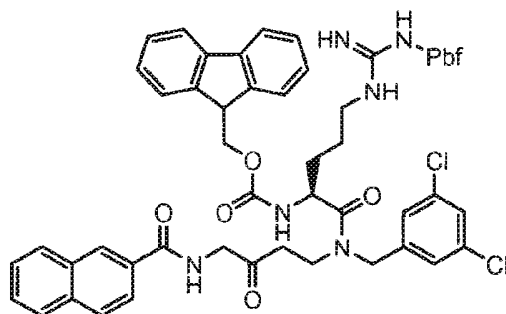


**N-(4-(3,5-diclorobenzilamino)-2-oxobutil)-2-naftamida**

A uma solução de 3,5-diclorobenzilamina (12 mg, 0,068 mmol) em DCM (0,2 mL) foi adicionada uma solução de **9** (13 mg, 0,054 mmol) em DCM (0,5 mL) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada até todo o **9** estar consumido (dentro de uma hora) e, em seguida, foi usado diretamente na reação seguinte. MS (ESI) 415 (M+1); HPLC  $t_R$  6,00 min.

#### EXEMPLO 11 - SÍNTESE DO COMPOSTO 11

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



**11**

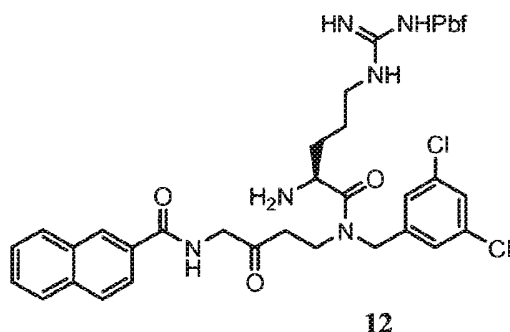
(S)-N-(4-(5-(3-Pbf-guanidino)-2-(Fmoc-amino)-N-(3,5-diclorobenzil)-pentanamido)-2-oxobutil)-2-naftamida

A uma solução de aminocetona **10** preparada recentemente em DCM (2 mL) foi adicionado Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (53 mg, 0,082 mmol) seguido de DIC (12,5  $\mu$ L, 0,082 mmol) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 2 h, em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi filtrado através de um tampão curto de gel de sílica eluindo com DCM seguido de EtOAc para dar o produto desejado **11** na forma dum sólido branco. Foi usado

no passo seguinte sem purificação adicional. **MS (ESI)** 1045 (M+1); HPLC  $t_R$  9,99 min.

**EXEMPLO 12 - SÍNTESE DO COMPOSTO 12**

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

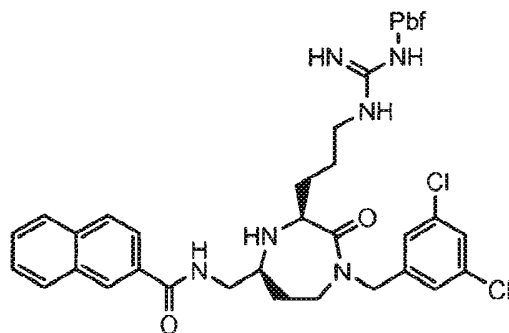


(S)-N-(4-(5-(3-Pbf-guanidino)-2-amino-N-(3,5-diclorobenzil)-pentanamido)-2-oxobutil)-2-naftamida

Dietilamina (0,5 mL) foi adicionado a **11** protegido com Fmoc (56 mg, 0,054 mmol) à temperatura ambiente e a mistura resultante foi agitada durante 30 min. A quantidade em excesso da dietilamina foi removida sob pressão reduzida para dar a amina livre desejada **12**. Foi usada no passo seguinte sem purificação adicional. **MS (ESI)** 823 (M+1); HPLC  $t_R$  7,49 min.

**EXEMPLO 13 - SÍNTESE DO COMPOSTO 13**

**N-(((3S,5S)-3-(3-(3-Pbf-guanidino)propil)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida**

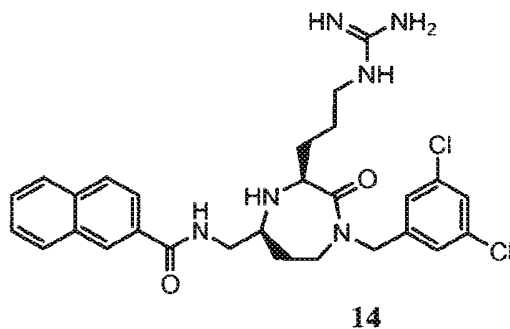
**13**

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

A aminocetona **12** (44 mg, 0,053 mmol) em DCM (2 mL) foi ciclizada por adição de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (40 mg, 0,18 mmol) numa porção à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 3 h, seguido pela adição de solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 mL). A camada aquosa foi extraída com DCM (3x3 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi filtrado através de um tampão curto de gel de sílica eluindo com DCM seguido de EtOAc, em seguida EtOAc/IPA (9:1) para dar o produto desejado **13** na forma dum sólido branco. Foi usado no passo seguinte sem purificação adicional. **MS (ESI)** 807 (M+1); **HPLC**  $t_R$  7,75 min.

#### EXEMPLO 14 - SÍNTESE DO COMPOSTO 14

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

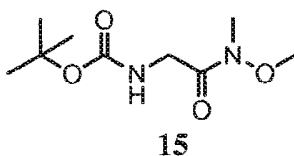


N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-3-(3-guanidinopropil)-  
2-oxo-1,4-diazepan-5-il)métil)-2-naftamida

Uma solução de TFA/DCM (2:1) (1 mL) com 5% de H<sub>2</sub>O foi adicionada a **13** à temperatura ambiente e a mistura resultante foi agitada durante 4 h. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O 100% até acetonitrilo/H<sub>2</sub>O 9:1, gradiente) para dar **14** (7,6 mg) na forma dum sólido branco (sal de TFA). O rendimento global (a partir de **9**) foi ca. 18%. MS (ESI) 556,2 (M+1); HPLC *t<sub>R</sub>* 5,74 min.

#### EXEMPLO 15 - SÍNTESE DO COMPOSTO 15

2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato de *terc*-butilo  
(Boc-Gly-amida de Weinreb)



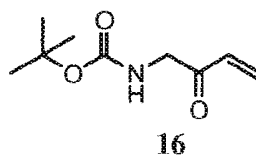
2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato de *terc*-butilo

A uma mistura agitada de Boc-Gly-OH (20 g, 114,1 mmol), DIPEA (19,8 mL, 114,1 mmol) e BOP (50,5 g, 114,1 mmol) em DCM (20 mL) foi adicionada uma solução pré-

misturada de hidrocloreto de *N,O*-dimetil-hidroxilamina (11,2 g, 114,1 mmol) e DIPEA (19,8 mL, 114,1 mmol) em DCM (20 mL) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 16 h, em seguida lavada com HCl 1 N (3x120 mL), H<sub>2</sub>O (3x120 mL), solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x120 mL) e água salgada (40 mL), seca sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar **15** na forma dum sólido branco (20 g, 80%), o qual foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) 219 (M+1); HPLC *t<sub>R</sub>* 4,12 min.

#### EXEMPLO 16 - SÍNTESE DO COMPOSTO 16

##### 2-oxobut-3-enilcarbamato de *terc*-butilo



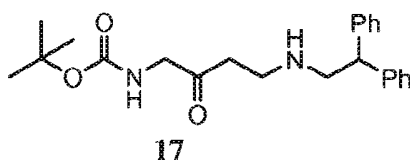
2-oxobut-3-enilcarbamato de *terc*-butilo

A 0 °C, uma solução de brometo de vinilmagnésio em THF (184 mL, 1 M) foi adicionado numa porção a amida **15** de Weinreb (20 g, 91,6 mmol), sob azoto, com agitação. A mistura resultante foi deixada a agitar durante 2 h, e vertida sobre uma mistura HCl 1N/gelo (400 mL). A mistura aquosa foi extraída com DCM (5x100 mL), o extrato de DCM combinado foi lavado com HCl 1 N (2x100 mL), solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) e água salgada (100 mL), em seguida seca sobre MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida e deu origem à cetona **16** (12,9 g, 76%) na

forma dum óleo amarelo pálido, o qual foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional. **MS (ESI)** 186 (M+1); HPLC  $t_R$  4,19 min.

#### EXEMPLO 17 - SÍNTESE DO COMPOSTO 17

##### 4-(2,2-difeniletilamino)-2-oxobutilcarbamato de *terc*-butilo

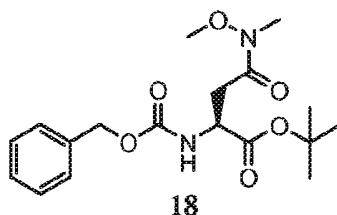


4-(2,2-difeniletilamino)-2-oxobutilcarbamato de *terc*-butilo

A uma solução agitada de 2,2-difeniletilamina (0,33 g, 1,66 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionada a cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **16** (0,31 g, 1,66 mmol) à temperatura ambiente. A agitação continuou durante 2 h, a mistura de reação em bruto de **17** foi usado no passo seguinte sem purificação. **MS (ESI)** 383 (M+1); HPLC  $t_R$  5,98 min.

#### EXEMPLO 18 - SÍNTESE DO COMPOSTO 18

##### (S)-3-metil-4,8-dioxo-10-fenil-2,9-dioxa-3,7-diazadecano-6-carboxilato de *terc*-butilo

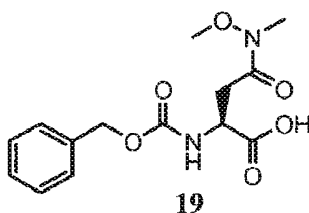


(S)-3-metil-4,8-dioxo-10-fenil-2,9-dioxa-3,7-diazadecano-6-carboxilato de *terc*-butilo

A uma suspensão de sal Cbz-L-Asp-OtBu DCHA (10,1 g, 20,0 mmol), N,O-dimetil-hidroxilamina-HCl (5,9 g, 60,5 mmol) e DIPEA (12,0 mL, 68,9 mmol) em DCM (150 mL) foi adicionado BOP (10,6 g, 24,0 mmol) numa porção à temperatura ambiente. A suspensão resultante foi agitada durante 3 h, em seguida H<sub>2</sub>O (100 mL) foi adicionada. A camada orgânica foi lavada com HCl 1 N (2x100 mL), solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x100 mL) e água salgada (3x100 mL) e, em seguida, seca sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar o produto bruto. A purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica (éter de petróleo/acetato de etilo 1:2) deu **18** (6,4 g, 87%) na forma dum óleo incolor. MS (ESI) 367 (M+1); HPLC *t<sub>R</sub>* 6,87 min.

#### EXEMPLO 19 - SÍNTESE DO COMPOSTO 19

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



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

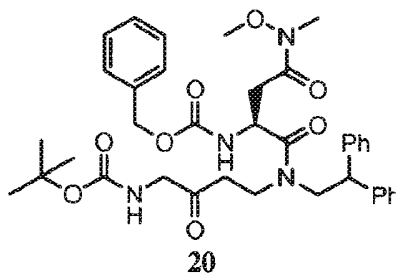
O Composto **18** (300 mg, 0,82 mmol) foi dissolvido numa solução (1:1) de TFA/DCM (2 mL) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi redissolvido em DCM (10 mL). Esta solução foi lavada



com HCl 1 N (1x10 mL) e a camada orgânica foi seca sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar o produto bruto **19** (235 mg, 92%), que foi utilizado na reação seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) 311 (M+1); HPLC *t<sub>R</sub>* 4,96 min.

#### EXEMPLO 20 - SÍNTESE DO COMPOSTO 20

(S)-8-(2,2-difeniletil)-3,16,16-trimetil-4,7,11,14-tetraoxo-2,15-dioxa-3,8,13-triaza-heptadecan-6-ilcarbamato de benzilo

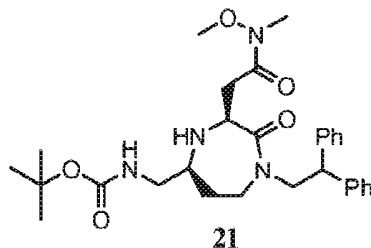


(S)-8-(2,2-difeniletil)-3,16,16-trimetil-4,7,11,14-tetraoxo-2,15-dioxa-3,8,13-triaza-heptadecan-6-ilcarbamato de benzilo

O Composto **20** foi preparado a partir do Composto **17** e **19** seguindo o procedimento do Exemplo 4, MS (ESI) 675 (M+1); HPLC *t<sub>R</sub>* 8,31 min.

#### EXEMPLO 21 - SÍNTESE DO COMPOSTO 21

((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamato de terc-butilo

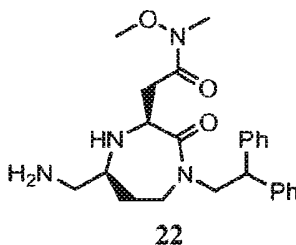


((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamato de *terc*-butilo

Uma mistura de **20** bruto (350 mg) e Pd 5%/C (200 mg) em 2-propanol (15 mL) foi agitada à temperatura ambiente sob hidrogénio (30 psi) para 24 h. A mistura foi em seguida filtrada através de uma almofada de Celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar o produto bruto. A purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica (100% de EtOAc) deu **21** (175 mg, 65% nos 3 passos) na forma dum sólido branco. **MS (ESI)** 525 (M+1); HPLC  $t_R$  6,24 min.

#### EXEMPLO 22 - SÍNTESE DO COMPOSTO 22

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



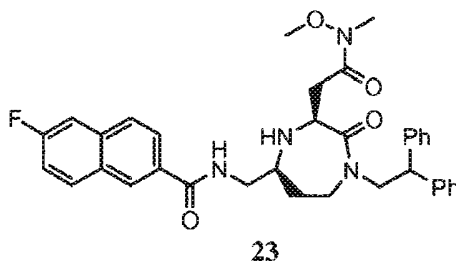
2-((2S,7S)-7-(aminometil)-4-(2,2-difeniletil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)-N-metoxi-N-metilacetamida

O Composto **21** (175 mg, 0,333 mmol) foi dissolvido

numa solução (1:1) de TFA/DCM (1 mL) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi redissolvido em EtOAc (20 mL). Solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) e água salgada (10 mL) foram adicionadas à solução acima e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (9x20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas sob pressão reduzida para dar o produto bruto **22** (120 mg, 85%) na forma dum sólido amarelo, o qual foi utilizado na reação seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) 425 (M+1); HPLC  $t_R$  5,20 min.

#### EXEMPLO 23 - SÍNTESE DO COMPOSTO 23

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



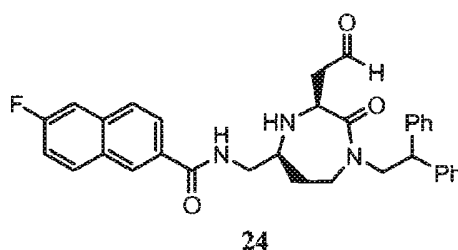
N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida

A uma solução de **22** (50 mg, 0,118 mmol) e ácido 6-fluoro-2-naftoico (27 mg, 0,142 mmol) em DCM (4 mL), foi adicionado DIC (22  $\mu\text{L}$ , 0,142 mmol) à temperatura ambiente.

A mistura resultante foi agitada durante 2 h, em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar o produto bruto. A purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica (elução com éter de petróleo:EtOAc (1:1) depois EtOAc) deu **23** (29 mg, 41%) na forma dum sólido branco. **MS (ESI)** 597 (M+1); **HPLC**  $t_R$  6,75 min.

#### EXEMPLO 24 - SÍNTESE DO COMPOSTO 24

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



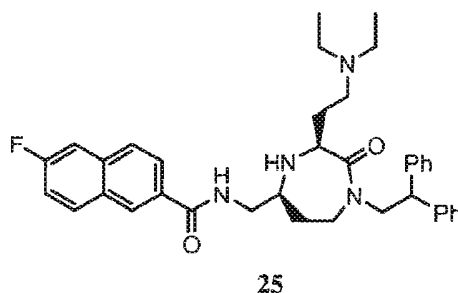
**N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-oxoetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida**

A uma solução de **23** (29 mg, 0,049 mmol) em THF seco (1 mL) foi adicionado  $\text{LiAlH}(\text{OtBu})_3$  (38 mg, 0,145 mmol) numa porção, à temperatura ambiente e a suspensão resultante foi agitada durante a noite. Esta suspensão foi em seguida lentamente vertida para uma solução fria (0 °C) de solução aquosa 0,4 M de  $\text{KHSO}_4$  (2 mL, 0,8 mmol) e a mistura resultante foi diluída com EtOAc (3 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3x3 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com HCl 1 N (3x6 mL), solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (1x6 mL) e água salgada

(1x6 mL). A solução orgânica foi em seguida seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar o produto bruto **24** (24 mg, 91%), que foi utilizado na reação seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) 538 (M+1); HPLC  $t_R$  6,41 min.

#### EXEMPLO 25 - SÍNTESE DO COMPOSTO 25

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



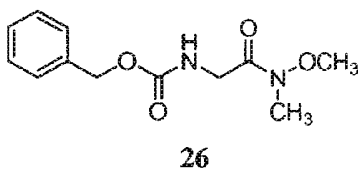
N-(((3S,5S)-3-(2-(dietilamino)etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida

A uma solução de **24** (24 mg, 0,044 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionada dietilamina (55  $\mu\text{L}$ , 0,532 mmol) à temperatura ambiente. Depois de se agitar durante 5 min,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (20 mg, 0,090 mmol) foi adicionado à solução anterior, numa porção, e a suspensão resultante foi agitada durante mais 10 minutos. Solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (4 mL) foi adicionada à suspensão e a camada aquosa foi extraída com DCM (3x4 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água salgada (10 mL), secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas sob pressão reduzida para dar o

produto bruto. Este produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (H<sub>2</sub>O 100% até acetonitrilo:H<sub>2</sub>O 90:10, gradiente) para dar **25** na forma dum sólido branco (sal de TFA). **MS** (ESI) 595,3 (M+1); HPLC *t<sub>R</sub>* 6,22 min.

#### EXEMPLO 26 - SÍNTESE DO COMPOSTO 25

##### 2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato de benzilo

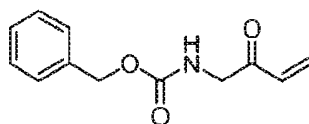


##### 2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato de benzilo

A Cbz-glicina (10 g, 47,8 mmol, Aldrich) em DCM (100 mL) foram adicionados reagente BOP (21,5 g, 48,6 mmol) e DIPEA (6,5 mL, 46,0 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 10 minutos, hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (4,9 g, 50,2 mmol) e DIPEA (6,5 mL, 46,0 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O DCM foi removido por evaporação rotativa e o resíduo foi recebido em EtOAc (100 mL). A fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O (3x100 mL), solução saturada de bicarbonato de sódio (3x100 mL), H<sub>2</sub>O (3x100 mL), ácido clorídrico 1 M (3x100 mL), água salgada (3x100 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO<sub>4</sub>) e o EtOAc foi removido para dar a amida de Weinreb **26** na forma dum sólido branco (7,78 g, 64%).

## EXEMPLO 27 - SÍNTESE DO COMPOSTO 27

## 3-oxobut-enilcarbamato de 2-benzilo

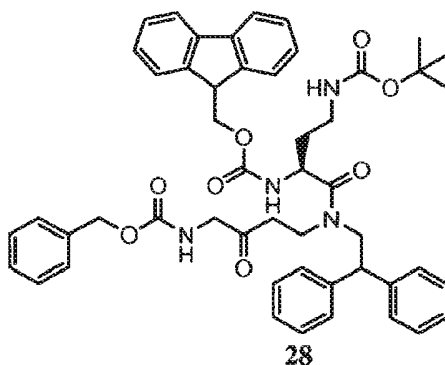
**27**

3-oxobut-enilcarbamato de 2-benzilo

À amida de Weinreb **26** (3,89 g, 15,42 mmol) em DCM (10 mL) a 0 °C foi adicionado brometo de vinilmagnésio (45 mmol) em THF (45 mL). A reação foi agitada durante 2 h e monitorizada por HPLC. A reação foi adicionada a uma mistura de gelo e ácido clorídrico 1 M (200 mL). A mistura aquosa foi extraída com DCM (3x100 mL) e lavou-se com ácido clorídrico 1 M (2x200 mL) e H<sub>2</sub>O (3x100 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO<sub>4</sub>) e o volume foi reduzido para 100 mL por evaporação rotativa. A cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **27** foi armazenada e utilizada em solução, sem purificação.

## EXEMPLO 28 - SÍNTESE DO COMPOSTO 28

(S)10-(2,2-difeniletil)-2,2-dimetil-18-fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecan-8-ilcarbamato de 9-fluorenilmetilo

**28**

(S)10-(2,2-difeniletil)-2,2-dimetil-18-fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecan-8-ilcarbamato de 9-fluorenilmetilo

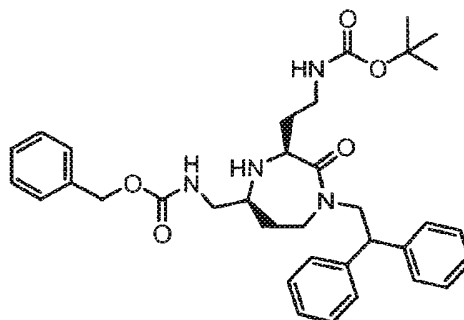
A 2,2-difeniletilamina (0,95 g, 7,4 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionada a cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **27** (5,7 mmol) em DCM (75 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 15 minutos, ácido (Boc)-OH Fmoc-L-2,4-diaminobutírico (2,4 g, 8,55 mmol) e DIC (0,87 mL, 5,6 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O DCM foi por evaporação rotativa e o resíduo foi submetido a cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando éter de petróleo:EtOAc (1:1 a 0:1) para dar **28** (1,5 g, 31%).

Alternativamente, a 2,2-difeniletilamina (0,97 g, 7,4 mmol) em DCM (20 mL) foi adicionada à cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **27** (5,95 mmol) em DCM (40 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 15 minutos, ácido (Boc)-OH Fmoc-L-2,4-diaminobutírico (2,4 g, 8,55 mmol), DIPEA (2,5 mL) e HATU (2,3 g, 6,0 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O DCM foi removido por evaporação rotativa e o resíduo foi recebido em EtOAc (100 mL). A camada orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x100 mL), solução saturada de cloreto de amônio (2x100 mL) e água salgada (2x100 mL). A fase orgânica foi seca e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido a cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando éter de petróleo:EtOAc (3:01-01:01 a 0:1) para dar **28** (0,86 g, 17%).



## EXEMPLO 29 - SÍNTESE DO COMPOSTO 29

(3S,5S)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-5-(benziloxi-carbonilaminometil)-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona



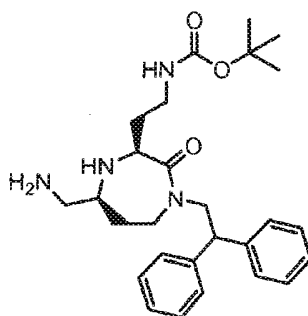
29

(3S,5S)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-5-(benziloxi carbonilaminometil)-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona

Ao Composto **28** (1,5 g, 1,8 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionada dietilamina (1,5 mL, 14,5 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. O DCM e a dietilamina foram removidos por evaporação rotativa. DCM (5 mL), triacetoxi-hidretoborato de sódio (0,4 g, 1,9 mmol) foram adicionados, e a reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (25 mL), seca ( $\text{MgSO}_4$ ) e o DCM é removido para dar o produto ciclizado **29**, que foi utilizado no passo seguinte sem purificação.

## EXEMPLO 30 - SÍNTESE DO COMPOSTO 30

(3S,5S)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-5-aminometil-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona

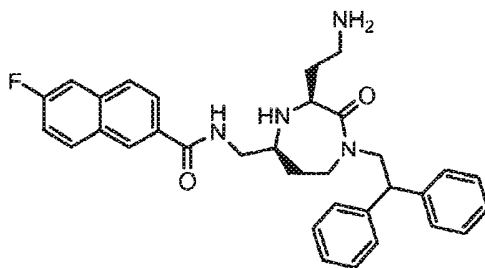
**30**

(3S,5S)-3-(2-*tert*-butoxicarbonilaminoetil)-  
-5-aminometil-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona

Ao produto ciclizado **29** em metanol (5 mL) foi adicionado Pd/C catalítico. A reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e o metanol removido por evaporação rotativa, para dar a amina **30** (0,7 g, 83% a partir de **28**).

#### EXEMPLO 31 - SÍNTESE DO COMPOSTO 31

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

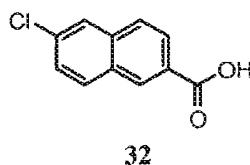
**31**

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

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

#### EXEMPLO 32 - SÍNTESE DO COMPOSTO 32

##### ácido 6-cloro-2-naftoico



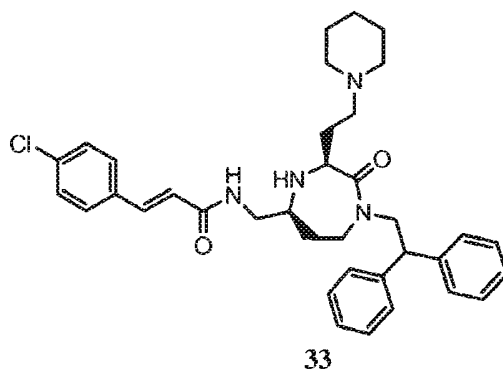
ácido 6-cloro-2-naftoico

Uma suspensão de ácido 6-bromo-2-naftoico (3,0 g, 11,47 mmol), CuCl (11,7 g, 114,64 mmol) e CuI (2,19 g, 11,50 mmol) em DMF desgaseificada (45 mL) foi aquecida a refluxo sob argon escuro por 4 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a solução foi decantada em H<sub>2</sub>O (200 mL) e a mistura resultante foi extraída com EtOAc (2x500 mL). As camadas orgânicas combinadas foram, em seguida lavadas com H<sub>2</sub>O (4x500 mL) seguida de água salgada (1x500 mL), secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas sob pressão reduzida até à secura. O resíduo foi triturado com

CH<sub>3</sub>CN e o sólido obtido foi em seguida recristalizado a partir de EtOAc para dar o produto puro **32** (2,2 g, 93%) na forma dum sólido esbranquiçado. HPLC *t<sub>R</sub>* 6,47 min.

### EXEMPLO 33 - SÍNTESE DO COMPOSTO 33

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

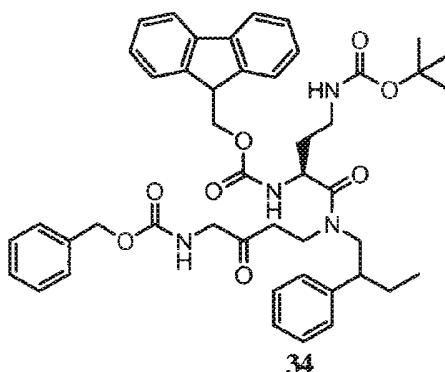


(E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

À amina (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-aminoetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida (21 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,25 mL) foi adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 mg) e 1,5-dibromopentano (0,066 mL, 0,5 mmol). A mistura de reação foi deixada à temperatura ambiente durante 4 h. O solvente foi removido sob alto vácuo, e o resíduo purificado por HPLC preparativa para se obter 8 mg (~30%) de **33** na forma do sal de TFA. **MS (ESI)** 599,4 (M+1)); HPLC *t<sub>R</sub>* 6,31 min.

## EXEMPLO 34 - SÍNTESE DO COMPOSTO 34

(S)-10-(2-fenilbutil)-2,2-dimetil-18-fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecan-8ilcarbamato de 9-fluorenilmetilo

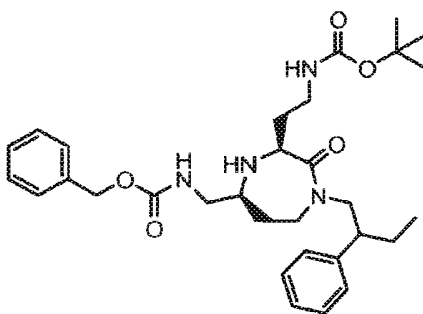


(S)-10-(2-fenilbutil)-2,2-dimetil-18-fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecan-8ilcarbamato de 9-fluorenilmetilo

Ao hidrocloreto de 2-fenilbutilamina (0,26 g, 1,4 mmol) em DCM (10 mL) e DIPEA (0,25 mL, 1,8 mmol) foi adicionada a cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **27** (1,06 mmol) em DCM (20 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 15 minutos, ácido(Boc)-OH Fmoc-diaminobutírico (0,7 g, 1,56 mmol) e DIC(0,25 mL, 1,61 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O DCM foi removido por evaporação rotativa e o resíduo foi sujeito a cromatografia em coluna sobre gel de sílica usando éter de petróleo:EtOAc (1:1 a 0:1), proporcionando o Composto **34** na forma duma mistura de diastereómeros (0,17 g, 21%).

## EXEMPLO 35 - SÍNTESE DO COMPOSTO 35

(3S,5S)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-5-(benziloxi-carbonilaminometil)-1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-2-ona

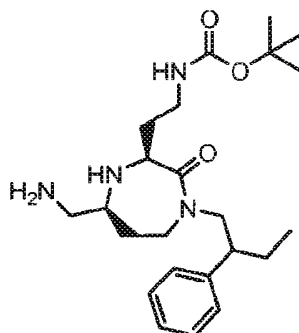
**35**

(3S,5S)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-5-(benziloxi-carbonilaminometil)-1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-2-ona

Ao Composto **34** (0,17 g, 0,2 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionada dietilamina (1,5 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. O DCM e a dietilamina foram removidos por evaporação rotativa. DCM (5 mL) e triacetoxi-hidretoborato de sódio (0,1 g, 0,47 mmol) foram adicionados e a reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (25 mL), seca ( $\text{MgSO}_4$ ) e o DCM foi removido para dar o produto ciclizado **35** na forma duma mistura de diastereómeros (0,11 g, 100%).

## EXEMPLO 36 - SÍNTESE DO COMPOSTO 36

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

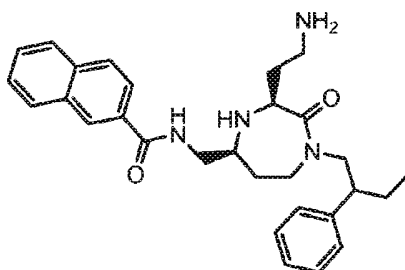
**36**

(3S,5S)-3-(2-*tert*-butoxycarbonylaminoetil)-5-(aminometil)-  
-1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-2-ona

Ao produto ciclizado **35** (0,11 g) em metanol (5 mL) foi adicionado Pd/C catalítico. A reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e o metanol removido por evaporação rotativa, para dar a amina **36** na forma duma mistura de diastereómeros (0,11 g, 100%).

#### EXEMPLO 37 - SÍNTESE DO COMPOSTO 37

(3S,5S)-3-(2-aminoetil)-5-(*N*-2-naftamidometil)-1-(2-  
-fenilbutil)-1,4-diazepan-2-ona

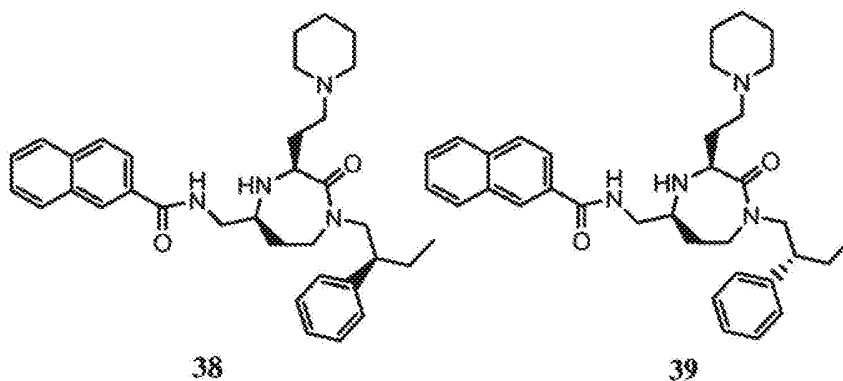
**37**

(3S,5S)-3-(2-aminoetil)-5-(*N*-2-naftamidometil)-  
-1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-2-ona

À amina **36** (0,02 mg, 0,05 mmol) em DCM (1 mL) foram adicionados DIPEA (0,1 mL, 0,7 mmol), reagente BOP (0,02 mg, 0,045 mmol) e ácido 2-naftoico (0,015 mg, 0,09 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. TFA (1 mL) foi adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. Uma evaporação rotativa e HPLC preparativa deram **37** na forma duma mistura de diastereómeros (13,4 mg, 57%). MS (ESI) 473,4 (M+1); HPLC  $t_R$  5,59 min.

#### EXEMPLO 38 - SÍNTESE DOS COMPOSTOS 38-39

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



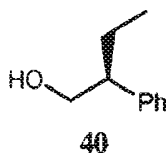
Preparados a partir do Composto **37** por meio de alquilação tal como no Exemplo 33. A purificação por HPLC preparativa, separou os dois diastereoisómeros. A configu-



ração correta foi atribuída por ressíntese dos compostos utilizando (S)-2-fenilbutilamina **43** ou (R)-2-fenilbutilamina. **38**: MS (ESI) 541,3 (M+1); HPLC  $t_R$  5,78 min; **39**: MS (ESI) 541,3 (M+1); HPLC  $t_R$  5,67 min.

#### EXEMPLO 39 - SÍNTESE DO COMPOSTO 40

##### (S)-2-fenilbutanol



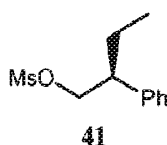
(S)-2-fenilbutanol

A uma suspensão de tetra-hidretoborato de sódio (2,36 g, 62,4 mmol) em THF (50 mL) foi adicionada uma solução de ácido (S)-2-fenilbutírico (4,27 g, 26,0 mmol) em THF (40 mL) lentamente a 0 °C. A mistura foi agitada até a evolução de gás cessar. Uma solução de iodo (6,60 g, 26,0 mmol) em THF (40 mL) foi em seguida adicionada lentamente, a 0 °C. Após a adição, a mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante uma hora. A solução de reação foi em seguida vertida lentamente sobre uma solução de HCl 1 N (280 mL) e a mistura resultante foi diluída com EtOAc (250 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3x150 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram em seguida lavadas com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>(aq), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(aq) 0,5 M e água salgada. Esta solução orgânica foi seca sobre MgSO<sub>4</sub>,

filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar o produto bruto. A purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica (éter de petróleo:EtOAc 4:1) deu o produto desejado **40** na forma dum óleo incolor em rendimento quantitativo. HPLC  $t_R$  5,24 min.

#### EXEMPLO 40 - SÍNTESE DO COMPOSTO 41

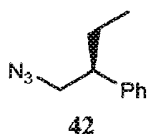
##### (S)-1-mesiloxi-2-fenilbutano



(S)-1-mesiloxi-2-fenilbutano

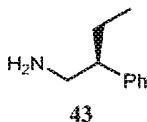
A uma mistura de **40** (3,9 g, 26,0 mmol) e trietil-  
-amina (5,5 mL, 39,5 mmol) em DCM (90 mL) foi adicionada  
uma solução de cloreto de metanossulfonilo (4,47 g,  
39,0 mmol) em DCM (30 mL) lentamente a 0 °C. Após a adição,  
a mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura  
ambiente e agitada durante 2 h. HCl 1 N (70 mL) foi em  
seguida adicionado à mistura anterior e a camada aquosa foi  
extraída com DCM (1x70 mL). As camadas orgânicas combinadas  
foram lavadas com água salgada (150 mL), secas sobre MgSO<sub>4</sub>,  
filtradas e concentradas sob pressão reduzida para dar o  
produto bruto **41** na forma dum óleo incolor. Este produto  
bruto foi usado no passo seguinte sem purificação  
adicional. HPLC  $t_R$  6,48 min.

## EXEMPLO 41 - SÍNTESE DO COMPOSTO 42

*(S)*-1-azido-2-fenilbutano*(S)*-1-azido-2-fenilbutano

Uma suspensão de **41** (5,93 g, 26,0 mmol) e azida de sódio (5,7 g, 78,0 mmol) em DMF (60 mL) foi aquecida a 85 °C durante 3 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com H<sub>2</sub>O (200 mL) e extraiu-se com EtOAc (250 mL). A camada orgânica foi, em seguida, lavada com H<sub>2</sub>O (4x150 mL), seguido por água salgada (150 mL), seca sobre MgSO<sub>4</sub> filtradas e concentradas sob pressão reduzida para dar o produto bruto. A purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica (100% de éter de petróleo como eluente) deu o produto puro **42** (4,03 g, 88%) na forma dum óleo incolor. HPLC *t<sub>R</sub>* 7,67 min.

## EXEMPLO 42 - SÍNTESE DO COMPOSTO 43

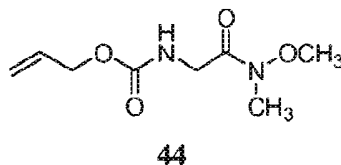
*(S)*-2-fenilbutilamina*(S)*-2-fenilbutilamina

Uma mistura de **42** (4,0 g, 22,8 mmol) e cata-

lisador de Lindlar (1,5 g) em EtOAc (50 mL) foi agitada à temperatura ambiente sob H<sub>2</sub> (40 psi) durante a noite. A mistura foi em seguida filtrada através de uma almofada de Celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar o produto bruto **43** (3,4 g, 100%) na forma dum óleo amarelado claro. Este produto bruto foi utilizado para as reações de adição de conjugado, sem purificação adicional. MS (ESI) 150 (M+1); HPLC *t<sub>R</sub>* 1,84 min.

#### EXEMPLO 43 - SÍNTESE DO COMPOSTO 44

##### 2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato de alilo



##### 2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato de alilo

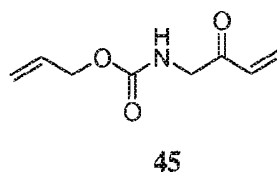
A Alloc-glicina (1,45 g, 9,1 mmol) em DCM (20 mL) foram adicionados reagente BOP (3,3 g, 7,46 mmol) e DIPEA (1,5 mL, 10,7 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 10 minutos, hidrocloreto de N,O-dimetil-hidroxilamina (0,8 g, 8,2 mmol) e DIPEA (1,5 mL, 10,7 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O DCM foi removido por evaporação rotativa e o resíduo foi recebido em EtOAc (100 mL). A fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O (3x100 mL), solução saturada de bicarbonato de sódio (3x50 mL), H<sub>2</sub>O (3x50 mL), ácido clorídrico 1 M (3x50 mL), água salgada (3x50 mL). A fase orgânica foi

seca ( $\text{MgSO}_4$ ) e o EtOAc foi removido para dar a amida de Weinreb **44** na forma dum sólido branco (0,43 g, 23%).

Alternativamente, 2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato de *terc*-butilo **16** (Boc-Gly-amida de Weinreb, 1,4 g, 6,4 mmol) em DCM (5 mL) e TFA (3 mL) foram agitados à temperatura ambiente durante 1 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, seguido pela adição de DCM (20 mL) e, em seguida, DIPEA até ficar básico. A solução foi arrefecida a 0 °C e cloroformato de alilo foi adicionado (1,4 mL, 13,2 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi neutralizada com ácido clorídrico 1 M e extraída com EtOAc. O AcOEt foi removido por evaporação rotativa e o resíduo foi sujeito a cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando éter de petróleo:EtOAc (1:1 a 0:1), proporcionando **44** (0,86 g, 66%).

#### EXEMPLO 44 - SÍNTESE DO COMPOSTO 45

##### 2-oxobut-3-enilcarbamato de alilo



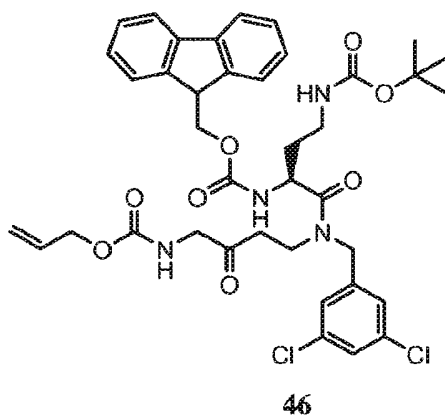
2-oxobut-3-enilcarbamato de alilo

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

THF (10 mL). A reação foi agitada durante duas horas e monitorizada por HPLC. A reação foi adicionada a uma mistura de gelo e ácido clorídrico 1 M (100 mL). A mistura aquosa foi extraída com DCM (3x50 mL) e lavada com ácido clorídrico 1 M (2x100 mL) e H<sub>2</sub>O (3x50 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO<sub>4</sub>) e o volume reduzido para 50 mL por evaporação rotativa. O cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **45** foi guardada e usada em solução sem purificação adicional.

**EXEMPLO 45 - SÍNTESE DO COMPOSTO 46**

**(S)-10-(3,5-diclorobenzil)-2,2-dimetil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaiscos-19-en-8-ilcarbamato de 9-fluorenilmetilo**



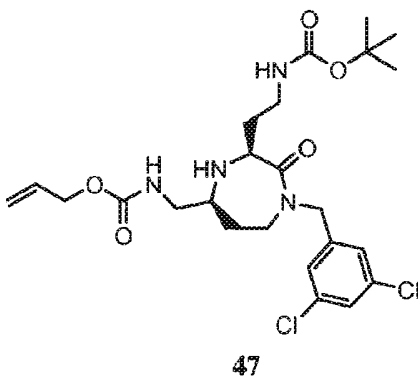
**(S)-10-(3,5-diclorobenzil)-2,2-dimetil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaiscos-19-en-8-ilcarbamato de 9-fluorenilmetilo**

A 3,5-diclorobenzilamina (0,49 g, 2,8 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionada a cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **45** (2,12 mmol) em DCM (10 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 15 minutos, ácido (Boc)-OH Fmoc-diamino-

butírico (1,35 g, 3,1 mmol) e DIC (0,5 mL, 3,2 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O DCM foi removido por evaporação rotativa e o resíduo foi submetido a cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando éter de petróleo:EtOAc (1:1 a 0:1), proporcionando o composto **46** (0,48 g, 22%).

EXEMPLO 46 - SÍNTESE DO COMPOSTO 47

(3S,5S)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-5-(aliloxicarbonilaminometil)-1-(3,5-diclorobenzil)-1,4-diazepan-2-ona



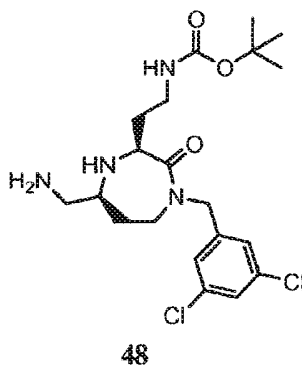
(3S,5S)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-5-(aliloxicarbonilaminometil)-1-(3,5-diclorobenzil)-1,4-diazepan-2-ona

Ao Composto **46** (0,48 g, 0,63 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionada dietilamina (1,5 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. O DCM e a dietilamina foram removidos por evaporação rotativa. DCM (5 mL), triacetoxi-hidretoborato de sódio (0,2 g, 0,94 mmol) foram adicionados, e a reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (25 mL), seca (MgSO<sub>4</sub>)

e o DCM removido para dar o produto ciclizado **47** (0,24 g, 72%).

EXEMPLO 47 - SÍNTESE DO COMPOSTO

(3S,5S)-3-(2-*terc*-butoxicarbonilaminoetil)-5-aminometil-1-(3,5-diclorobenzil)-1,4-diazepan-2-ona



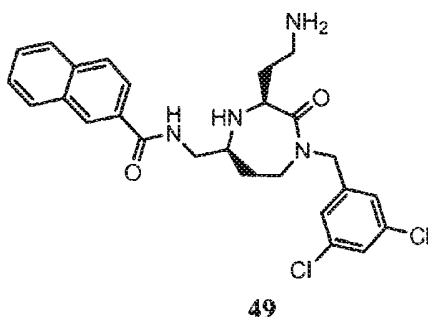
(3S,5S)-3-(2-*terc*-butoxicarbonilaminoetil)-5-aminometil-1-(3,5-diclorobenzil)-1,4-diazepan-2-ona

Ao produto ciclizado **47** (0,24 g, 0,45 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionado ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (13 mg, 0,08 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio (5 mg). A reação foi evacuada e agitada à temperatura ambiente durante 1 h. O DCM foi removido sob pressão reduzida para dar o produto bruto **48** (0,15 g; 75%) o qual foi utilizado na reação seguinte sem purificação.

EXEMPLO 48 - SÍNTESE DO COMPOSTO 49

(3S,5S)-3-(2-aminoetil)-5-(2-naftoilaminometil)-1-(3,5-diclorobenzil)-1,4-diazepan-2-ona



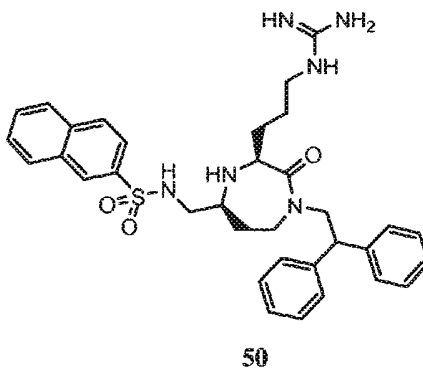


(3S,5S)-3-(2-aminoetil)-5-(2-naftoilaminometil)-1-(3,5-diclorobenzil)-1,4-diazepan-2-ona

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

#### EXEMPLO 49 - SÍNTESE DO COMPOSTO 50

**N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftaleno-2-sulfonamida**

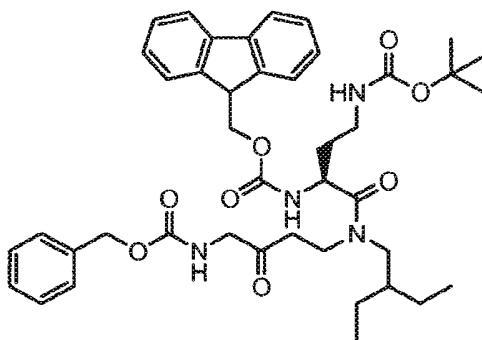


N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftaleno-2-sulfonamida

Preparado a partir de 2-oxobut-3-enilcarbamato de alilo **45**, Boc-L-Arg(Fmoc)<sub>2</sub>-OH e 2,2-difeniletilamina de acordo com os procedimentos dos Exemplos 46-48, com a seguinte modificação: o grupo Boc foi removido com TFA durante o procedimento de desproteção/ciclização do Exemplo **47**, em vez da utilização de dietilamina para a remoção de Fmoc. Após a desproteção de Alloc pelo procedimento do Exemplo 48, a amina livre foi dissolvida em DCM ao qual foram adicionados cloreto de naftaleno-2-sulfonilo (10 mg) e DIPEA (20 µL) e a reação foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente. Dietilamina (1 mL) foi adicionada e agitada durante a noite para remover a proteção Fmoc, e a reação foi evaporada até à secura. A HPLC preparativa deu o composto mencionado em título **50** (13 mg). **MS (ESI)** 613,5 (M+1). *t<sub>R</sub>* 5,89 min.

**EXEMPLO 50 - SÍNTESE DO COMPOSTO 51**

**(S)10-(2-etilbutil)-2,2-dimetil-18-fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecan-8-ilcarbamato de 9-fluorenilmetilo**



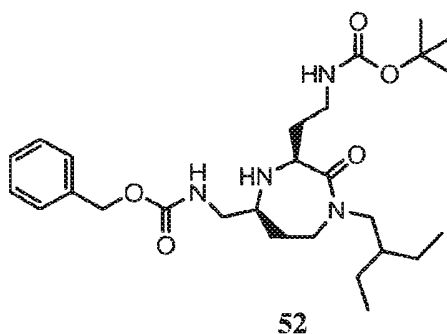
**51**

**(S)10-(2-etilbutil)-2,2-dimetil-18-fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecan-8-ilcarbamato de 9-fluorenilmetilo**

A 2-etilbutilamina (0,15 g, 1,48 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionada a cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **27** (1,47 mmol) em DCM (30 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 15 minutos, ácido(Boc)-OH Fmoc-diaminobutírico (0,95 g, 2,16 mmol) e DIC(0,34 mL, 2,19 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O DCM foi removido por evaporação rotativa e o resíduo foi submetido a cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando éter de petróleo:EtOAc (1:1 a 0:1), proporcionando o Composto **51** (0,5 g, 46%).

#### EXEMPLO 51 - SÍNTESE DO COMPOSTO 52

(3S,5S)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-5-(benziloxi-carbonilaminometil)-1-(2-etilbutil)-1,4-diazepan-2-ona



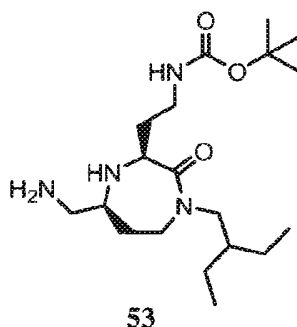
(3S,5S)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-5-(benziloxi-carbonilaminometil)-1-(2-etilbutil)-1,4-diazepan-2-ona

Ao Composto **51** (0,5 g, 0,67 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionada dietilamina (1,5 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. O DCM e dietilamina foram removidos por evaporação rotativa. DCM (5 mL) e triacetoxi-

hidretoborato de sódio (0,2 g, 0,94 mmol) foram adicionados e a reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (25 mL), seca (MgSO<sub>4</sub>) e o DCM é removido para dar o produto ciclizado impuro **52** (0,4 g).

EXEMPLO 52 - SÍNTESE DO COMPOSTO 53

(3S,5S)-3-(2-*terc*-butoxicarbonilaminoetil)-5-(aminometil)-1-(2-etilbutil)-1,4-diazepan-2-ona

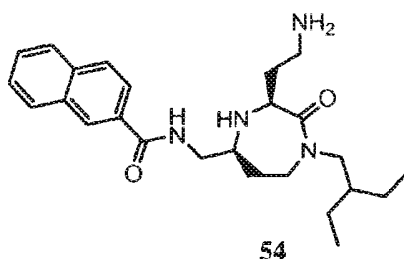


(3S,5S)-3-(2-*terc*-butoxicarbonilaminoetil)-5-(aminometil)-1-(2-etilbutil)-1,4-diazepan-2-ona

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

EXEMPLO 53 - SÍNTESE DO COMPOSTO 54

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

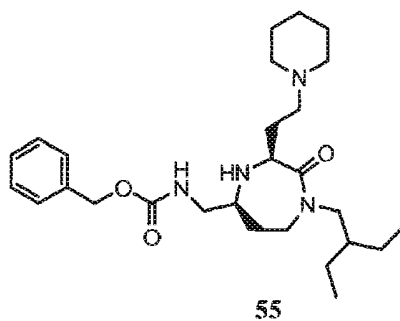


N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

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

**EXEMPLO 54 - SÍNTESE DO COMPOSTO 55**

**(3S,5S)-3-[2-(piperdin-1-il)etil]-5-(benziloxi-carbonilaminometil)-1-(2-etilbutil)-1,4-diazepan-2-ona**

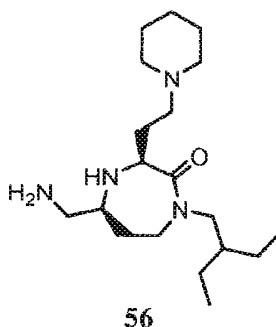


(3S,5S)-3-[2-(piperdin-1-il)etil]-5-(benziloxi-carbonilaminometil)-1-(2-etilbutil)-1,4-diazepan-2-ona

Ao Composto **54** (0,25 g, 0,5 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionado TFA (1,5 mL), com a solução agitada à temperatura ambiente durante 1 h. DCM (20 mL) foi adicionado e a solução foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL), seca sobre  $\text{MgSO}_4$  e evaporada para dar a amina em bruto (0,16 g). A isto é adicionada DMF (0,25 mL), carbonato de potássio (10 mg) e 1,5-dibromopentano (0,35 mL, 2,5 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 h, após o que o DCM (20 mL) foi adicionado, a camada orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL) e  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL), seca ( $\text{MgSO}_4$ ) e evaporada para dar **55** em bruto, o qual foi utilizado na reação seguinte sem purificação.

**EXEMPLO 55 - SÍNTESE DO COMPOSTO 56**

**(3S,5S)-3-[2-(piperidin-1-il)etil]-5-aminometil-1-(2-  
-etilbutil)-1,4-diazepan-2-ona**



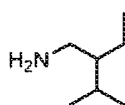
(3S,5S)-3-[2-(piperidin-1-il)etil]-5-aminometil-1-(2-etilbutil)-1,4-diazepan-2-ona

Ao produto ciclizado **55** (0,4 g) em metanol (5 mL) foi adicionado Pd/C catalítico. A reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio durante a noite. A mistura de

reação foi filtrada através de Celite e o metanol removido por evaporação rotativa, para dar a amina **56** (0,12 g).

#### EXEMPLO 56 - SÍNTESE DO COMPOSTO 57

##### 2-etil-3-metilbutan-1-amina



**57**

2-etil-3-metilbutan-1-amina

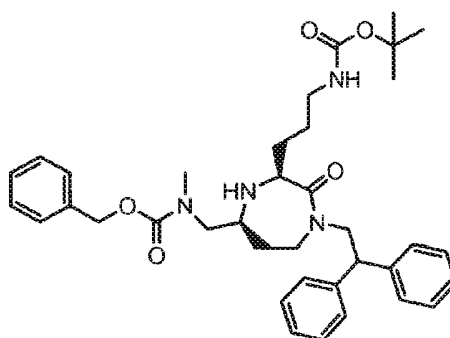
Uma solução de ácido 3,3-dimetilacrílico (2,00 g, 20 mmol) em THF (30 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de LDA (44 mmol) em THF/hexano (60 mL) a -78 °C. Depois de se aquecer a -10 °C e agitação durante 20 min, a reação foi arrefecida de novo até -78 °C e uma solução de iodeto de etilo (6,86 g, 44 mmol) em THF (30 mL) foi adicionada. A reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente durante a noite. À solução cor de laranja escura resultante foi adicionado HCl 1 M até haver acidez. A camada orgânica foi separada, lavada com H<sub>2</sub>O e água salgada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada para se obter um óleo castanho de ácido 2-etil-3-metilbut-3-enoico (3,08 g), que foi utilizado em bruto na reação seguinte. Para reduzir o grupo ácido, o produto bruto foi dissolvido em THF (70 mL) e arrefecido a 0 °C. A isto foi adicionado LiAlH<sub>4</sub> (2280 mg, 60 mmol). A manipulação deu 2,7 g de um óleo amarelo pálido, o qual foi purificado por cromatografia flash (gel de sílica, EtOH 10% em éter de petróleo)

para dar 1,70 g de 2-etil-3-metilbut-3-en-1-ol na forma de um óleo. O álcool (560 mg, 4,91 mmol) foi convertido num mesilato por dissolução em DCM (25 mL) a 0 °C, em seguida adicionando MsCl (675 mg, 5,9 mmol) seguido por Et<sub>3</sub>N (595 mg, 5,9 mmol). Após 30 min, a reação foi repartida entre DCM e HCl 0,1 N, a camada aquosa foi extraída com DCM (2x), e as frações orgânicas foram combinadas e lavadas com água salgada, filtradas e concentradas para darem 200 mg de um óleo amarelo pálido. O mesilato em bruto (4,91 mmol) foi dissolvido em acetonitrilo (20 mL) e NaN<sub>3</sub> (957 mg, 14,7 mmol) foi adicionado. Após 1 h, DMF (6,5 mL) foi adicionada e a reação foi aquecida ao refluxo durante 3 h, depois arrefecida. EtOAc (40 mL) e solução de NaHCO<sub>3</sub> foram adicionados e a camada orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O (2x), água salgada (1x) e seca, em seguida filtrada para dar uma solução amarela pálida de 3-(azidometil)-2-metilpent-1-eno, que foi utilizado em bruto na reação seguinte. Uma suspensão do azoteto (4,91 mmol) em 50 mL de EtOAc foi hidrogenada a 40 psi sobre catalisador de Lindlar (460 mg) durante 16 h, em seguida filtrada através de Celite para deixar uma solução incolor. A cromatografia flash (sílica gel, 1-5% MeOH em DCM) produziu 120 mg de amina **57** em bruto, com um adicional de 95 mg de material impuro.

#### EXEMPLO 57 - SÍNTESE DO COMPOSTO 58

(3S,5S)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminopropil)-5-[benziloxi-carbonil(metilamino)metil]-1-(2,2-difeniletíl)-1,4-diazepan-2-ona



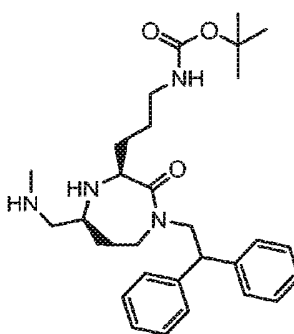
**58**

(3S,5S)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminopropil)-5-[benziloxycarbonil-(metilamino)metil]-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona

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

#### EXEMPLO 58 - SÍNTESE DO COMPOSTO 59

(3S,5S)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminopropil)-5-  
-(metilamino)metil-1-(2,2-difeniletil)-1,4 diazepan-2-ona

**59**

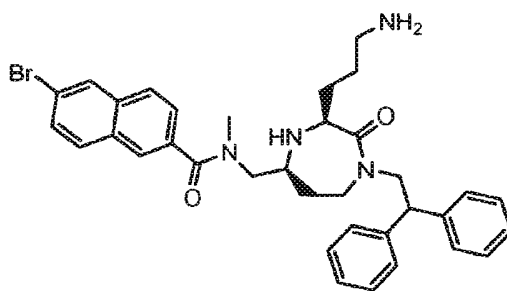
(3S,5S)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminopropil)-5-(metilamino)metil-1-(2,2-difeniletil)-1,4 diazepan-2-ona

O produto ciclizado **58** (1,9 g) foi dissolvido em

metanol (10 mL) com catalisador de Pd/C e hidrogenado sob uma atmosfera de hidrogénio (40 psi) durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e o metanol removido por evaporação rotativa, para dar a amina **59** (1,86 g, 97%).

EXEMPLO 59 - SÍNTESE DO COMPOSTO 60

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



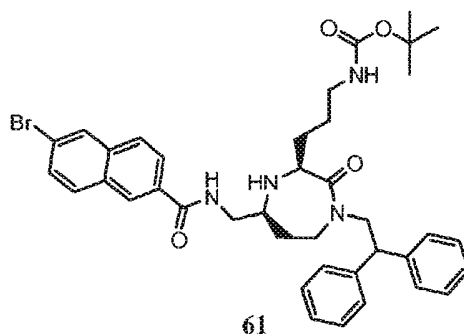
**60**

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

A amina **59** foi acoplada com ácido 6-bromo-2-naftoico e em seguida desprotegido com TFA, de acordo com o Exemplo 31. A evaporação rotativa e HPLC preparativa deram **60** (7,8 mg). MS (ESI) 629,4 (M+1).  $t_R$  6,27 min.

EXEMPLO 60 - SÍNTESE DO COMPOSTO 61

(3S,5S)-3-(terc-butoxicarbonilaminopropil)-5-(6-bromo-2-naftamidometil)-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona

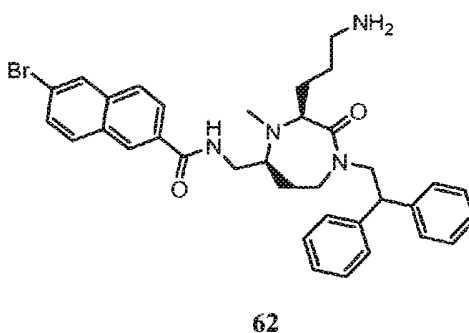


(3S,5S)-3-(*tert*-butoxicarbonilaminopropil)-5-(6-bromo-2-naftamidometil)-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona

Preparado a partir de 2,2-difeniletilamina, Fmoc-L-Orn(Boc) e de ácido 6-bromo-2-naftoico de acordo com os procedimentos dos Exemplos 29-32, sem o passo de desproteção de TFA do Exemplo 31.

#### EXEMPLO 61 - SÍNTESE DO COMPOSTO 62

**N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-4-metil-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-bromo-2-naftamida**



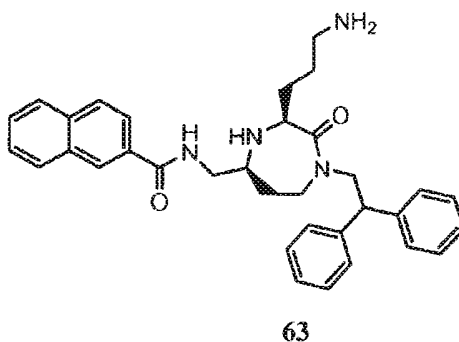
N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-4-metil-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-bromo-2-naftamida

O Composto **61** (20,8 mg) foi dissolvido em DMF (1 mL) e tratada com iodeto de metilo (6 µL) à temperatura ambiente durante 1 semana. Iodeto de metilo adicional

(0,5 mL) e  $K_2CO_3$  foram adicionados e a reação foi deixada à temperatura ambiente durante 2 dias adicionais. TFA (2 mL) foi adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. Uma evaporação rotativa seguida por evaporação sob alto vácuo, em seguida HPLC preparativa, deram **62** (8,5 mg). **MS (ESI)** 629,3 (M+1); HPLC  $t_R$  6,22 min.

#### EXEMPLO 62 - SÍNTESE DO COMPOSTO 63

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

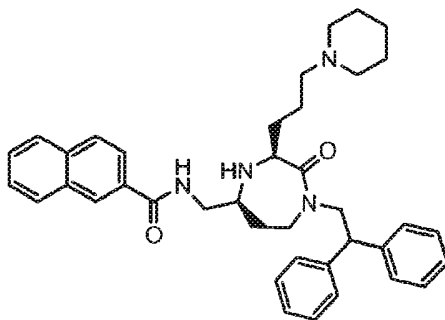


N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

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

#### EXEMPLO 63 - SÍNTESE DO COMPOSTO 64

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

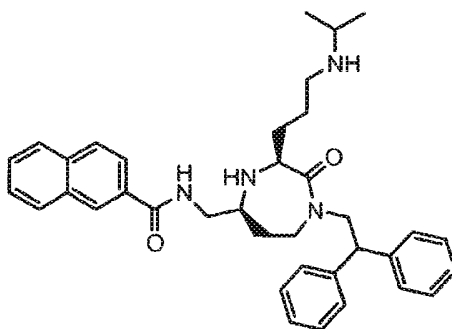
**64**

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

A amina **63** (0,79 g, 1,48 mmol), 1,5-dibromopentano (0,2 mL, 1,48 mmol) e  $K_2CO_3$  (0,79 g) em DMF (11 mL) foram agitados à temperatura ambiente durante 4 h. A mistura resultante foi diluída com acetato de etilo (30 mL), lavada com  $H_2O$  (5x30 mL), água salgada (10 mL) e seca sobre  $MgSO_4$ . A purificação por HPLC preparativa produziu **64** (0,23 g, 25%). MS (ESI) 603,3 (M+1); HPLC  $t_R$  6,04 min.

#### EXEMPLO 64 - SÍNTESE DO COMPOSTO 65

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

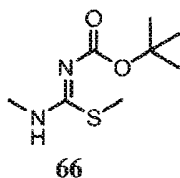
**65**

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

A uma mistura agitada da amina **63** (11 mg, 0,02 mmol), acetona (2 mL) e  $\text{MgSO}_4$  (50 mg) em DCM (5 mL) foi adicionado triacetoxi-hidretoborato de sódio (8,5 mg, 0,04 mmol) à temperatura ambiente. A agitação continuou durante 2 h, a mistura foi concentrada, redissolvida em EtOAc (5 mL), lavada com solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) e água salgada (10 mL), seca sobre  $\text{MgSO}_4$  e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por HPLC preparativa produziu **65** (9,5 mg, 80%). **MS (ESI)** 577,2 (M+1); HPLC  $t_R$  5,97 min.

#### EXEMPLO 65 - SÍNTESE DO COMPOSTO 66

(metilamino)(metiltio)metilenocarbamato de terc-butilo



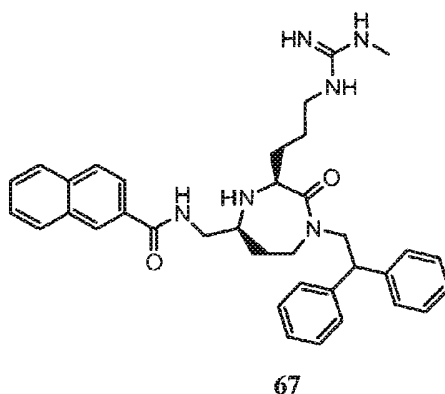
(metilamino)(metiltio)metilenocarbamato de terc-butilo

Foi adicionado DIAD (2,7 mL, 13,8 mmol) a uma mistura agitada de tiopseudoureia (2,0 g, 6,9 mmol),  $\text{PPh}_3$  (3,6 g, 13,8 mmol) e MeOH (0,55 mL, 13,8 mmol) em THF seco (5 mL) a 0 °C sob azoto. A agitação continuou a 0 °C durante 3 h, em seguida à temperatura ambiente durante 16 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi redissolvido em EtOAc, lavado com

solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) e água salgada (20 mL), e seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . A purificação por cromatografia sobre gel de sílica usando EtOAc 20% em éter de petróleo como eluente deu **66** (1,63 g, 78%) na forma dum óleo incolor. **MS (ESI)** 305 (M+1); HPLC  $t_R$  7,97 min.

**EXEMPLO 66 - SÍNTESE DO COMPOSTO 67**

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

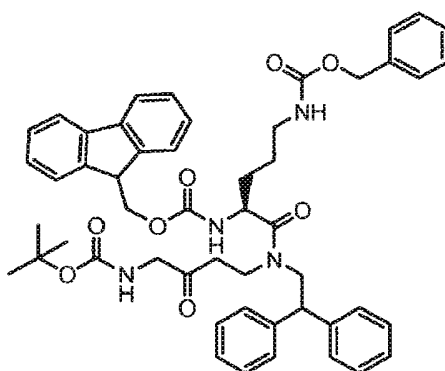


N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-(3-metilguanidino)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

Uma mistura do Composto **63** (10 mg, 0,019 mmol), agente guanilante **66** (56,9 mg, 0,19 mmol) e DIPEA (6,6 mL, 0,038 mmol) em DCM (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. TFA (5 mL) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para dar **67** (0,53 mg, 4,7%) na forma dum sólido branco. **MS (ESI)** 591,3 (M+1); HPLC  $t_R$  5,94 min.

## EXEMPLO 67 - SÍNTESE DO COMPOSTO 68

(S)-1-fenil-10-(2,2-difeniletil)-18,18-dimetil-4,9,13,16-tetraoxo-2,17-dioxa-4,10,15-triazanonadecan-8-ilcarbamato de 9-fluorenilmetilo



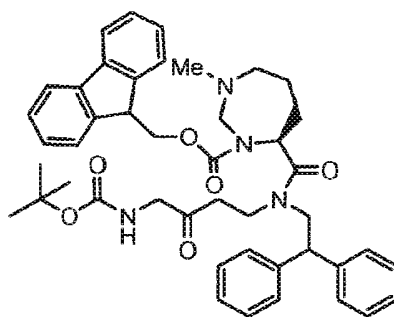
(S)-1-fenil-10-(2,2-difeniletil)-18,18-dimetil-4,9,13,16-tetraoxo-2,17-dioxa-4,10,15-triazanonadecan-8-ilcarbamato de 9-fluorenilmetilo

A uma mistura agitada de Fmoc-L-Orn(Cbz)-OH (1,78 g, 3,65 mmol), DIPEA (0,64 mL, 3,65 mmol) e HATU (1,39 g, 3,65 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionada uma solução de amina **17** à temperatura ambiente. A agitação continuou durante 3 h, a mistura de reação foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) e água salgada (20 mL), e seca sobre MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida, com o produto bruto **68** utilizado no passo seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) 853 (M+1); HPLC *t<sub>R</sub>* 9,90 min.



## EXEMPLO 68 - SÍNTESE DO COMPOSTO 69

(S)-7-((4-(terc-butoxicarbonilamino)-3-oxobutil)(2,2-difeniletil)carbamoil)-3-metil-1,3-diazepano-1-carboxilato de (9H-fluoreno-9-il)metilo



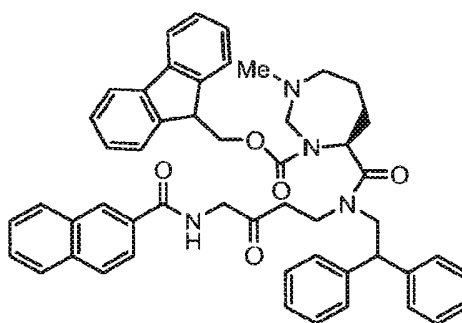
69

(S)-7-((4-(terc-butoxicarbonilamino)-3-oxobutil)(2,2-difeniletil)carbamoil)-3-metil-1,3-diazepano-1-carboxilato de (9H-fluoreno-9-il)metilo

Uma mistura de **68** (136 mg, 0,159 mmol) e Pd/C (20 mg) em etanol (5 mL) foi agitada sob H<sub>2</sub> a 30 psi durante 16 h, em seguida filtrada, concentrada sob pressão reduzida para dar a amina em bruto (90 mg, 78%). A amina (90 mg, 0,125 mmol) foi tratada com solução de formaldeído em excesso em H<sub>2</sub>S (37 mmol) em MeOH (5 mL), seguido por triacetoxi-hidretoborato de sódio (23,5 mg, 0,375 mmol). Após 1 h, a mistura de reação foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) e água salgada (10 mL), seca sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O material bruto foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional. **MS (ESI)** 745 (M+1); HPLC *t<sub>R</sub>* 7,83 min.

## EXEMPLO 69 - SÍNTESE DO COMPOSTO 70

(S)-7-((4-(2-naftamido)-3-oxobutil)(2,2-difeniletil)-  
-carbamoil)-3-metil-1,3-diazepano-1-carboxilato de  
(9H-fluoreno-9-il)metilo



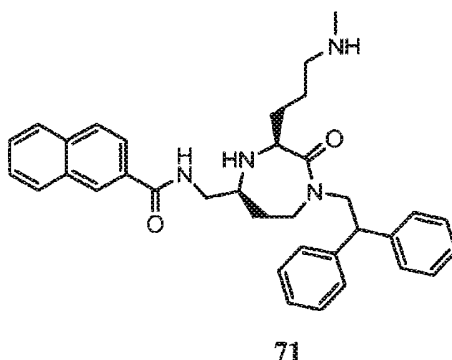
70

(S)-7-((4-(2-naftamido)-3-oxobutil)(2,2-difeniletil)-carbamoil)-3-metil-  
-1,3-diazepano-1-carboxilato de (9H-fluoreno-9-il)metilo

O Composto **69** (8 mg, 0,011 mmol) foi tratado com uma mistura de ácido trifluoroacético/DCM 1:1 v/v (2 mL) durante 30 min à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, redissolvida em DCM (5 mL), lavada com solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) e água salgada (5 mL), seca sobre  $\text{MgSO}_4$  e filtrada. O filtrado foi em seguida tratado com uma mistura de ácido 2-naftoico (1,8 mg, 0,011 mmol), DIPEA (5,7 mL, 0,033 mmol) e BOP (4,8 mg, 0,011 mmol) em DCM (1 mL) com agitação à temperatura ambiente. Após 3 h, a mistura de reação foi lavada com solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) e água salgada (10 mL), seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada. O material em bruto foi usado no passo seguinte sem purificação adicional. **MS (ESI)** 799 (M+1); HPLC  $t_R$  7,90 min.

## EXEMPLO 70 - SÍNTESE DO COMPOSTO 71

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

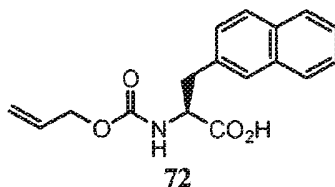


N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-(metilamino)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

A uma solução agitada de **70** (0,011 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionada dietilamina (5 mL) à temperatura ambiente. A reação foi agitada durante 1 h, em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi redissolvido em DCM (5 mL), seguido pela adição de triacetoxi-hidretoborato de sódio (5 mg, 0,08 mmol) à temperatura ambiente. A agitação continuou durante 1 h, com a mistura resultante lavada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) e água salgada (10 mL), seca sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. A purificação por HPLC preparativa produziu **71** (0,21 mg) na forma dum sólido branco. **MS (ESI)** 549,3 (M+1); HPLC *t<sub>R</sub>* 5,93 min.

## EXEMPLO 71 - SÍNTESE DO COMPOSTO 72

ácido (S)-2-(aliloxycarbonilamino)-3-(naftalen-2-il)-propanoico

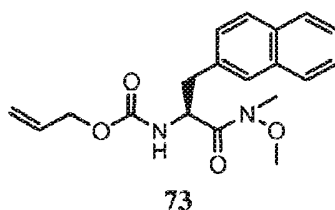


ácido (S)-2-(aliloxycarbonilamino)-3-(naftalen-2-il)propanoico

A uma mistura agitada de hidrocloreto de L-3-(2-naftil)alanina (5,0 g, 19,8 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (7,3 g, 69,3 mmol) e 1,4-dioxano (30 mL) em  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) foi adicionado cloroformato de alilo (2,1 mL, 19,8 mmol) a 0 °C. A mistura resultante foi agitada durante 16 h, em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetato de etilo (50 mL) e a 0 °C acidificada até pH 2. A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (3x20 mL), a fase orgânica combinada foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) e água salgada (20 mL), seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar **72** na forma dum óleo incolor (5,8 g, 97%), o qual foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional. HPLC  $t_R$  6,60 min.

**EXEMPLO 72 - SÍNTESE DO COMPOSTO 73**

**(S)-1-(metoxi(metil)amino)-3-(naftalen-2-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de alilo**

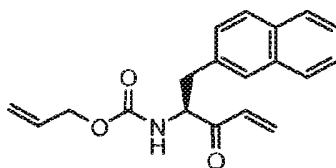


(S)-1-(metoxi(metil)amino)-3-(naftalen-2-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de alilo

A uma mistura agitada do ácido **72** (5,84 g, 19,5 mmol), DIPEA (3,7 mL, 2,09 mmol) e BOP (8,63 g, 19,5 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionada uma solução pré-misturada de hidrocloreto de *N,O*-dimetil-hidroxilamina (1,9 g, 19,5 mmol) e DIPEA (7,3 mL, 41,6 mmol) em DCM (10 mL) à temperatura ambiente. A agitação continuou durante 16 h, a mistura de reação foi lavada com HCl 1 N (3x60 mL), H<sub>2</sub>O (3x60 mL), solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x60 mL) e água salgada (60 mL), seca sobre MgSO<sub>4</sub>. A purificação por cromatografia sobre gel de sílica utilizando 20% de acetato de etilo em éter de petróleo como eluente deu **73** (4,83 g, 71%) na forma dum óleo incolor. **MS** (**ESI**) 343 (M+1); HPLC *t<sub>R</sub>* 7,07 min.

#### EXEMPLO 73 - SÍNTESE DO COMPOSTO 74

(S)-1-(naftalen-2-il)-3-oxopent-4-en-2-ilcarbamato de alilo



**74**

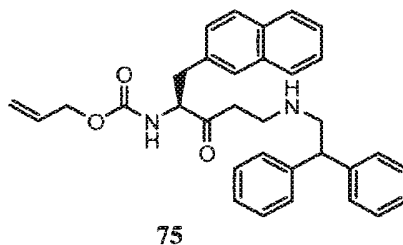
(S)-1-(naftalen-2-il)-3-oxopent-4-en-2-ilcarbamato de alilo

A 0 °C, uma solução de brometo de vinilmagnésio em THF (11,5 mL, 1 M) foi adicionado numa porção à amida de Weinreb **73** (1,58 g, 4,62 mmol) sob azoto com agitação. A

mistura resultante foi deixada a agitar durante 2 h, e vertida sobre uma mistura de HCl 1 N/gelo (50 mL). A mistura aquosa foi extraída com DCM (3x20 mL), o extrato de DCM combinado foi lavado com HCl 1 N (50 mL), solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) e água salgada (20 mL), seca sobre MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida produzindo o produto **74** (1,14 g, 80%), o qual foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional. **MS (ESI)** 310 (M+1); HPLC *t<sub>R</sub>* 7,51 min.

#### EXEMPLO 74 - SÍNTESE DO COMPOSTO

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

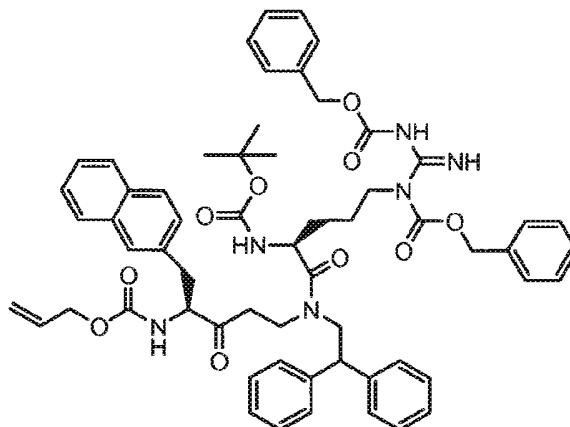


(S)-5-(2,2-difeniletilamino)-1-(naftalen-2-il)-3-oxopentan-2-ilcarbamato de alilo

A uma solução agitada de 2,2-difeniletilamina (0,45 g, 2,3 mmol) em DCM (55 mL) foi adicionada a cetona vinílica **74** (0,71 g, 2,3 mmol) numa porção. A agitação continuou durante 2 h, com a mistura de reação utilizada no passo seguinte sem purificação. **MS (ESI)** 507 (M+1); HPLC *t<sub>R</sub>* 7,22 min.

## EXEMPLO 75 - SÍNTESE DO COMPOSTO 76

(S)-5-(N-(Boc-L-Arg(Cbz)<sub>2</sub>)-2,2-difeniletilamino)-1-(naftalen-2-il)-3-oxopentan-2-ilcarbamato de alilo



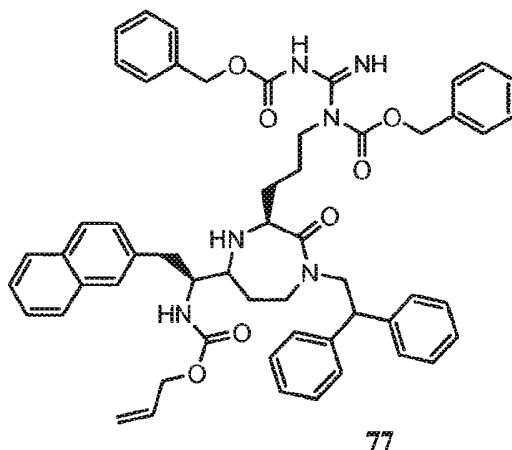
76

(S)-5-(N-(Boc-L-Arg(Cbz)<sub>2</sub>)-2,2-difeniletilamino)-1-(naftalen-2-il)-3-oxopentan-2-ilcarbamato de alilo

A uma solução agitada do produto de adição de amina **75** (2,3 mmol) foi adicionada uma mistura de Boc-Arg(Cbz)<sub>2</sub>-OH (1,25 g, 2,3 mmol), DIPEA (0,8 mL, 4,6 mmol) e HATU (0,87 g, 2,3 mmol) em DCM (15 mL) à temperatura ambiente. A agitação continuou durante 16 h, após o que a mistura de reação foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x20 mL) e água salgada (10 mL), em seguida seca sobre MgSO<sub>4</sub>. A purificação por cromatografia sobre gel de sílica utilizando acetato de etilo 20% em éter de petróleo como eluente deu **76** na forma dum óleo incolor (708 mg, 30% nos 3 passos). **MS (ESI)** 1031 (M+1); **HPLC** *t<sub>R</sub>* 10,80 min.

## EXEMPLO 76 - SÍNTESE DO COMPOSTO 77

(S)-1-((3S,5RS)-1-(2,2-difeniletil)-3-(bis-Cbz-3-guanidino-  
propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-  
-il)etilcarbamato de alilo



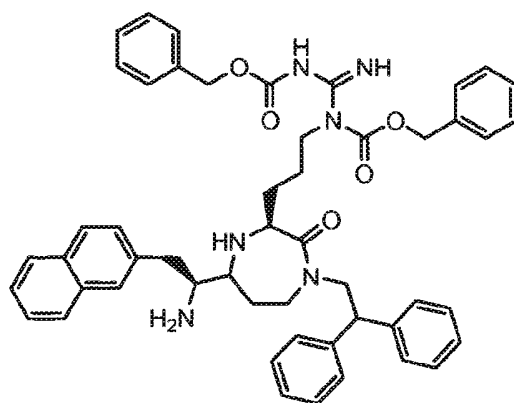
(S)-1-((3S,5RS)-1-(2,2-difeniletil)-3-(bis-Cbz-3-guanidinopropil)-  
-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etilcarbamato de alilo

A uma solução agitada do intermediário acíclico **76** (0,48 g, 0,47 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado TFA (5 mL) à temperatura ambiente. A agitação continuou durante 30 min, após o que a mistura foi diluída com DCM (20 mL), em seguida lavada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x20 mL) e água salgada (10 mL) e seca sobre MgSO<sub>4</sub>. À solução resultante foi adicionado triacetoxi-hidretoborato de sódio (0,2 g, 0,94 mmol) com agitação à temperatura ambiente, após 30 min a mistura foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x20 mL) e água salgada (10 mL), em seguida seca sobre MgSO<sub>4</sub>. O produto bruto **77**, uma mistura de diastereómeros na diazepan-2-ona C<sub>5</sub>, foi usada no passo seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) 915 (M+1).



## EXEMPLO 77 - SÍNTESE DO COMPOSTO 78

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



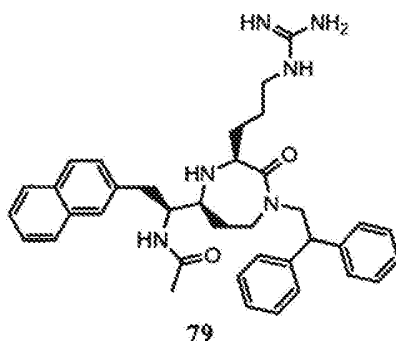
78

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

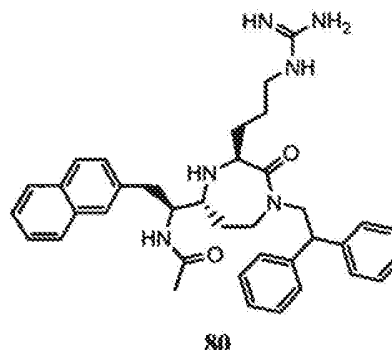
Uma mistura de composto **77** (36 mg, 0,039 mmol), ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (7,4 mg, 0,047 mmol) e Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> em DCM (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente sob vácuo durante 4 h. A mistura resultante foi usada no passo seguinte sem purificação adicional. **MS (ESI)** 832 (M+1).

## EXEMPLO 78 - SÍNTESE DOS COMPOSTOS 79 E 80

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



N-((*S*)-1-((3*S*,5*S*)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)acetamida



N-((*S*)-1-((3*S*,5*R*)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)acetamida

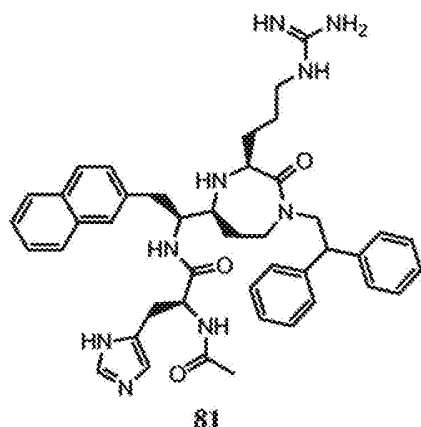
Uma solução da amina **78** (0,09 mmol) em DCM (5 mL) foi tratada com anidrido acético (8,6 µL, 0,09 mmol) com agitação à temperatura ambiente. Após 3 h, a mistura foi concentrada, redissolvida em EtOAc, lavada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) e água salgada (10 mL), seca sobre MgSO<sub>4</sub> e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em MeOH (10 mL), foi adicionado Pd/C (5 mg) e a solução foi agitada sob H<sub>2</sub> a 20 psi durante 16 h. A reação foi filtrada, concentrada e purificada por HPLC preparativa para dar o diastereómero preferido **79** (3 mg) e o diastereómero menos preferido **80** (6 mg) na forma de sólidos brancos.

**79: MS (ESI)** 606,4 (M+1); HPLC *t<sub>R</sub>* 6,033 min. **80: MS (ESI)** 606,3 (M+1); HPLC *t<sub>R</sub>* 6,046 min.

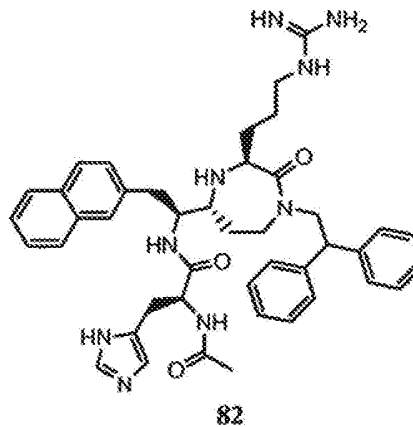
#### EXEMPLO 79 - SÍNTESE DOS COMPOSTOS 81 E 82

(*S*)-2-acetamido-N-((*S*)-1-((3*S*,5*S*)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)-3-(1*H*-imidazol-5-il)propanamida e

(S)-2-acetamido-N-((S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)-3-(1H-imidazol-5-il)propanamida



N(S)-2-acetamido-N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)-3-(1H-imidazol-5-il)propanamida



N(S)-2-acetamido-N-((S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)-3-(1H-imidazol-5-il)propanamida

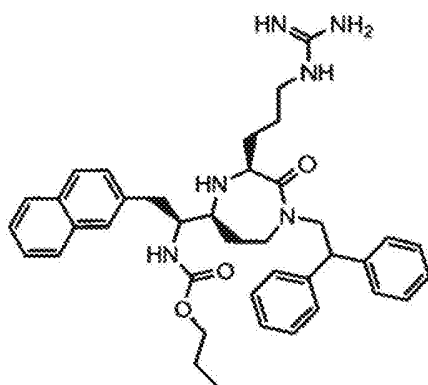
A uma mistura agitada de Ac-L-His-OH (33,6 mg, 0,156 mmol), DIPEA (112,5  $\mu$ L, 0,312 mmol) e BOP (68,8 mg, 0,156 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionada a amina **78** (0,039 mmol) à temperatura ambiente. A agitação continuou durante 16 h, em seguida a mistura de reação foi diluída com mistura DCM/H<sub>2</sub>O (10 mL, 1:1 v/v) e a fase aquosa foi extraída com DCM (3x5 mL). Os extratos de DCM combinados foram lavados com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x20 mL) e água salgada (10 mL), secos sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi redissolvido em MeOH (5 mL) e Pd/C (20 mg) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada sob H<sub>2</sub> a 30 psi durante 16 h, em seguida foi filtrada, concentrada e purificada por HPLC

preparativa para dar o diastereómero preferido **81** (1,9 mg) e o diastereómero menos preferido **82** (0,9 mg) na forma de sólidos brancos.

**81: MS (ESI)** 743,4 (M+1); HPLC  $t_R$  5,489 min. **82: MS (ESI)** 743,4 (M+1); HPLC  $t_R$  5,555 min.

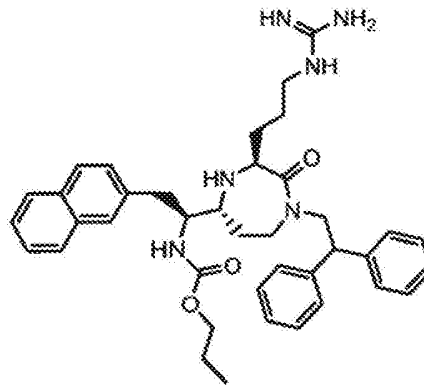
#### EXEMPLO 80 - SÍNTESE DOS COMPOSTOS 83 E 84

(S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etilcarbamato de propilo e (S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etilcarbamato de propilo



**83**

(S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etilcarbamato de propilo



**84**

(S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etilcarbamato de propilo

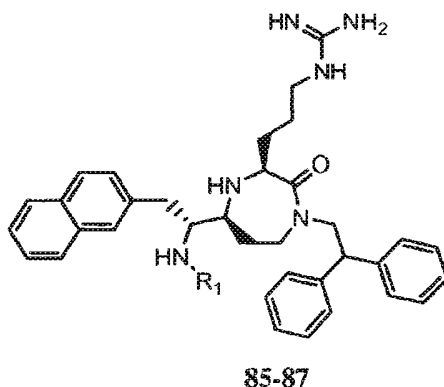
Uma mistura de **77** (36 mg, 0,039 mmol) e Pd/C (5 mg) em MeOH (5 mL) foi agitada sob H<sub>2</sub> a 20 psi durante 16 h, em seguida, foi filtrada, concentrada e purificada por HPLC preparativa para dar o diastereómero preferido **83**

(0,07 mg) e o diastereómero menos preferido **84** (2,7 mg) na forma de sólidos brancos.

**83**: MS (ESI) 650,3 (M+1); HPLC  $t_R$  6,52 min. **84**: MS (ESI) 650,2 (M+1); HPLC  $t_R$  6,64 min.

#### EXEMPLO 81 - SÍNTESE DOS COMPOSTOS 85-87

1-(3-((2*S*,7*S*)-7-(*N*-R<sub>1</sub> (*R*)-1-amino-2-(naftalen-2-il)etil)-4-(2,2-difeniletil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)propil)guanidina



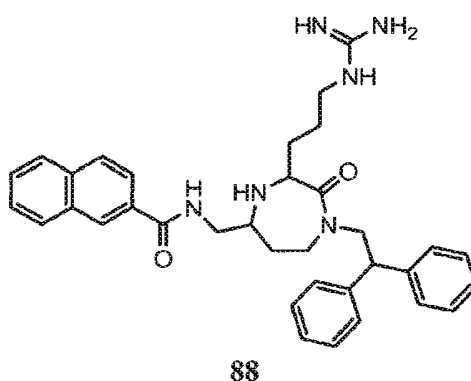
1-(3-((2*S*,7*S*)-7-(*N*-R<sub>1</sub> (*R*)-1-amino-2-(naftalen-2-il)etil)-4-(2,2-difeniletil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)propil)guanidina

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

| Composto  | Grupo R <sub>1</sub> | MS (M+1) | $t_R$ (min) |
|-----------|----------------------|----------|-------------|
| <b>85</b> | Ac                   | 606,2    | 6,01        |
| <b>86</b> | Ac-His               | 743,5    | 5,41        |
| <b>87</b> | Propiloxicarbonilo   | 650,4    | 6,42        |

EXEMPLO 82-90 - SÍNTESES VIA ESQUEMA 2

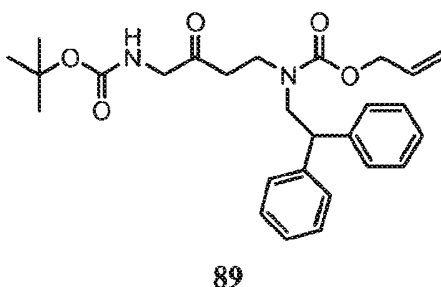
Preparação de todos os Quatro Diastereómeros de N-((1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida 88



*N*-((1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

EXEMPLO 82 - SÍNTESE DO COMPOSTO 89

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



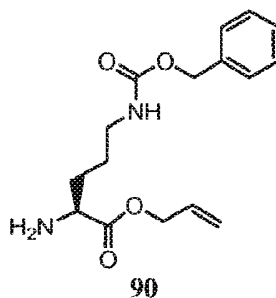
2,2-dimetil-10-(2,2-difeniletil)-4,7,11-trioxo-3,12-dioxa-5,10-diazapentadec-14-eno

2,2-Difeniletilamina (3 g) foi adicionada a Boc-vinilcetona **16** (2,8 g) como no Exemplo 18. Ao produto de

adição aduto **17** em bruto foi adicionado Alloc-Cl (1,6 mL) e a reação foi agitada até a TLC ter indicado o consumo da amina secundária. O solvente foi evaporado e o resíduo purificado por cromatografia em coluna (gel de SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/EtOAc) para dar 3,2 g (57%) de **89**.

#### EXEMPLO 83 - SÍNTESE DO COMPOSTO 90

(S)-2-amino-5-(benziloxycarbonilamino)-pentanoato de alilo L-H-Orn(Cbz)-Oalilo

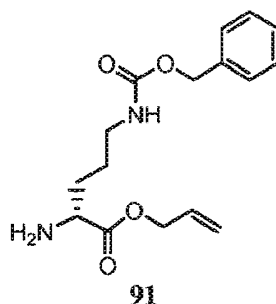


(S)-2-amino-5-(benziloxycarbonilamino)-pentanoato de alilo L-H-Orn(Cbz)-Oalilo

HL-Orn(Cbz)-OH (6,66 g, 25 mmol), álcool alílico (17,56 mL, 25 mmol) e p-TsOH (5,7 g, 30 mmol) foram dissolvidos em benzeno (200 mL) e submetidos a refluxo sob condições de Dean-Stark de 5 h. A maioria do solvente foi então removido por destilação, com o restante removido sob vácuo. O sólido resultante foi recristalizado a partir de DCM, filtrado e seco para dar 11,19 g (94%) do sal de tosilato. Para se obter a amina livre, o sólido foi dissolvido em DCM, lavado com solução sat<sup>a</sup> de NaHCO<sub>3</sub>, a camada aquosa foi lavada com DCM (3x), e as camadas orgânicas foram secas sobre MgSO<sub>4</sub> e evaporadas até à secura.

## EXEMPLO 84 - SÍNTESE DO COMPOSTO 91

(R)-2-amino-5-(benziloxycarbonilamino)pentanoato de alilo  
DH-Orn(Cbz)-Oalilo

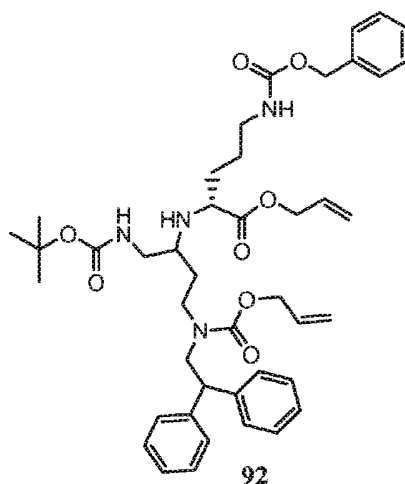


(R)-2-amino-5-(benziloxycarbonilamino)pentanoato de alilo DH-Orn(Cbz)-Oalilo

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

## EXEMPLO 85 - SÍNTESE DO COMPOSTO 92

(2R)-5-(benziloxycarbonilamino)-2-(10-(2,2-difeniletil)-  
-2,2-dimetil-4,11-dioxo-3,12-dioxa-5,10-diazapentadec-14-  
-en-7-ilamino)pentanoato de alilo



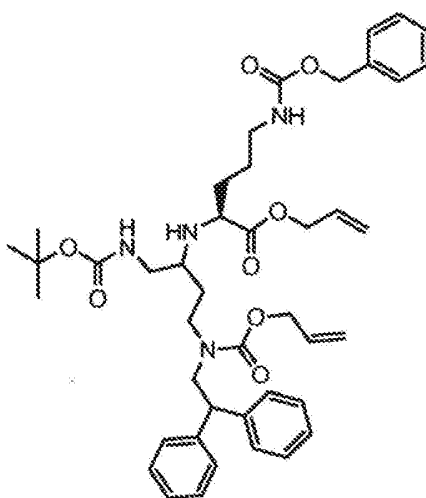
(2R)-5-(benziloxycarbonilamino)-2-(10-(2,2-difeniletil)-2,2-dimetil-4,11-dioxo-3,12-dioxa-  
-5,10-diazapentadec-14-en-7-ilamino)pentanoato de alilo



A aminocetona protegida **89** (746 mg, 1,6 mmol), D-Orn(Cbz)-Oalilo **91** (538 mg, 1,76 mmol) e  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (678 mg, 3,2 mmol) num volume mínimo de DCM foram agitados durante 24 h. Uma gota de AcOH foi adicionada imediatamente antes da manipulação, ponto em que  $\text{NaHCO}_3$  foi adicionado, extraída com DCM (3x), e os extratos orgânicos combinados e lavados com  $\text{NaHCO}_3$  saturada e  $\text{H}_2\text{O}$ , secos sobre  $\text{MgSO}_4$  e evaporados até à secura. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (gel de  $\text{SiO}_2$ , éter de petróleo/EtOAc) para dar 890 mg (74%) de **92** na forma duma mistura de diastereo-isómeros.

#### EXEMPLO 86 - SÍNTESE DO COMPOSTO 93

(2S)-5-(benziloxicarbonilamino)-2-(10-(2,2-difeniletil)-2,2-dimetil-4,11-dioxo-3,12-dioxa-5,10-diazapentadec-14-en-7-ilamino)pentanoato de alilo



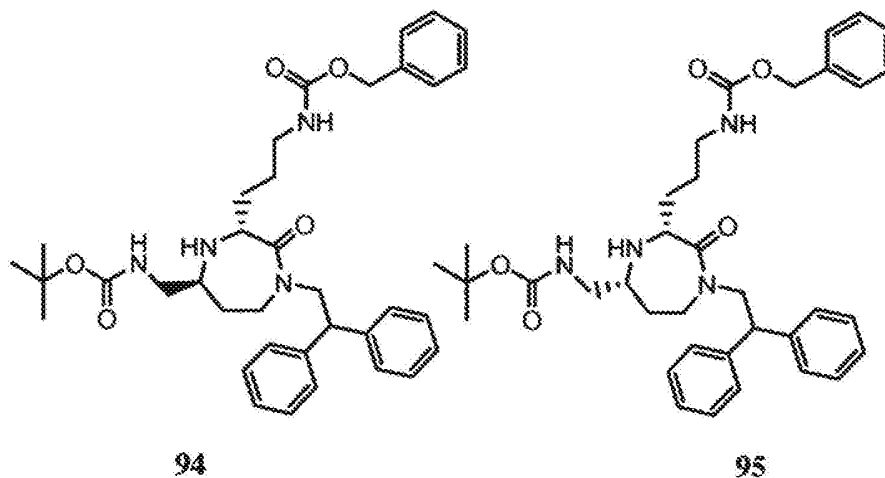
93

(2S)-5-(benziloxicarbonilamino)-2-(10-(2,2-difeniletil)-2,2-dimetil-4,11-dioxo-3,12-dioxa-5,10-diazapentadec-14-en-7-ilamino)pentanoato de alilo

L-Orn(Cbz)-Oalilo **90** (592 mg, 1,93 mmol) foi convertido numa mistura do conjunto de diastereómeros **93** (925 mg, 76%) seguindo os procedimentos do Exemplo 85.

#### EXEMPLO 87 - SÍNTESE DOS COMPOSTOS 94 E 95

(3*R*,5*S*)-5-(N-Boc-aminometil)-3-(N-Cbz-3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona e (3*R*,5*R*)-5-(N-Boc-aminometil)-3-(N-Cbz-3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona

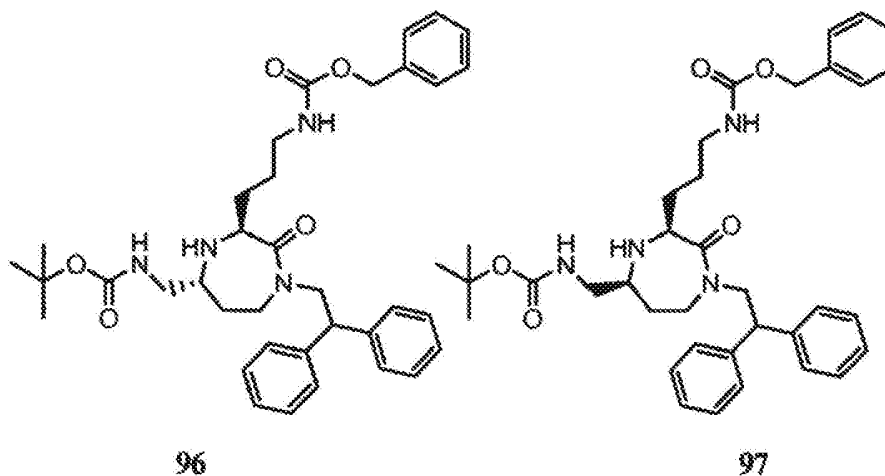


O derivado protegido Alloc/alilo **92** (840 mg, 1,11 mmol) foi dissolvido num mínimo de DCM. Ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (346 mg, 2,22 mmol) e catalisador de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> foram adicionados, e a reação foi desgaseificada sob vácuo, vedada e agitada durante a noite. A reação foi

diluída para 50 mL com DCM, foram adicionados DIPEA (430 mg, 3,33 mmol) e BOP (540 mg, 1,22 mmol) foram adicionados e a reação foi agitada durante 30 min. O DCM foi removido sob vácuo e o resíduo foi recebido em EtOAc, lavado (NaHCO<sub>3</sub> saturado, H<sub>2</sub>O, NaCl saturado), seco (MgSO<sub>4</sub>) e evaporado até à secura (TLC:EtOAc, 2 manchas, R<sub>f</sub> 0,33 e 0,57). Os dois produtos diastereoméricos foram separados por cromatografia em coluna (gel de SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/EtOAc) para dar 362 mg da eluição anterior isômero (3R,5S) **94**, e 342 mg do isômero (3R,5R) **95** da eluição posterior.

#### EXEMPLO 88 - SÍNTESE DO COMPOSTO 96 E 97

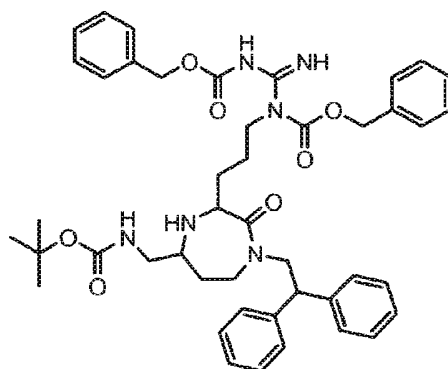
(3S,5R)-5-(N-Boc-aminometil)-3-(N-Cbz-3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona e (3S,5S)-5-(N-Boc-aminometil)-3-(N-Cbz-3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona



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

**EXEMPLO 89 - SÍNTESE DOS COMPOSTOS 98-101**

**5-(N-Boc-aminometil)-3-(N,N'-Cbz<sub>2</sub>-3-guanidinopropil)-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona**



**98-101**

O grupo Orn-Cbz **94** foi removido por hidrogenação (H<sub>2</sub>, 30 psi) sobre Pd/C catalítico em metanol durante a noite. A solução foi filtrada através de Celite e evaporada para dar um sólido. Uma solução da amina resultante (187 mg, 0,39 mmol) em DCM foi misturada com uma solução do reagente guanilante CbzNHC(=NCbz)NHTf (196 mg, 0,43 mmol) em DCM. Foi adicionada trietilamina (TEA) (43 mg, 0,43 mmol) e a reação foi agitada durante a noite. A solução foi diluída com DCM, lavada (KHSO<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub> sat°, água salgada), seca (MgSO<sub>4</sub>) e evaporada até à secura, em

seguida purificada por cromatografia flash sobre SiO<sub>2</sub>, usando hexanos/EtOAc como eluente, para dar (3R,5S) **98** (182 mg, 59%). Os outros isômeros **95-97** foram convertidos de um modo semelhante para darem:

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

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

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

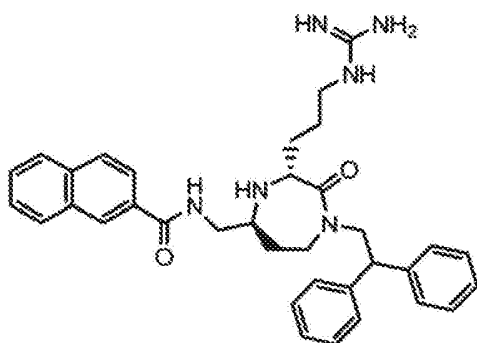
#### EXEMPLO 90 - SÍNTESES DOS COMPOSTOS 102-105

**102** N-(((3R,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

**103** N-(((3R,5R)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

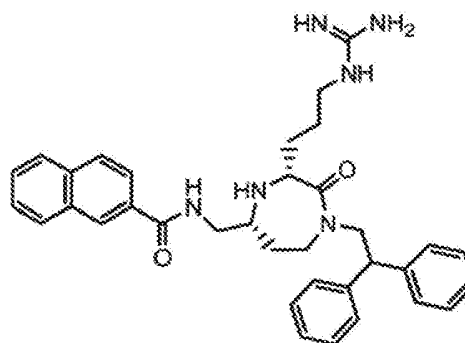
**104** N-(((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

**105** N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida



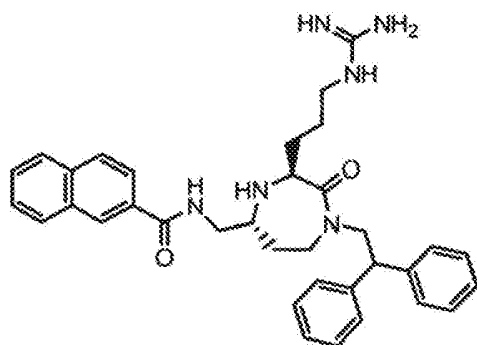
**102**

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

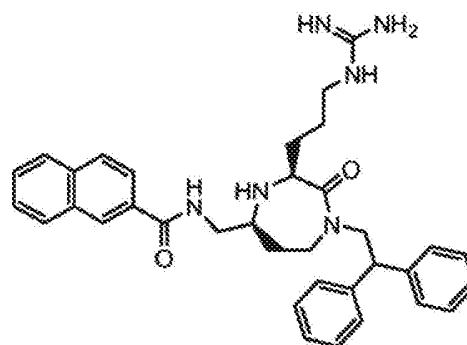


**103**

N-(((3R,5R)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

**104**

N-(((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)métil)-2-naftamida

**105**

N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)métil)-2-naftamida

O derivado Boc **99** (180 mg) em DCM (1 mL) foi tratado com TFA (1 mL) durante 20 min. O solvente foi removido por evaporação, uma solução de NaHCO<sub>3</sub> foi adicionada e extraiu-se 3x com DCM. A solução de diclorometano foi seca sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada até à secura. Uma porção (56 mg, 0,086 mmol) da amina desprotegida em bruto em DCM foi agitada com ácido 2-naftoico (16 mg), DIPEA (60 mL) e BOP (42 mg) durante 30 min. MeOH foi adicionado e a reação foi agitada durante a noite. A reação foi filtrada, em seguida purificada por cromatografia flash sobre SiO<sub>2</sub> usando éter de petróleo/EtOAc como eluente para dar o isômero (3R,5R) (43 mg, 94%). Os outros isômeros foram convertidos de um modo semelhante para se obter: (3R,5S): 41 mg (85%) a partir de 60 mg de **98**; (3S,5R): 27 mg (70%) a partir de 40 mg de **101**; e (3S,5S): 13 mg (74%) a partir de 20 mg de **100**.

Cada composto foi dissolvido em dioxano:MeOH e hidrogenado sobre catalisador de Pd/C sob 30 psi de H<sub>2</sub>

durante a noite. A solução foi filtrada através de Celite e evaporada para dar um sólido.

**102** (3R,5S): 27 mg (96%) a partir de 41 mg; **103** (3R, 5R): 25 mg (85%) a partir de 43 mg; **104** (3S,5R): 11 mg (quantitativo) a partir de 13 mg; e **105** (3S,5S): 3 mg (73%) a partir de 6 mg

| Composto   | estereoquímica | MS (M+1) | t <sub>R</sub> (min) |
|------------|----------------|----------|----------------------|
| <b>102</b> | (3R,5S)        | 577,4    | 5,775                |
| <b>103</b> | (3R,5R)        | 577,5    | 5,750                |
| <b>104</b> | (3S,5R)        | 577,5    | 5,783                |
| <b>105</b> | (3S,5S)        | 577,3    | 5,787                |

#### EXEMPLO 91 - SÍNTESE DOS COMPOSTOS 406, 526, 541-546

**406** 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

**526** 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

**541** 6-cloro-N-(((3R,5R)-2-oxo-1-((R)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

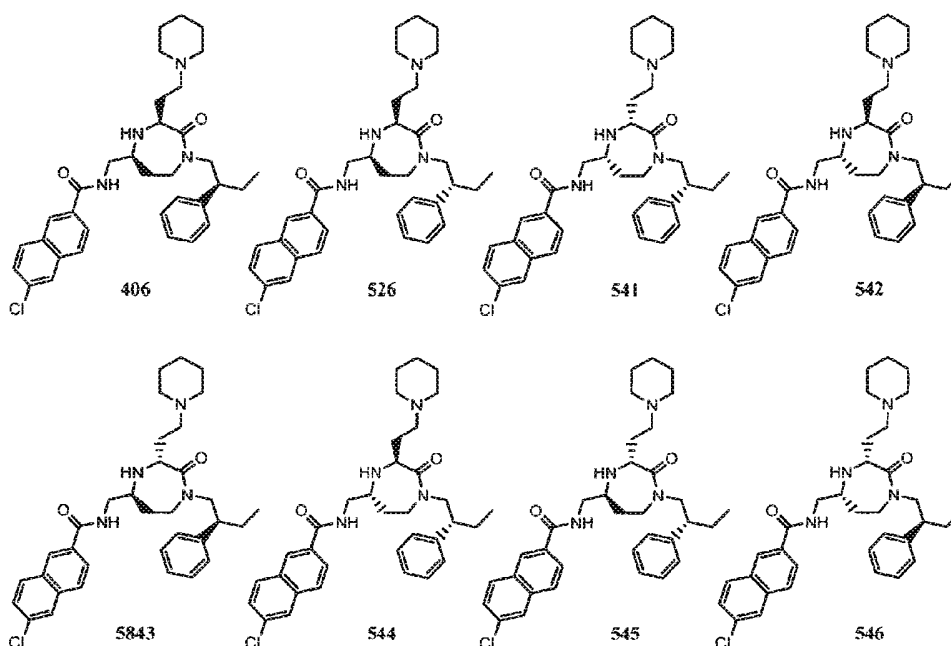
**542** 6-cloro-N-(((3S,5R)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

**543** 6-cloro-N-(((3R,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

**544** 6-cloro-N-(((3S,5R)-2-oxo-1-((R)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

**545** 6-cloro-N-(((3R,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

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



Os compostos **406**, **526** e **541-546** foram preparados seguindo procedimentos semelhantes aos utilizados para preparar os compostos 102-104 (caminho do Esquema 2). Além disso, os compostos **406**, **526**, **541** e **546** foram preparados de acordo com o caminho do Esquema 1; um procedimento detalhado para a preparação do Composto **406** está contido nos Exemplos 92-99.

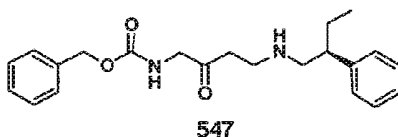
| Composto   | estereoquímica | MS (M+1) | t <sub>R</sub> (min) |
|------------|----------------|----------|----------------------|
| <b>406</b> | (3S,5S,2'S)    | 575,3    | 6,269                |
| <b>526</b> | (3S,5S,2'R)    | 574,8    | 6,265                |



(continuação)

| Composto | estereoquímica | MS (M+1) | t <sub>R</sub> (min) |
|----------|----------------|----------|----------------------|
| 541      | (3R,5R,2'R)    | 575,4    | 6,404                |
| 542      | (3S,5R,2'S)    | 575,2    | 6,262                |
| 543      | (3R,5S,2'S)    | 575,2    | 6,110                |
| 544      | (3S,5R,2'R)    | 575,1    | 6,211                |
| 545      | (3R,5S,2'R)    | 575,2    | 6,253                |
| 546      | (3R,5R,2'S)    | 575,4    | 6,274                |

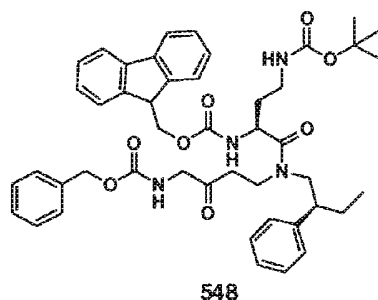
## EXEMPLO 92 - SÍNTESE DO COMPOSTO 547

*(S)*-N-(2-oxo-4-(2-fenilbutilamino)butil)-3-fenilpropanamida

A uma solução de *(S)*-fenilbutilamina (8,5 g, 57,07 mmol) em DCM (100 mL) foi adicionada uma solução de cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **27** (12,5 g, 57,1 mmol) em DCM (100 mL) à temperatura ambiente numa porção. A mistura resultante foi agitada até toda a cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada ter sido consumida (dentro de uma hora), em seguida o aduto de adição conjugada **547** foi utilizado diretamente na reação seguinte. HPLC t<sub>R</sub> 5,71 min, MS (ESI) 369,3 (M+1).

## EXEMPLO 93 - SÍNTESE DO COMPOSTO 548

*(S)*-10-[(*S*)-2-fenilbutil]-2,2-dimetil-18-fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecan-8-ilcarbamato de 9-fluorenilmetilo

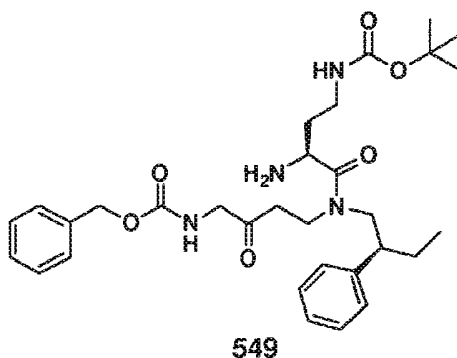


À amina recentemente preparada **547** em DCM (200 mL) foi adicionado Fmoc-L-Dab(Boc)OH (32,7 g, 74,2 mmol) seguido de DIPC (11,5 g, 74,2 mmol) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 2 h, o produto secundário de di-isopropilureia foi removido por filtração através de uma almofada de Celite®, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar o produto bruto, o qual foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica usando EtOAc 30-70%/éter de petróleo como eluente para dar **548** (19,9 g, 44% de rendimento ao longo de passos).

**TLC** *rf* 0,23 (AcOEt50%/éter de petróleo), **HPLC** *t<sub>R</sub>* 10,03 min, **MS (ESI)** 791,2 (M+1).

#### EXEMPLO 94 - SÍNTESE DO COMPOSTO 549

(*S*)-10-[(*S*)-2-fenilbutil]-2,2-dimetil-8-amino-18-fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecano

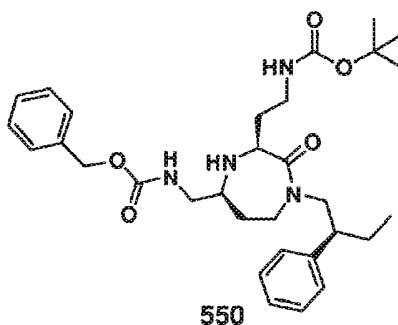


Dietilamina (30 mL) foi adicionada a uma solução da amina acilada **548** (19,9 g, 25,19 mmol) em DCM (30 mL) à temperatura ambiente e a mistura resultante foi agitada durante 30 min. O solvente e a dietilamina foram removidos sob pressão reduzida para darem o produto desejado **549**. Foi usado no passo seguinte sem purificação adicional.

HPLC  $t_R$  6,85 min. MS (ESI) 569,3 (M+1).

#### EXEMPLO 95 - SÍNTESE DO COMPOSTO 550

(3*S*,5*S*)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-5-(benziloxi-carbonilaminometil)-1-[(*S*)-2-fenilbutil]-1,4-diazepan-2-ona



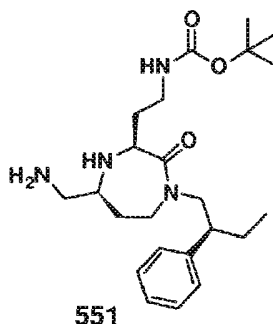
A uma solução de material em bruto desprotegido Fmoc **549** em DCM (50 mL) foi adicionado AcOH (15 mL), seguido por NaBH(OAc)<sub>3</sub> (5,34 g, 25,2 mmol) numa porção à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 30 min, em seguida lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>(aq) (80 mLx3), água salgada (80 mL) e seca sobre MgSO<sub>4</sub>. A filtração e concentração da fase orgânica sob

pressão reduzida deram o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica usando EtOAc 50-100%/éter de petróleo seguido por MeCN 20%/EtOAc para dar o produto **550** (12,3 g, 88% ao longo de dois passos).

**TLC** *rf* 0,19 (AcOEt 70%/éter de petróleo); **HPLC** *t<sub>R</sub>* 7,06 min, **MS (ESI)** 553,3 (M+1).

#### EXEMPLO 96 - SÍNTESE DO COMPOSTO 551

2-{(2*S*,7*S*)-7-aminometil-3-oxo-4-[(*S*)-2-fenilbutil]-1,4-diazepan-2-il} etilcarbamato de terc-butilo

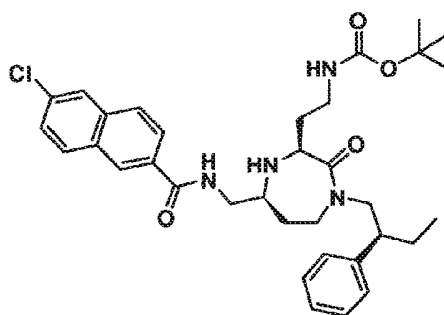


Uma mistura de produto protegido com Cbz **550** (12,3 g, 22,3 mmol) e Pd 5%/C (2 g) em MeOH (100 mL) foi agitada à temperatura ambiente sob hidrogénio à pressão atmosférica durante uma hora. A mistura foi em seguida filtrada através de uma almofada de Celite® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar a amina em bruto **551**. O material bruto foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

**HPLC** *t<sub>R</sub>* 5,77 min. **MS (ESI)** 419,3 (M+1).

## EXEMPLO 97 - SÍNTESE DO COMPOSTO 552

2-((2*S*,7*S*)-7-((6-cloro-2-naftamido)metil)-3-oxo-4-((*S*)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-2-il)etilcarbamato de terc-butilo



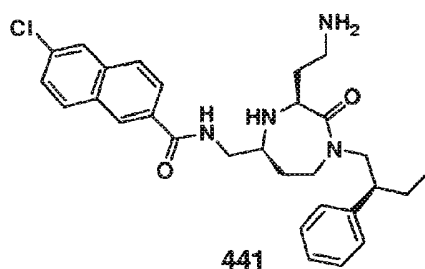
552

A uma solução da amina livre **551** e ácido 6-cloro-2-naftoico (4,58 g, 22,3 mmol) em DCM (125 mL) foi adicionada di-isopropiletilamina (7,74 mL, 44,5 mmol) e BOP (9,84 g, 22,3 mmol) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 16 horas e em seguida DCM foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi recebido em EtOAc (80 mL), em seguida lavado com NaHCO<sub>3</sub>(aq) saturada (100 mLx5), água salgada (100 mL) e seco sobre MgSO<sub>4</sub>. A filtração e concentração da fase orgânica deu o material em bruto, o qual foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica usando EtOAc 80-100%/éter de petróleo como eluente para dar o produto **552** (10,7 g, 79%).

**TLC** *rf* 0,31 (AcOEt 80%/éter de petróleo); **HPLC** *t<sub>R</sub>* 7,66 min, **MS (ESI)** 607,2 (M+1).

## EXEMPLO 98 - SÍNTESE DO COMPOSTO 441

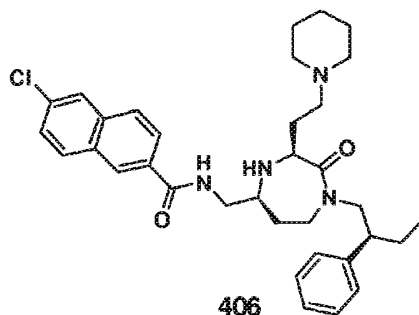
*N*-(((3*S*,5*S*)-3-(2-aminoetil)-2-oxo-1-((*S*)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida



Ao material protegido com Boc **552** (10,7 g, 17,6 mmol) em DCM (26 mL) foi adicionado TFA (26 mL) numa porção, a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. O DCM foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi recebido em EtOAc (30 mL), lavado com NaHCO<sub>3</sub> (aq) saturado (30 mLx3), água salgada (30 mL) e seco sobre MgSO<sub>4</sub>. A filtração e concentração da fase orgânica sob pressão reduzida originou a amina em bruto **441**, a qual foi utilizada no passo seguinte sem purificação adicional. HPLC *t<sub>R</sub>* 5,98 min. MS (ESI) 507,0 (M+1).

## EXEMPLO 99 - SÍNTESE DO COMPOSTO 406

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



A uma mistura de amina em bruto **441** em CH<sub>3</sub>CN (800 mL) foi adicionado 1,5-dibromopentano (23,9 mL, 175,7 mmol) seguido de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (48,6 g, 351,4 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 44 horas, monitorizada por HPLC para a conversão de sm (6,0 min) ao produto (6,4 min), evitando-se os tempos de reação prolongados que conduzem à sobrealquilação para gerar um subproduto alquilado bromopentilo (7,1 min). Durante o isolamento, o aquecimento/concentração da solução em bruto excessivos deve ser evitado antes da remoção do excesso de dibromopropano, para evitar sobrealquilação do anel de piperidina. O K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> foi removido por filtração através de uma almofada de Celite®, e o filtrado foi lavado com éter de petróleo (800 mLx2). A fase de MeCN foi concentrada sob pressão reduzida até 400 mL, e lavada com éter de petróleo (400 mLx2). O MeCN foi ainda concentrado sob pressão reduzida até 200 mL, e lavada com éter de petróleo (200 mLx2). Evaporação lavagem final de éter de petróleo mostrou não haver mais 1,5-dibromopentano a ser extraído, de modo que a fase de MeCN foi concentrada sob pressão reduzida.

**TLC funcionalizada com aminopropilo rf** 0,05-0,47 (AcOEt 80%/éter de petróleo). **HPLC analítica t<sub>R</sub>** 6,41 min. **MS (ESI)** 575,2 (M+1).

O produto bruto foi purificado por uma combinação de cromatografia em coluna flash sobre gel de sílica funcionalizada com aminopropilo, e/ou por recristalização em acetonitrilo.

**Coluna flash:** Numa coluna cheia com gel de sílica funcionalizada com aminopropilo (154 g) em acetato de etilo 20%/éter de petróleo foi carregado o óleo de base livre em bruto (7,2 g). A coluna foi eluída com acetato de etilo 20%/éter de petróleo (150 mL), seguido por acetato de etilo 50%/éter de petróleo (150 mL), acetato de etilo 80%/éter de petróleo (150 mLx2), acetato de etilo 100% (150 mL) e finalmente acetonitrilo 100% (150 mL). As frações que continham **406** foram combinadas e evaporadas até à secura para produzirem um sólido cristalino branco.

**Cristalização:** O sólido cristalino branco (2,87 g) obtido por purificação em coluna foi dissolvido em acetonitrilo em ebulição (50 mL) a 85 °C. Carvão ativado (Darco® G-60, malha 100, Sigma-Aldrich) (200 mg) foi adicionado para remover a impureza colorida. Uma outra porção de acetonitrilo (50 mL) foi adicionada, e a mistura resultante foi aquecida até à ebulição durante 5 min. O carvão vegetal foi removido por filtração enquanto a solução estava quente, com o papel de filtro e o carvão vegetal lavados com acetonitrilo quente (25 mL). A solução de acetonitrilo límpida foi reduzida até 50 mL e deixada em repouso para arrefecer até à temperatura ambiente durante 16 h. Os cristais brancos foram separados por filtração e secos por sucção para se obter 2,22 g (99,0% puro por análise de HPLC). Um adicional de 117,2 mg (93,3% de pureza) foi recuperado por cristalização adicional a partir do filtrado.

**Conversão para o bis-Sal HCl:** A base livre (2,4229 g,



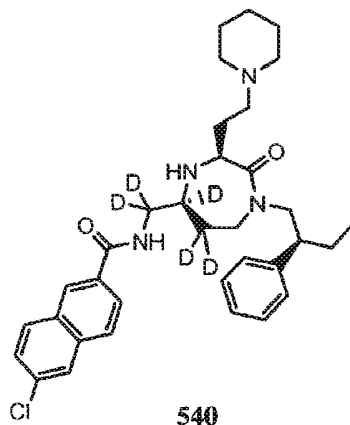
42,1 mmol) foi suspensa numa mistura 1:1 de acetonitrilo e milliQ H<sub>2</sub>O (10 mL). Uma solução de HCl (aq) 1 M foi adicionada até todos os sólidos estarem dissolvidos (aproximadamente 5 mL). Uma quantidade adicional de milliQ H<sub>2</sub>O foi então adicionada (20 mL) e a solução resultante foi congelada e liofilizada durante a noite, resultando num pó branco (2,61 g, 95,6% de rendimento).

**HPLC**  $t_R$  6,27 min, **MS (ESI)** 575,1 (M+1). **<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  0,75 (t, 3H,  $J = 7,2$ Hz), 1,40 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,76~1,90 (m, 4H), 1,90~2,06 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,30 (br, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,64~2,86 (m, 4H), 2,90~3,10 (m, 2H), 3,25 (dd, 1H,  $J = 15,2, 10,4$ Hz), 3,53 (m, 2H), 3,70~3,85 (m, 3H), 4,00 (m, 2H), 4,10 (dd, 1H,  $J = 13,6, 5,6$ Hz), 4,45 (m, 1H), 7,10 (d, 2H,  $J = 7,2$ Hz), 7,18 (t, 1H,  $J = 7,2$ Hz), 7,26 (t, 1H,  $J = 7,2$ Hz), 7,37 (dd, 1H,  $J = 9,0, 1,8$ Hz), 7,71 (d, 1H,  $J = 8,4$ Hz), 7,75 (s, 1H), 7,86 (d, 1H,  $J = 9,0$ Hz), 8,09 (d, 1H,  $J = 9,0$ Hz), 8,64 (s, 1H), 8,68 (m, 1H), 9,85 (br, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  11,78, 21,86, 23,08 (2), 24,59, 26,14, 28,09, 42,01, 46,24, 47,22, 53,14, 53,53, 54,03, 56,74, 57,79, 61,96, 125,35, 126,24, 126,89, 127,20, 127,33, 127,85, 128,51, 128,72, 130,69, 130,76, 130,91, 133,48, 135,28, 142,29, 167,18, 167,74.

#### EXEMPLO 100 - SÍNTESE DO COMPOSTO 540

6-cloro-N-((([5,6,6-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>] (3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il) [<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]metil)-2-naftamida



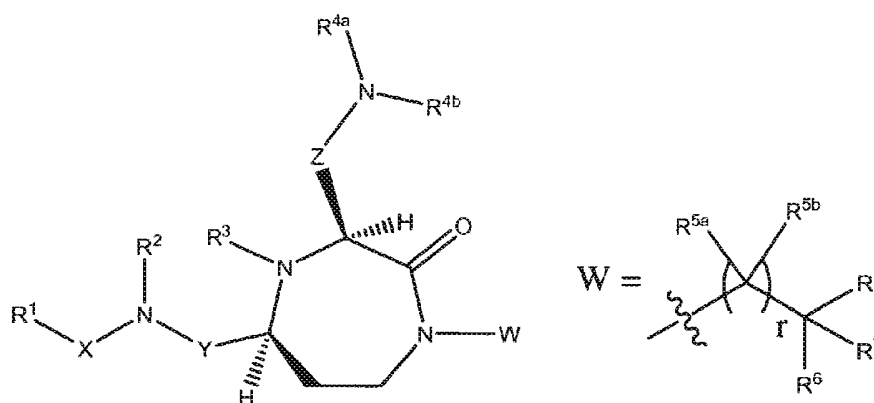
O composto **540** foi sintetizado de acordo com os procedimentos nos Exemplos 92-99, exceto que os passos de desproteção de Fmoc/aminação redutiva dos Exemplos 94 e 95 foram substituídos pelos seguintes procedimentos de modo a introduzir os átomos de deutério.

A uma solução de (S)-10-[(S)-2-fenilbutil]-2,2-dimetil-18-fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxo-5,10,15-triazaoctadecan-8-ilcarbamato de 9-fluorenilmétilo **548** (370,5 mg, 0,47 mmol) em THF seco (7,5 mL) foi adicionada trietilamina seca (7,5 mL, 54 mmol) numa porção à temperatura ambiente seguido por D<sub>2</sub>O (99,96 de % de átomos de deutério, 3,0 mL, 168 mmol). Esta mistura foi agitada sob azoto à temperatura ambiente durante 16 h, com a mistura de reação usada no passo seguinte sem isolamento. **MS (ESI)** 573,0 (M+1). **t<sub>R</sub>** 6,95 min.

À mistura de reação de troca de deutério em bruto

foi adicionado  $\text{NaBD}_3\text{CN}$  (152 mg, 2,31 mmol) numa porção, com a mistura de reação agitada à temperatura ambiente durante 24 h. Uma porção adicional de  $\text{NaBD}_3\text{CN}$  (182,4 mg, 3,28 mmol) foi adicionada e a agitação continuou à temperatura ambiente durante 24 h. A reação foi extinta pela adição de  $\text{NaHCO}_3$  (aq) saturado e a mistura aquosa extraída com EtOAc (3x10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água salgada (15 mL), secos sobre  $\text{MgSO}_4$  e concentrados em vácuo. A cromatografia flash (EtOAc 60%/éter de petróleo) produziu o produto (175,8 mg, 67%). **TLC**  $R_F$  0,32 (EtOAc 70%/éter de petróleo). **HPLC Analítica**  $t_R$  7,06 min. **MS (ESI)** m/z 558,0 (M+1), 559,0, 557,0, 560,0.

#### EXEMPLO 101 - SÍNTESE DE COMPOSTOS 106-540



Os Compostos **106-540**, com substituintes conforme identificados na Tabela 1, foram preparados como nos exemplos anteriores de acordo com os caminhos identificados nos Esquemas 1-5, conforme resumido na Tabela 2, com propriedades experimentais resumidas na Tabela 4.

TABELA 1: IDENTIDADE DE COMPOSTOS

| Cpt | R <sup>1</sup> X              | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | Y                                  | ZN(R <sup>4a</sup> ) (R <sup>4b</sup> )                                          | W                  |
|-----|-------------------------------|----------------|----------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 14  | 2-naftoílo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                          | 3,5-diclorobenzilo |
| 25  | 6-fluoro-2-naftoílo           | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo   |
| 31  | 6-fluoro-2-naftoílo           | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 2,2-difeniletilo   |
| 33  | 4-clorocinamoílo              | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo))                                | 2,2-difeniletilo   |
| 37  | 2-naftoílo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 2-fenilbutilo      |
| 38  | 2-naftoílo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                                 | (S)-2-fenilbutilo  |
| 39  | 2-naftoílo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                                 | (R)-2-fenilbutilo  |
| 49  | 2-naftoílo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 3,5-diclorobenzilo |
| 50  | 2-naftilsulfonilo             | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                          | 2,2-difeniletilo   |
| 54  | 2-naftoílo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 2-etilbutilo       |
| 60  | 6-bromo-2-naftoílo            | Me             | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 2,2-difeniletilo   |
| 62  | 6-bromo-2-naftoílo            | H              | Me             | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 2,2-difeniletilo   |
| 63  | 2-naftoílo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 2,2-difeniletilo   |
| 64  | 2-naftoílo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-piperidinilo)                                 | 2,2-difeniletilo   |
| 65  | 2-naftoílo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>              | 2,2-difeniletilo   |
| 67  | 2-naftoílo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NHMe                                     | 2,2-difeniletilo   |
| 71  | 2-naftoílo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHMe                                             | 2,2-difeniletilo   |
| 79  | acetilo                       | H              | H              | (S)-CHCH <sub>2</sub> -(2-naftilo) | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                          | 2,2-difeniletilo   |
| 81  | Ac-L-His                      | H              | H              | (S)-CHCH <sub>2</sub> -(2-naftilo) | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                          | 2,2-difeniletilo   |
| 83  | propiloxicarbonilo            | H              | H              | (S)-CHCH <sub>2</sub> -(2-naftilo) | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                          | 2,2-difeniletilo   |
| 85  | acetilo                       | H              | H              | (R)-CHCH <sub>2</sub> -(2-naftilo) | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                          | 2,2-difeniletilo   |
| 86  | Ac-L-His                      | H              | H              | (R)-CHCH <sub>2</sub> -(2-naftilo) | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                          | 2,2-difeniletilo   |
| 87  | propiloxicarbonilo            | H              | H              | (R)-CHCH <sub>2</sub> -(2-naftilo) | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                          | 2,2-difeniletilo   |
| 105 | 2-naftoílo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                          | 2,2-difeniletilo   |
| 106 | 4-bifenilcarbonilo            | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 2,2-difeniletilo   |
| 107 | indole-2-carbonilo            | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 2,2-difeniletilo   |
| 108 | 4-bifenilcarbonilo            | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                          | 2,2-difeniletilo   |
| 109 | indole-2-carbonilo            | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                          | 2,2-difeniletilo   |
| 110 | 2-naftilacetilo               | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                          | 2,2-difeniletilo   |
| 111 | ,2,3,4-tetra-hidro-2-naftoílo | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                          | 2,2-difeniletilo   |
| 112 | quinolin-3-carbonilo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                          | 2,2-difeniletilo   |
| 113 | quinoxalina-2-carbonilo       | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                          | 2,2-difeniletilo   |
| 114 | isoquinolina-3-carbonilo      | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                          | 2,2-difeniletilo   |
| 115 | benzoílo                      | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                          | 2,2-difeniletilo   |
| 116 | quinaldoílo                   | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                          | 2,2-difeniletilo   |
| 117 | 2-naftoílo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 1-naftilmetilo     |
| 118 | 2-naftilacetilo               | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 1-naftilmetilo     |
| 119 | 1-naftoílo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 1-naftilmetilo     |
| 120 | indole-3-acetilo              | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 1-naftilmetilo     |
| 121 | 4-bifenilacetilo              | H              | H              | CH <sub>2</sub>                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 2-naftilmetilo     |

(continuação)

| Cpt | R <sup>1</sup> X          | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | Y               | ZN(R <sup>4a</sup> ) (R <sup>4b</sup> )                 | W                |
|-----|---------------------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------------|------------------|
| 122 | 2-naftoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>         | 2-naftilmetilo   |
| 123 | 2-naftilacetilo           | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>         | 2-naftilmetilo   |
| 124 | 1-naftoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>         | 2-naftilmetilo   |
| 125 | 1-naftilacetilo           | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>         | 2-naftilmetilo   |
| 126 | 2-naftoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>         | 2,2-difeniletilo |
| 127 | S-Tic                     | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>         | 2,2-difeniletilo |
| 128 | R-Tic                     | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>         | 2,2-difeniletilo |
| 129 | 2-benzofurananoílo        | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>         | 2,2-difeniletilo |
| 130 | R-Tic                     | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NHMe            | 2,2-difeniletilo |
| 131 | S-Tic                     | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 132 | 2-benzofuranoil           | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 133 | indane-2-carbonilo        | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 134 | R-Tic                     | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 135 | benzotiofeno-2-carbonilo  | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 136 | 2,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 137 | 2,5-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 138 | benzoílo                  | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 139 | ciclo-hexanoílo           | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 140 | 3-fenoxibenzoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 141 | 4-fenoxibenzoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 142 | indole-2-carbonilo        | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 143 | 3-fenilpropanoílo         | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 144 | 3,4-dimetilbenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 145 | 1-terc-butilbenzoílo      | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 146 | 3,4-dimetoxibenzoílo      | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 147 | ciclo-hexilacetilo        | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 148 | piperoniloílo             | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 149 | benzimidazole-5-carbonilo | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 150 | benzotriazole-5-carbonilo | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 151 | ciclopentanoílo           | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 152 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 153 | trans-cinamoílo           | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 154 | 3,5-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 155 | 2,4-dicloro-fenilacetilo  | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 156 | 1-metoxi-2-naftoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 157 | 3,4-dicloro-fenilacetilo  | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 158 | 6-metoxi-2-naftoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 159 | 2,4-dicloro-cinamoílo     | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 160 | adamantane-1-carbonilo    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 161 | fenoxiacetilo             | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 162 | 3-metoxi-2-naftoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 163 | 4-bromobenzoílo           | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 164 | S-benzodioxan-2-carbonilo | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |
| 165 | 4-clorocinamoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo |

(continuação)

| Cpt | R <sup>1</sup> X                      | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | Y               | ZN(R <sup>4a</sup> ) (R <sup>4b</sup> )                   | W                         |
|-----|---------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------|
| 166 | 3-(2-tienil)acrilóilo                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 167 | R-benzodioxan-2-carbonilo             | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 168 | 4-hidroxicinamoilo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 169 | 2-metoxicinamoilo                     | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 170 | 4-metilcinamoilo                      | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 171 | 2-trifluorometil-cinamoilo            | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 172 | 3-fluorocinamoilo                     | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 173 | alfa-metil-cinamoilo                  | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 174 | trans-2-fenilciclopropane-1-carbonilo | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 175 | 2,4-dicloro-fenoxvacetilo             | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 176 | 3-clorocinamoilo                      | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 177 | 1,3-benzotiazole-6-carbonilo          | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 178 | 5-fenil-2-furoilo                     | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 179 | 3-metoxicinamoilo                     | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 180 | 6-bromo-2-naftoilo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 181 | 2-naftoilo                            | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | fenetilo                  |
| 182 | 2-naftoilo                            | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 3,4-diclorofenetilo       |
| 183 | 2-naftoilo                            | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,4-diclorofenetilo       |
| 184 | benzotiofeno-5-carbonilo              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 185 | 3-metil-2-fenil-pirazole-4-carbonilo  | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 186 | 4-metoxicinamoilo                     | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 187 | 6-fluoro-2-naftoilo                   | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 188 | 2-clorocinamoilo                      | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 189 | 2-hidroxicinamoilo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 190 | 3-metilcinamoilo                      | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 191 | 3-trifluorometil-cinamoilo            | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 192 | 3-hidroxicinamoilo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 193 | 2-fluorocinamoilo                     | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 194 | 2-metilcinamoilo                      | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 195 | alfa-fluorocinamoilo                  | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 196 | 2-naftoilo                            | H              | H              | CH <sub>2</sub> | 4-piperidinilo                                            | 2,2-difeniletilo          |
| 197 | 2-naftoilo                            | H              | H              | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> (4-piperidinilo)                          | 2,2-difeniletilo          |
| 198 | 4-fluorocinamoilo                     | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 199 | 4-trifluorometil-cinamoilo            | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo          |
| 200 | 2-naftoilo                            | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 2,2-difenilpropilo        |
| 201 | 2-naftoilo                            | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | ciclo-hexanometilo        |
| 202 | 2-naftoilo                            | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | 1-adamantanometilo        |
| 203 | 2-naftoilo                            | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | (S)-1,1-difenil-2-propilo |
| 204 | 2-naftoilo                            | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | (R)-1,1-difenil-2-propilo |
| 205 | 2-naftoilo                            | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub> | ciclo-hexilo              |

(continuação)

| Cpt | R <sup>1</sup> X                        | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | Y               | ZN(R <sup>4a</sup> ) (R <sup>4b</sup> )                              | W                                  |
|-----|-----------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 206 | 2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>            | (R)-1,1-difenil-1-fluoro-2-propilo |
| 207 | 2,6-difluorocinamoílo                   | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>            | 2,2-difeniletilo                   |
| 208 | 2-cloro-6-fluorocinamoílo               | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>            | 2,2-difeniletilo                   |
| 209 | 4-bromocinamoílo                        | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>            | 2,2-difeniletilo                   |
| 210 | 4-etoxicinamoílo                        | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>            | 2,2-difeniletilo                   |
| 211 | 6-bromonaftoílo                         | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                      | 2,2-difeniletilo                   |
| 212 | trans-cinamoílo                         | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                      | 2,2-difeniletilo                   |
| 213 | 4-clorocinamoílo                        | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                      | 2,2-difeniletilo                   |
| 214 | 1,4-dimetoxi-2-naftoílo                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>            | 2,2-difeniletilo                   |
| 215 | 2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) N (Me) <sub>2</sub>        | 2,2-difeniletilo                   |
| 216 | 5-hidroxi-2-naftoílo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>            | 2,2-difeniletilo                   |
| 217 | 6-amino-2-naftoílo                      | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>            | 2,2-difeniletilo                   |
| 218 | 4-Me cinamoílo                          | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                      | 2,2-difeniletilo                   |
| 219 | 4-fluoro cinamoílo                      | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                      | 2,2-difeniletilo                   |
| 220 | 6-fluoro-2-naftoílo                     | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                      | 2,2-difeniletilo                   |
| 221 | 2-etil-hexanoil                         | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                      | 2,2-difeniletilo                   |
| 222 | 3,4-dimetilbenzoílo                     | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                      | 2,2-difeniletilo                   |
| 223 | 3,4-diclorobenzoílo                     | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                      | 2,2-difeniletilo                   |
| 224 | 2-etil-hexanoil                         | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>            | 2,2-difeniletilo                   |
| 225 | 2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH (ciclo-hexil)                     | 2,2-difeniletilo                   |
| 226 | 2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>            | 2-naftilo                          |
| 227 | 2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>            | (9-fluorenil)metilo                |
| 228 | 4-fluorocinamoílo                       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH (ciclo-hexil)                     | 2,2-difeniletilo                   |
| 229 | 2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHCH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo                   |
| 230 | 2,4-difluorocinamoílo                   | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                      | 2,2-difeniletilo                   |
| 231 | 4-cianocinamoílo                        | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                      | 2,2-difeniletilo                   |
| 232 | 3-(2-naftilo)acrioloílo                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                      | 2,2-difeniletilo                   |
| 233 | 4-fluoro-fenoxiacetilo                  | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                      | 2,2-difeniletilo                   |
| 234 | 5-(4-clorofenil)-2-furoílo              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                      | 2,2-difeniletilo                   |
| 235 | 4-(pirrol-1-il)-benzoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                      | 2,2-difeniletilo                   |
| 236 | 2-oxo-1-fenil-pirrolidina-3-carbonilo   | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                      | 2,2-difeniletilo                   |
| 237 | 5-(4-clorofenil)-isoxazole-3-carbonilo  | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                      | 2,2-difeniletilo                   |
| 238 | 5-(2-furil)-isoxazole-3-carbonilo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                      | 2,2-difeniletilo                   |
| 239 | 2-fenil-4-tiazole-carbonilo             | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                      | 2,2-difeniletilo                   |
| 240 | 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benzoílo | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                      | 2,2-difeniletilo                   |

(continuação)

| Cpt | R <sup>1</sup> X                           | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | Y               | ZN(R <sup>4a</sup> ) (R <sup>4b</sup> )                    | W                                    |
|-----|--------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 241 | 3-metil-2-fenilpirazole-4-carbonilo        | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>            | 2,2-difeniletilo                     |
| 242 | 2-naftoílo                                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>    | ciclo-hexanoetilo                    |
| 243 | 2-naftoílo                                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>    | 2-norbornanoetilo                    |
| 244 | 2-naftoílo                                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>    | 2,2-bis(4-metoxifenil)etilo          |
| 245 | 2-naftoílo                                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHCH <sub>2</sub> Ph       | 2,2-difeniletilo                     |
| 246 | 2-naftoílo                                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH(ciclopentil)            | 2,2-difeniletilo                     |
| 247 | 2-naftoílo                                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH(ciclobutil)             | 2,2-difeniletilo                     |
| 248 | 2-naftoílo                                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> N(ciclobutil) <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo                     |
| 249 | 2-naftoílo                                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>    | benzilo                              |
| 250 | 2-naftoílo                                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>    | 2,2-bis(4-fluorofenil)etilo          |
| 251 | 2-naftoílo                                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>    | 2-naftalenometil                     |
| 252 | 3-(5-metil-2-tienil)-acrilóilo             | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>            | 2,2-difeniletilo                     |
| 253 | 5-fenilpirazole-3-carbonilo                | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>            | 2,2-difeniletilo                     |
| 254 | 4-fluorocinamoílo                          | Me             | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>            | 2,2-difeniletilo                     |
| 255 | 4-fluorocinamoílo                          | H              | Me             | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>            | 2,2-difeniletilo                     |
| 256 | 4-(3-metil-5-oxo-2-pirazolin-1-il)benzoílo | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>            | 2,2-difeniletilo                     |
| 257 | 4-bromocinamoílo                           | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>            | 2,2-difeniletilo                     |
| 258 | 4-clorocinamoílo                           | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-pirrolidinil)           | 2,2-difeniletilo                     |
| 259 | 4-clorocinamoílo                           | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-piperidinilo)           | 2,2-difeniletilo                     |
| 260 | 2-naftoílo                                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>            | 2,2-difeniletilo                     |
| 261 | 2-naftoílo                                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-pirrolidinil)           | 2,2-difeniletilo                     |
| 262 | 2-naftoílo                                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-azetidinil)             | 2,2-difeniletilo                     |
| 263 | 2-naftoílo                                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>    | 1-naftalenometil                     |
| 264 | 2-naftoílo                                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>    | 2-(2-naftilo)etilo                   |
| 265 | 2-naftoílo                                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>    | (S)-CH <sub>2</sub> CH(Ph)NHCOMe     |
| 266 | trans-cinamoílo                            | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-piperidinilo)           | 2,2-difeniletilo                     |
| 267 | 3,4-dimetilbenzoílo                        | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-piperidinilo)           | 2,2-difeniletilo                     |
| 268 | 3,4-diclorobenzoílo                        | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-piperidinilo)           | 2,2-difeniletilo                     |
| 269 | 2-naftoílo                                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>    | (S)-CH <sub>2</sub> CH(Ph)NH-COCu    |
| 270 | 2-naftoílo                                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>    | (S)-CH <sub>2</sub> CH(Ph)-NHCOCuHex |
| 271 | 2-naftoílo                                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                            | 2,2-difeniletilo                     |
| 272 | 4-clorocinamoílo                           | H              | H              | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                            | 2,2-difeniletilo                     |
| 273 | 4-fluorocinamoílo                          | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>            | 2,2-difeniletilo                     |
| 274 | 4-metilcinamoílo                           | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>            | 2,2-difeniletilo                     |
| 275 | 2-naftoílo                                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                           | 2,2-difeniletilo                     |
| 276 | 4-clorocinamoílo                           | H              | H              | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                           | 2,2-difeniletilo                     |
| 277 | 3,4-diclorobenzoílo                        | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>            | 2,2-difeniletilo                     |
| 278 | 3,4-dimetilbenzoílo                        | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>            | 2,2-difeniletilo                     |
| 279 | trans-cinamoílo                            | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>            | 2,2-difeniletilo                     |
| 280 | 4-clorocinamoílo                           | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>            | 2,2-difeniletilo                     |



(continuação)

| Cpt | R <sup>1</sup> X    | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | Y                               | ZN(R <sup>4a</sup> ) (R <sup>4b</sup> )                           | W                                          |
|-----|---------------------|----------------|----------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 281 | 3,4-diclorobenzoílo | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                  | 2,2-difeniletilo                           |
| 282 | 3,4-dimetilbenzoílo | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                  | 2,2-difeniletilo                           |
| 283 | trans-cinamoílo     | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                  | 2,2-difeniletilo                           |
| 284 | 4-fluorocinamoílo   | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                  | 2,2-difeniletilo                           |
| 285 | 4-metilcinamoílo    | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                  | 2,2-difeniletilo                           |
| 286 | 2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>         | 3,5-dimetilbenzilo                         |
| 287 | 2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>         | (S) -CH <sub>2</sub> CH (Ph) NHCOPh        |
| 288 | 2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>         | (R) -CH <sub>2</sub> CH (Ph) NHCOPh        |
| 289 | 2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>         | CH <sub>2</sub> CH (Ph) OMe                |
| 290 | 2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>         | CH <sub>2</sub> CH (Ph) OnPr               |
| 291 | 2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>         | CH <sub>2</sub> CH (Ph) OBn                |
| 292 | 2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>         | CH <sub>2</sub> CH (Ph) Oalil              |
| 293 | 4-metilcinamoílo    | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCOCH <sub>3</sub>               | 2,2-difeniletilo                           |
| 294 | 4-metilcinamoílo    | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCO (ciclohexilo)                | 2,2-difeniletilo                           |
| 295 | 2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>         | CH <sub>2</sub> CH (Ph) OPh                |
| 296 | 2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>         | CH <sub>2</sub> CH (Ph) CO <sub>2</sub> Et |
| 297 | 2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>         | 2-etilbutilo                               |
| 298 | 2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>         | 3,5-dimetilciclohexil-metilo               |
| 299 | 4-clorocinamoílo    | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO (ciclohexilo)                | 2,2-difeniletilo                           |
| 300 | 4-clorocinamoílo    | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCOCH <sub>2</sub> (ciclohexilo) | 2,2-difeniletilo                           |
| 301 | benzoílo            | H              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                   | 2,2-difeniletilo                           |
| 302 | 3,4-diclorobenzoílo | H              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                   | 2,2-difeniletilo                           |
| 303 | 2-naftoílo          | H              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                   | 2,2-difeniletilo                           |
| 304 | benzoílo            | H              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                  | 2,2-difeniletilo                           |
| 305 | 3,4-diclorobenzoílo | H              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                  | 2,2-difeniletilo                           |
| 306 | 2-naftoílo          | H              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                  | 2,2-difeniletilo                           |
| 307 | 2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>         | CH <sub>2</sub> CH (Ph) CONMe <sub>2</sub> |
| 308 | 3,4-diclorobenzoílo | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                   | 3,5-diclorobenzilo                         |
| 309 | 4-clorocinamoílo    | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                   | 3,5-diclorobenzilo                         |
| 310 | 2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>         | 3-cloro-5-fluorobenzilo                    |
| 311 | 2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC (=NH) NH <sub>2</sub>         | 3,5-difluorobenzilo                        |
| 312 | 2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                   | 3-cloro-5-fluorobenzilo                    |
| 313 | 2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                   | 3,5-difluorobenzilo                        |
| 314 | 2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                   | 2,5-diclorobenzilo                         |
| 315 | 2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                   | 2,6-diclorobenzilo                         |
| 316 | 2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                   | 3,5-dimetoxibenzilo                        |
| 317 | 2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                   | 2-clorobenzilo                             |
| 318 | 2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                   | 2,3-diclorobenzilo                         |
| 319 | 2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                   | 2,4-diclorobenzilo                         |
| 320 | 2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                   | 3,4-diclorobenzilo                         |

(continuação)

| Cpt | R <sup>1</sup> X          | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | Y                               | ZN(R <sup>4a</sup> ) (R <sup>4b</sup> )                                            | W                                                             |
|-----|---------------------------|----------------|----------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 321 | 2-naftoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                                    | 3-fluoro-5-metilbenzilo                                       |
| 322 | 2-naftoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                                    | 3-fluoro-5-(tri-fluorometil)benzilo                           |
| 323 | 2-naftoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                                    | 4-clorobenzilo                                                |
| 324 | 2-naftoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                                    | 2-fenilbutilo                                                 |
| 325 | 2-naftoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                                    | 1-(1-fenilciclo-hexil)-metilo                                 |
| 326 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                                   | 3,5-diclorobenzilo                                            |
| 327 | 2-naftoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                                   | 3,5-diclorobenzilo                                            |
| 328 | 4-clorocinamoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                                   | 3,5-diclorobenzilo                                            |
| 329 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                    | 2-etilbutilo                                                  |
| 330 | 4-clorocinamoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                    | 2-etilbutilo                                                  |
| 331 | 4-clorocinamoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                                   | 2-etilbutilo                                                  |
| 332 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                                   | 2-etilbutilo                                                  |
| 333 | 2-naftoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                                   | 2-etilbutilo                                                  |
| 334 | 4-cloro-3-fluoro-benzoílo | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                    | 2-etilbutilo                                                  |
| 335 | 4-cloro-3-metil-benzoílo  | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>22</sub>                                   | 2-etilbutilo                                                  |
| 336 | 3-cloro-4-fluoro-benzoílo | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                    | 2-etilbutilo                                                  |
| 337 | 3-cloro-4-metil-benzoílo  | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                    | 2-etilbutilo                                                  |
| 338 | 4-clorocinamoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                                                   | 2-etilbutilo                                                  |
| 339 | 2-naftoílo                | H              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-pirrolidinil)                                   | 2,2-difeniletilo                                              |
| 340 | 2-naftoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                                    | 3,5-bis(trifluoro-metil)-benzilo                              |
| 341 | 2-naftoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                                    | 3-clorobenzilo                                                |
| 342 | 2-naftoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-piperidinilo)                                   | 2-fenilbutilo                                                 |
| 343 | 2-naftoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                            | CH <sub>2</sub> CH(Ph)CON[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -] |
| 344 | 2-naftoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                            | CH <sub>2</sub> CH(Ph)CONHPh                                  |
| 345 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | 2,2-difeniletilo                                              |
| 346 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | 2,2-difeniletilo                                              |
| 347 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                                    | 3,5-diclorobenzilo                                            |
| 348 | 2-naftoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                                    | 3,5-diclorobenzilo                                            |
| 349 | 4-clorocinamoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                                    | 3,5-diclorobenzilo                                            |
| 350 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                                                   | 3,5-diclorobenzilo                                            |
| 351 | 4-clorocinamoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                                                   | 3,5-diclorobenzilo                                            |
| 352 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                    | 2-fenilbutilo                                                 |
| 353 | 4-clorocinamoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                    | 2-fenilbutilo                                                 |
| 354 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> (1-pirrolidinil)                                                   | 3,5-diclorobenzilo                                            |
| 355 | 2-naftoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> (1-pirrolidinil)                                                   | 3,5-diclorobenzilo                                            |
| 356 | 2-naftoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                                    | (S)-β-metilfenetilo                                           |
| 357 | 2-naftoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                                    | (R)-β-metilfenetilo                                           |

(continuação)

| Cpt | R <sup>1</sup> X            | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | Y               | ZN(R <sup>4a</sup> ) (R <sup>4b</sup> )                                          | W                            |
|-----|-----------------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 358 | 2-naftoílo                  | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | 2,2-difeniletílo             |
| 359 | 6-fluoro-2-naftoílo         | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-piperidinílo)                                 | 2,2-difeniletílo             |
| 360 | 2-naftoílo                  | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 3,5-dietinilbenzilo          |
| 361 | 4-clorocinamoílo            | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,2-difeniletílo             |
| 362 | 2-naftoílo                  | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,2-difeniletílo             |
| 363 | 3,4-diclorobenzoílo         | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinílo)                                 | (R)-2-fenilbutílo            |
| 364 | 4-clorocinamoílo            | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinílo)                                 | (R)-2-fenilbutílo            |
| 365 | 4-clorocinamoílo            | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinílo)                                 | (S)-2-fenilbutílo            |
| 366 | 6-cloro-2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 2,2-difeniletílo             |
| 367 | 2-naftoílo                  | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinílo)                                 | 2,2-difeniletílo             |
| 368 | 2-naftoílo                  | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinílo)                                 | 2,2-difeniletílo             |
| 369 | 6-fluoro-2-naftoílo         | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 2-etilbutílo                 |
| 370 | 6-cloro-2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 2-etilbutílo                 |
| 371 | 6-bromo-2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 2-etilbutílo                 |
| 372 | 6-fluoro-2-naftoílo         | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinílo)                                 | 2-etilbutílo                 |
| 373 | 6-cloro-2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinílo)                                 | 2-etilbutílo                 |
| 374 | 6-bromo-2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinílo)                                 | 2-etilbutílo                 |
| 375 | 3,4-diclorobenzoílo         | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 3,5-dimetilciclohexílo       |
| 376 | 2-naftoílo                  | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 3,5-dimetilciclohexílo       |
| 377 | 4-clorocinamoílo            | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 3,5-dimetilciclohexílo       |
| 378 | 6-cloro-2-naftoílo          | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinílo)                                 | 2,2-difeniletílo             |
| 379 | 6-fluoro-2-naftoílo         | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinílo)                                 | 2,2-difeniletílo             |
| 380 | 4-clorocinamoílo            | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-pirrolidinílo)                                | 2,2-difeniletílo             |
| 381 | 4-clorocinamoílo            | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>              | 2,2-difeniletílo             |
| 382 | 2-naftoílo                  | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>              | 2,2-difeniletílo             |
| 383 | 3,4-diclorobenzoílo         | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>              | 2,2-difeniletílo             |
| 384 | 2-naftoílo                  | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 2,6-dimetilciclohexil-metílo |
| 385 | 2-naftoílo                  | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                                  | (S)-2-fenilbutílo            |
| 386 | 3,4-diclorobenzoílo         | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinílo)                                 | 3,5-dimetilciclohexil-metílo |
| 387 | 3,4-diclorobenzoílo         | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>              | 3,5-dimetilciclohexil-metílo |
| 388 | 2-naftoílo                  | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                  | 3-metil-2-fenilbutílo        |
| 389 | 2-naftoílo                  | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                  | (S)-2-fenilbutílo            |
| 390 | 2-naftoílo                  | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                                  | (R)-2-fenilbutílo            |
| 391 | 3-(4-clorofenil)-propanoílo | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinílo)                                 | 2,2-difeniletílo             |

(continuação)

| Cpt | R <sup>1</sup> X                       | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | Y                  | ZN(R <sup>4a</sup> ) (R <sup>4b</sup> )                             | W                           |
|-----|----------------------------------------|----------------|----------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 392 | 3-(4-clorofenil)-propanoílo            | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                     | 2,2-difeniletilo            |
| 393 | 4-clorocinamoílo                       | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | CH <sub>2</sub> NHCO(2-piridil)                                     | 2,2-difeniletilo            |
| 394 | 2-naftoílo                             | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                    | (R)-3-metil-2-fenilbutilo   |
| 395 | 2-naftoílo                             | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                    | (S)-3-metil-2-fenilbutilo   |
| 396 | isopropilcinamoílo                     | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                    | 2,2-difeniletilo            |
| 397 | isopropilcinamoílo                     | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                     | 2,2-difeniletilo            |
| 398 | 3,4-dimetilcinamoílo                   | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                    | 2,2-difeniletilo            |
| 399 | 3,4-dimetilcinamoílo                   | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                     | 2,2-difeniletilo            |
| 400 | 2,4-difluorocinamoílo                  | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                    | 2,2-difeniletilo            |
| 401 | 2,4-difluorocinamoílo                  | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                     | 2,2-difeniletilo            |
| 402 | 4-clorocinamoílo                       | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | CH <sub>2</sub> NHCO(ciclo-hexil)                                   | 2,2-difeniletilo            |
| 403 | 4-clorocinamoílo                       | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-morfolinil)                      | 2,2-difeniletilo            |
| 404 | 4-clorocinamoílo                       | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> )N[-C(Me)=CHCH=C(Me)-]                             | 2,2-difeniletilo            |
| 405 | 4-clorocinamoílo                       | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (2,5-dimetil-2-pirrolidin-1-il)     | 2,2-difeniletilo            |
| 406 | 6-cloro-2-naftoílo                     | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                    | (S)-2-fenilbutilo           |
| 407 | 4-clorocinamoílo                       | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-pirrolidinil)                    | (S)-2-fenilbutilo           |
| 408 | 4-clorocinamoílo                       | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | (S)-2-fenilbutilo           |
| 409 | 6-cloro-2-naftoílo                     | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-pirrolidinil)                    | (S)-2-fenilbutilo           |
| 410 | 3,4-diclorobenzoílo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                    | (S)-2-fenilbutilo           |
| 411 | 3,4-diclorobenzoílo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                    | (S)-2-fenilbutilo           |
| 412 | Cbz                                    | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                    | 2,2-difeniletilo            |
| 413 | 4-bromocinamoílo                       | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                    | 2,2-difeniletilo            |
| 414 | 5-(4-clorofenil)-isoxazole-3-carbonilo | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                    | 2,2-difeniletilo            |
| 415 | 6-cloro-2-naftoílo                     | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | CH <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                                    | (S)-2-fenilbutilo           |
| 416 | 3,4-diclorobenzoílo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | CH <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                                    | (S)-2-fenilbutilo           |
| 417 | 6-cloro-2-naftoílo                     | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-piperidinilo)                    | (S)-2-fenilbutilo           |
| 418 | 3,4-diclorobenzoílo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-piperidinilo)                    | (S)-2-fenilbutilo           |
| 419 | 4-clorocinamoílo                       | H              | H              | C(Me) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                     | 2,2-difeniletilo            |
| 420 | 4-clorocinamoílo                       | H              | H              | C(Me) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                    | 2,2-difeniletilo            |
| 421 | 2-naftoílo                             | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                     | (R)-2-(4-clorofenil)propilo |
| 422 | 2-naftoílo                             | H              | H              | CH <sub>2</sub>    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                     | 2-(4-clorofenil)propilo     |

(continuação)

| Cpt | R <sup>1</sup> X          | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | Y               | ZN(R <sup>4a</sup> ) (R <sup>4b</sup> )                                               | W                            |
|-----|---------------------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 423 | 2-naftoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                                      | (R)-2-(4-cloro-fenil)propilo |
| 424 | 2-naftoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                                      | (S)-2-(4-cloro-fenil)propilo |
| 425 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(fenil)(CH <sub>3</sub> )                            | (S)-2-fenilbutilo            |
| 426 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>      | (S)-2-fenilbutilo            |
| 427 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-morfolinil)                                        | (S)-2-fenilbutilo            |
| 428 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(fenil)                                             | (S)-2-fenilbutilo            |
| 429 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(benzilo)                                           | (S)-2-fenilbutilo            |
| 430 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                    | (S)-2-fenilbutilo            |
| 431 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-CH <sub>3</sub> -piperazin-1-il)                   | (S)-2-fenilbutilo            |
| 432 | 2-naftoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                                      | (R)-2-fenilpentilo           |
| 433 | 2-naftoílo                | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                                      | (S)-2-fenilpentilo           |
| 434 | p-trifluorometil-benzoílo | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                                      | 2,2-difeniletilo             |
| 435 | p-trifluorometil-benzoílo | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                       | 2,2-difeniletilo             |
| 436 | m-trifluorometil-benzoílo | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                                      | 2,2-difeniletilo             |
| 437 | m-trifluorometil-benzoílo | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                       | 2,2-difeniletilo             |
| 438 | 6-cloro-2-naftoílo        | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | 3,5-diclorobenzilo           |
| 439 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | 3,5-diclorobenzilo           |
| 440 | 6-cloro-2-naftoílo        | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | (S)-2-fenilbutilo            |
| 441 | 6-cloro-2-naftoílo        | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                       | (S)-2-fenilbutilo            |
| 442 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(benzilo)(CH <sub>3</sub> )                          | (S)-2-fenilbutilo            |
| 443 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (piperazin-1-il)                                      | (S)-2-fenilbutilo            |
| 444 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(n-pentil)(CH <sub>3</sub> )                         | (S)-2-fenilbutilo            |
| 445 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N[(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] | (S)-2-fenilbutilo            |
| 446 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-CH <sub>3</sub> -piperidin-1-il)                   | (S)-2-fenilbutilo            |
| 447 | 6-cloro-2-naftoílo        | H              | H              | CH <sub>2</sub> | 4-piperidinil                                                                         | (S)-2-fenilbutilo            |
| 448 | 6-cloro-2-naftoílo        | H              | H              | CH <sub>2</sub> | 1-isopentil-4-piperidinil                                                             | (S)-2-fenilbutilo            |
| 449 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (3,5-Me <sub>2</sub> -piperidin-1-il)                 | (S)-2-fenilbutilo            |
| 450 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-OH-piperidin-1-il)                                 | (S)-2-fenilbutilo            |
| 451 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-CO <sub>2</sub> H-piperidin-1-il)                  | (S)-2-fenilbutilo            |
| 452 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -]                | (S)-2-fenilbutilo            |
| 453 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> [(S)-2-Me-piperidin-1-il]                             | (S)-2-fenilbutilo            |
| 454 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(tBu)(CH <sub>3</sub> )                              | (S)-2-fenilbutilo            |
| 455 | 6-cloro-2-naftoílo        | H              | H              | CH <sub>2</sub> | -etil-piperidin-4-il                                                                  | (S)-2-fenilbutilo            |
| 456 | 3,4-diclorobenzilo        | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                                      | 2,2-difeniletilo             |
| 457 | 6-cloro-2-naftoílo        | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                               | (S)-2-fenilbutilo            |
| 458 | 6-cloro-2-naftoílo        | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(=NH)NHMe                                          | (S)-2-fenilbutilo            |
| 459 | 3,4-diclorobenzoílo       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                       | (R)-2-isopropilbutilo        |

(continuação)

| Cpt | R <sup>1</sup> X      | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | Y               | ZN(R <sup>4a</sup> ) (R <sup>4b</sup> )                                      | W                              |
|-----|-----------------------|----------------|----------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 460 | 3,4-diclorobenzoílo   | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                              | (S)-2-isopropilbutilo          |
| 461 | 3,4-diclorobenzoílo   | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-peridinil)                                | (R)-2-isopropilbutilo          |
| 462 | 3,4-diclorobenzoílo   | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                             | (S)-2-isopropilbutilo          |
| 463 | 6-cloro-2-naftoílo    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> C(Me <sub>2</sub> )NH <sub>2</sub>                           | (S)-2-fenilbutilo              |
| 464 | 3,4-diclorobenzoílo   | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                              | (S)-2-fenilbutilo              |
| 465 | 3,4-diclorobenzoílo   | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>          | (S)-2-fenilbutilo              |
| 466 | 6-cloro-2-naftoílo    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                              | 3,5-diclorobenzilo             |
| 467 | 6-cloro-2-naftoílo    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                             | 3,5-diclorobenzilo             |
| 468 | 6-cloro-2-naftoílo    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> C(Me <sub>2</sub> )(1-piperidinilo)                          | (S)-2-fenilbutilo              |
| 469 | 6-cloro-2-naftoílo    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                              | (R)-2-isopropilbutilo          |
| 470 | 6-cloro-2-naftoílo    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                              | (S)-2-isopropilbutilo          |
| 471 | 6-cloro-2-naftoílo    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                             | (R)-2-isopropilbutilo          |
| 472 | 6-cloro-2-naftoílo    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                             | (S)-2-isopropilbutilo          |
| 473 | 6-carboxi-2-naftoílo  | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidonil)                              | 2,2-difeniletilo               |
| 474 | 6-cloro-2-naftoílo    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(=NH)NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | (S)-2-fenilbutilo              |
| 475 | 3,4-diclorobenzoílo   | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                              | 2-etil-3-metil-but-3-enilo     |
| 476 | 3,4-diclorobenzoílo   | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                             | 2-etil-3-metil-but-3-enil      |
| 477 | 6-cloro-2-naftoílo    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                              | 2-etil-3-metil-but-3-enilo     |
| 478 | 6-cloro-2-naftoílo    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                             | (R)-2-etil-3-metil-but-3-enilo |
| 479 | 6-cloro-2-naftoílo    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                             | (S)-2-etil-3-metil-but-3-enilo |
| 480 | 4-bifenilcarboxilil   | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                      | ciclo-hexanometilo             |
| 481 | indole-3-acetilo      | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                      | ciclo-hexanometilo             |
| 482 | 3-quinolinecarboxilil | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>                      | ciclo-hexanometilo             |
| 483 | 3,4-diclorobenzoílo   | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4,4-difluoro-1-piperidinilo)                | (S)-2-fenilbutilo              |
| 484 | 3,4-diclorobenzoílo   | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (3,3-difluoro-1-piperidinilo)                | (S)-2-fenilbutilo              |
| 485 | 3,4-diclorobenzilo    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                             | (S)-2-fenilbutilo              |
| 486 | 3,4-diclorobenzoílo   | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                             | 2-ciclopropilbutilo            |
| 487 | 6-cloro-2-naftoílo    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                              | 2-ciclopropilbutilo            |
| 488 | 6-cloro-2-naftoílo    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo)                             | 2-ciclopropilbutilo            |
| 489 | 3,4-diclorobenzoílo   | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N[-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-]    | (S)-2-fenilbutilo              |
| 490 | 6-cloro-2-naftoílo    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCONH <sub>2</sub>                          | (S)-2-fenilbutilo              |
| 491 | 3,4-diclorobenzoílo   | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(Me)CF <sub>3</sub>                      | (S)-2-fenilbutilo              |
| 492 | 3,4-diclorobenzoílo   | H              | H              | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N[-COC(Me)CH <sub>2</sub> CO-]               | (S)-2-fenilbutilo              |
| 493 | 6-cloro-2-naftoílo    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -]        | (S)-2-fenilbutilo              |
| 494 | 6-cloro-2-naftoílo    | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCONH <sub>i</sub> Pr                       | (S)-2-fenilbutilo              |

(continuação)

| Cpt | R <sup>1</sup> X                                | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | Y               | ZN(R <sup>4a</sup> ) (R <sup>4b</sup> )                             | W                      |
|-----|-------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 495 | 4-bifenilo<br>carboxílico                       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-<br>piperidinilo)                | (S)-2-fenilbutilo      |
| 496 | 2-feniltiazole-4-<br>carbonilo                  | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-<br>piperidinilo)                | (S)-2-fenilbutilo      |
| 497 | 4-cloro-bifenil-2-<br>carbonilo                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-<br>piperidinilo)                | (S)-2-fenilbutilo      |
| 498 | 6-cloro-2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Ac) iPr                           | (S)-2-fenilbutilo      |
| 499 | 6-cloro-2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> NHiPr                                               | (S)-2-fenilbutilo      |
| 500 | 6-cloro-2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> NC(=NH)NH <sub>2</sub>                              | (S)-2-fenilbutilo      |
| 510 | 2,4-<br>diclorofenilacetilo                     | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-<br>piperidinilo)                | (S)-2-fenilbutilo      |
| 502 | 3,4-diclorobenzoílo                             | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                     | 2,4-diclorobenzilo     |
| 503 | 3,4-diclorobenzoílo                             | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-<br>piperidinilo)                | 2,4-diclorobenzilo     |
| 504 | 3,4-diclorobenzoílo                             | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Me                | 2,4-diclorobenzilo     |
| 505 | 3,4-diclorobenzoílo                             | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> (4-Me-Ph)         | 2,4-diclorobenzilo     |
| 506 | 3,4-diclorobenzoílo                             | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (S)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO-<br>CH(iPr)NH <sub>2</sub> | 2,4-diclorobenzilo     |
| 507 | 6-cloro-2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                     | 2,4-diclorobenzilo     |
| 508 | 6-cloro-2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-<br>piperidinilo)                | 2,4-diclorobenzilo     |
| 509 | 6-cloro-2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                     | 2-(3-tienil)butil      |
| 510 | 6-cloro-2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-<br>piperidinilo)                | (R)-2-(3-tienil)butilo |
| 511 | 6-cloro-2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-<br>piperidinilo)                | (S) 2-(3-tienil)butilo |
| 512 | 6-cloro-2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                     | 2-etil-2-metilbutilo   |
| 513 | 6-cloro-2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-<br>piperidinilo)                | 2-etil-2-metilbutilo   |
| 514 | 6-cloro-2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-morfolinil)                      | 2,2-difeniletilo       |
| 515 | 6-cloro-2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-morfolinil)                      | (S)-2-fenilbutilo      |
| 516 | 6-cloro-2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-morfolinil)                      | 3,5-diclorobenzilo     |
| 517 | 3,4-diclorobenzoílo                             | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-morfolinil)                      | 3,5-diclorobenzilo     |
| 518 | (4-cloro-<br>benzilo)NHCO                       | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-<br>piperidinilo)                | (S)-2-fenilbutilo      |
| 519 | 3,4-diclorobenzilo + Ac<br>MeCO                 | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-<br>piperidinilo)                | (S)-2-fenilbutilo      |
| 520 | 3,4-diclorobenzoílo                             | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                     | 2-etil-2-metilbutilo   |
| 521 | 3,4-diclorobenzoílo                             | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-<br>piperidinilo)                | 2-etil-2-metilbutilo   |
| 522 | 6-cloro-2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-<br>piperidinilo)                | 2,3,5-triclorobenzilo  |
| 523 | 6-cloro-2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> iPr               | (S)-2-fenilbutilo      |
| 524 | 6-cloro-2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> nBu               | (S)-2-fenilbutilo      |
| 525 | 6-cloro-2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | 1-iPr-4-piperidinil                                                 | (S)-2-fenilbutilo      |
| 526 | 6-cloro-2-naftoílo                              | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-<br>piperidinilo)                | (R)-2-fenilbutilo      |
| 527 | 5-(4-clorofenil)-<br>isoxazole-3-carbo-<br>nilo | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-<br>piperidinilo)                | 3,5-diclorobenzilo     |
| 528 | 2,4-diclorobenzoílo                             | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-<br>piperidinilo)                | 3,5-diclorobenzilo     |
| 529 | 6-metoxi-2-naftoílo                             | H              | H              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-<br>piperidinilo)                | 3,5-diclorobenzilo     |

(continuação)

| Cpt | R <sup>1</sup> X                       | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | Y                             | ZN(R <sup>4a</sup> ) (R <sup>4b</sup> )          | W                  |
|-----|----------------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------|
| 530 | 6-cloro-2-naftoilo                     | H              | H              | <sup>13</sup> CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo) | (S)-2-fenilbutilo  |
| 531 | 1-metoxi-2-naftoilo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub>               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo) | 3,5-diclorobenzilo |
| 532 | 4-(trifluorometoxi)cinamoilo           | H              | H              | CH <sub>2</sub>               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo) | 3,5-diclorobenzilo |
| 533 | 5-(4-clorofenil)-isoxazole-3-carbonilo | H              | H              | CH <sub>2</sub>               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo) | (S)-2-fenilbutilo  |
| 534 | 2,4-diclorobenzoilo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub>               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo) | (S)-2-fenilbutilo  |
| 535 | 4,5-diclorophtaloil                    | R1             | H              | CH <sub>2</sub>               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo) | 3,5-diclorobenzilo |
| 536 | 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)cinamoilo  | H              | H              | CH <sub>2</sub>               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo) | 3,5-diclorobenzilo |
| 537 | 6-metoxi-2-naftoilo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub>               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo) | (S)-2-fenilbutilo  |
| 538 | 1-metoxi-2-naftoilo                    | H              | H              | CH <sub>2</sub>               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo) | (S)-2-fenilbutilo  |
| 539 | 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)cinamoilo  | H              | H              | CH <sub>2</sub>               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo) | (S)-2-fenilbutilo  |
| 540 | 6-cloro-2-naftoilo                     | H              | H              | CD <sub>2</sub>               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-piperidinilo) | (S)-2-fenilbutilo  |

TABELA 2: SÍNTESE DE COMPOSTOS

| Cpt | Via até A | Esquema 1:<br>VN(R <sup>2</sup> ) -Y-CO <sub>2</sub> H | P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H | Conversão<br>de A ao<br>Produto | Modificação de U                                           |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 14  | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                      | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 25  | Esquema 1 | Boc-Gly-OH                                             | Cbz-L-Asp[(NMe)OMe]-OH                    | Esquema 4                       | redução a aldeído<br>depois aminação<br>redutiva           |
| 31  | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 33  | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 37  | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 38  | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 38  | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                       | Esquema 3                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 39  | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 49  | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 50  | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg(Fmoc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 54  | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 60  | Esquema 1 | Cbz-Sar                                                | Fmoc-L-Orn(Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |



(continuação)

| Cpt | Via até A | Esquema 1:<br>VN(R <sup>2</sup> ) -Y-CO <sub>2</sub> H | P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H | Conversão<br>de A ao<br>Produto | Modificação de U                                                     |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 62  | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P1,<br>acilação R1,<br>metilação anel,<br>desproteção P3 |
| 63  | Esquema 2 | Boc-Gly-OH                                             | H-L-Orn(Cbz)-Oalil                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |
| 63  | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                                       |
| 64  | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo           |
| 65  | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3,<br>alquilação redutiva                               |
| 67  | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3,<br>guanidinilação                                    |
| 79  | Esquema 1 | Alloc-β-(2-naftilo)-L-Ala                              | Boc-L-Arg-(Cbz) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |
| 81  | Esquema 1 | Alloc-β-(2-naftilo)-L-Ala                              | Boc-L-Arg-(Cbz) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |
| 83  | Esquema 1 | Alloc-β-(2-naftilo)-L-Ala                              | Boc-L-Arg-(Cbz) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |
| 85  | Esquema 1 | Alloc-β-(2-naftilo)-L-Ala                              | Boc-L-Arg-(Cbz) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |
| 86  | Esquema 1 | Alloc-β-(2-naftilo)-L-Ala                              | Boc-L-Arg-(Cbz) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |
| 87  | Esquema 1 | Alloc-β-(2-naftilo)-L-Ala                              | Boc-L-Arg-(Cbz) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |
| 105 | Esquema 2 | Boc-Gly-OH                                             | H-L-Orn(Cbz)-Oalil                        | Esquema 5                       | desproteção P3,<br>guanidinilação,<br>desproteção                    |
| 105 | Esquema 2 | Boc-Gly-OH                                             | H-L-Arg(Cbz) <sub>2</sub> -Oalil          | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |
| 105 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg(Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |
| 105 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                                       |
| 106 | Esquema 2 | Boc-Gly-OH                                             | H-L-Orn(Cbz)-Oalil                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |
| 107 | Esquema 2 | Boc-Gly-OH                                             | H-L-Orn(Cbz)-Oalil                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |
| 108 | Esquema 2 | Boc-Gly-OH                                             | H-L-Orn(Cbz)-Oalil                        | Esquema 5                       | desproteção P3,<br>guanidinilação,<br>desproteção                    |
| 109 | Esquema 2 | Boc-Gly-OH                                             | H-L-Orn(Cbz)-Oalil                        | Esquema 5                       | desproteção P3,<br>guanidinilação,<br>desproteção                    |
| 110 | Esquema 2 | Boc-Gly-OH                                             | H-L-Orn(Cbz)-Oalil                        | Esquema 5                       | desproteção P3,<br>guanidinilação,<br>desproteção                    |
| 111 | Esquema 2 | Boc-Gly-OH                                             | H-L-Arg(Cbz) <sub>2</sub> -Oalil          | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |
| 112 | Esquema 2 | Boc-Gly-OH                                             | H-L-Arg(Cbz) <sub>2</sub> -Oalil          | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |
| 113 | Esquema 2 | Boc-Gly-OH                                             | H-L-Arg(Cbz) <sub>2</sub> -Oalil          | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |
| 114 | Esquema 2 | Boc-Gly-OH                                             | H-L-Arg(Cbz) <sub>2</sub> -Oalil          | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |
| 115 | Esquema 2 | Boc-Gly-OH                                             | H-L-Arg(Cbz) <sub>2</sub> -Oalil          | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |
| 116 | Esquema 2 | Boc-Gly-OH                                             | H-L-Arg(Cbz) <sub>2</sub> -Oalil          | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |
| 117 | Esquema 2 | Boc-Gly-OH                                             | Boc-L-Lys(Cbz)-OH                         | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |

(continuação)

[illegible]

(continuação)

| Cpt | Via até A | Esquema 1:<br>VN(R <sup>2</sup> ) -Y-CO <sub>2</sub> H | P <sup>2</sup> NH-CH(U) -CO <sub>2</sub> H | Conversão<br>de A ao<br>Produto | Modificação de U |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|------------------|
| 169 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 170 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 171 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 172 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 173 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 174 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 175 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 176 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 177 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 178 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 179 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 180 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 181 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                       | Esquema 3                       | desproteção P3   |
| 182 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                       | Esquema 3                       | desproteção P3   |
| 183 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                       | Esquema 3                       | desproteção P3   |
| 184 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 185 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 186 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 187 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 188 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 189 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 190 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 191 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 192 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 193 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 194 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 195 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 196 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-α- (1-Boc-4-piperidinil) -DL-Gly-OH   | Esquema 3                       | desproteção P3   |
| 197 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-β- (1-Boc-4-piperidinil) -DL-Ala-OH   | Esquema 3                       | desproteção P3   |
| 198 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 199 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3   |
| 200 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                       | Esquema 3                       | desproteção P3   |
| 201 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                       | Esquema 3                       | desproteção P3   |
| 202 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                       | Esquema 3                       | desproteção P3   |
| 203 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                       | Esquema 3                       | desproteção P3   |
| 204 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                       | Esquema 3                       | desproteção P3   |
| 205 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                       | Esquema 3                       | desproteção P3   |

(continuação)

| Cpt | Via até A | Esquema 1:<br>VN(R <sup>2</sup> ) -Y-CO <sub>2</sub> H | P <sup>2</sup> NH-CH(U) -CO <sub>2</sub> H | Conversão<br>de A ao<br>Produto | Modificação de U                       |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|
| 206 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                       | Esquema 3                       | desproteção P3                         |
| 207 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 208 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 209 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 210 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 211 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 212 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 213 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 214 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 215 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (NMe) <sub>2</sub> Pbf-OH       | Esquema 3                       | desproteção P3                         |
| 216 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 217 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Boc-L-Arg (Fmoc) <sub>2</sub> -OH          | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 218 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 219 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 220 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 221 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 222 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 223 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 224 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3,<br>guanidinilação      |
| 225 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 3                       | desproteção P3,<br>alquilação redutiva |
| 226 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                       | Esquema 3                       | desproteção P3                         |
| 227 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                       | Esquema 3                       | desproteção P3                         |
| 228 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3,<br>alquilação redutiva |
| 229 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Lys (i-Pr) Fmoc-OH                  | Esquema 3                       | desproteção P3                         |
| 230 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 231 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 232 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 233 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 234 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 235 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 236 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 237 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 238 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 239 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 240 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 241 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                         |
| 242 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                       | Esquema 3                       | desproteção P3                         |
| 243 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                       | Esquema 3                       | desproteção P3                         |
| 244 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                       | Esquema 3                       | desproteção P3                         |
| 245 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                       | Esquema 3                       | desproteção P3,<br>alquilação redutiva |

(continuação)

| Cpt | Via até A | Esquema 1:<br>VN(R <sup>2</sup> ) -Y-CO <sub>2</sub> H | P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H | Conversão<br>de A ao<br>Produto | Modificação de U                                                     |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 246 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3,<br>alquilação redutiva                               |
| 247 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3,<br>alquilação redutiva                               |
| 248 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3,<br>alquilação redutiva                               |
| 249 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                                       |
| 250 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                                       |
| 251 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                                       |
| 252 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |
| 253 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |
| 254 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |
| 255 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P1,<br>acilação R1,<br>metilação anel,<br>desproteção P3 |
| 256 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |
| 257 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |
| 258 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo           |
| 259 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo           |
| 259 | Esquema 1 | Boc-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn(Cbz)-OH                        | Esquema 5                       | desproteção P3,<br>dialquilação                                      |
| 260 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                                       |
| 260 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                                       |
| 261 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo           |
| 262 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo           |
| 263 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                                       |
| 264 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                                       |
| 265 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                                       |
| 266 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo           |
| 267 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo           |

(continuação)

| Cpt | Via até A | Esquema 1:<br>VN(R <sup>2</sup> ) -Y-CO <sub>2</sub> H | P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H | Conversão<br>de A ao<br>Produto | Modificação de U                                           |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 268 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 269 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 270 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 271 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dap(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 272 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dap(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 273 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Boc-L-Dab(Fmoc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 273 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 274 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Boc-L-Dab(Fmoc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 274 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 275 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dap(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 276 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dap(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 276 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dap(Boc)-OH                        | Esquema 5                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 277 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 278 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 279 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 280 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 281 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 282 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 283 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 284 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 285 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 286 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 287 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 288 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 289 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 290 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |

(continuação)

| Cpt | Via até A | Esquema 1:<br>VN(R <sup>2</sup> ) -Y-CO <sub>2</sub> H | P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H | Conversão<br>de A ao<br>Produto | Modificação de U                                                  |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 291 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                      | Esquema 3                       | desproteção P3                                                    |
| 292 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                      | Esquema 3                       | desproteção P3                                                    |
| 293 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                      | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois acilação                                 |
| 294 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                      | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois acilação                                 |
| 295 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                      | Esquema 3                       | desproteção P3                                                    |
| 296 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                      | Esquema 3                       | desproteção P3                                                    |
| 297 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                      | Esquema 3                       | desproteção P3                                                    |
| 298 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                      | Esquema 3                       | desproteção P3                                                    |
| 299 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                      | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois acilação                                 |
| 300 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                      | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois acilação                                 |
| 301 | Esquema 1 | Cbz-β-Ala                                              | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                      | Esquema 4                       | desproteção P3                                                    |
| 302 | Esquema 1 | Cbz-β-Ala                                              | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                      | Esquema 4                       | desproteção P3                                                    |
| 303 | Esquema 1 | Cbz-β-Ala                                              | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                      | Esquema 4                       | desproteção P3                                                    |
| 304 | Esquema 1 | Cbz-β-Ala                                              | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                      | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo |
| 305 | Esquema 1 | Cbz-β-Ala                                              | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                      | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo        |
| 306 | Esquema 1 | Cbz-β-Ala                                              | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                      | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo |
| 307 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                      | Esquema 3                       | desproteção R5 e<br>amidação depois<br>desproteção P3             |
| 308 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                      | Esquema 4                       | desproteção P3                                                    |
| 309 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                      | Esquema 4                       | desproteção P3                                                    |
| 310 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                      | Esquema 3                       | desproteção P3                                                    |
| 311 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH                      | Esquema 3                       | desproteção P3                                                    |
| 312 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                      | Esquema 3                       | desproteção P3                                                    |
| 313 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                      | Esquema 3                       | desproteção P3                                                    |
| 314 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                      | Esquema 3                       | desproteção P3                                                    |
| 315 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn (Boc) -OH                      | Esquema 3                       | desproteção P3                                                    |

(continuação)

| Cpt | Via até A | Esquema 1:<br>VN(R <sup>2</sup> ) -Y-CO <sub>2</sub> H | P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H | Conversão<br>de A ao<br>Produto | Modificação de U                                           |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 316 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 317 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 318 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 319 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 320 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 321 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 322 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 323 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 324 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 325 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 326 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 327 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 328 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 329 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 330 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 331 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 5                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 331 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 332 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 5                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 333 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 5                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 334 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 335 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 336 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 337 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 338 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dap(Boc)-OH                        | Esquema 5                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |



(continuação)

| Cpt | Via até A | Esquema 1:<br>VN(R <sup>2</sup> ) -Y-CO <sub>2</sub> H | P <sup>2</sup> NH-CH(U) -CO <sub>2</sub> H | Conversão<br>de A ao<br>Produto | Modificação de U                                           |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 339 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dap(Boc) -OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 340 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-<br>OH                                  | Fmoc-L-Orn(Boc) -OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 341 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-<br>OH                                  | Fmoc-L-Orn(Boc) -OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 342 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-<br>OH                                  | Fmoc-L-Orn(Boc) -OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 343 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-<br>OH                                  | Fmoc-L-Arg(Pbf) -OH                        | Esquema 3                       | R5 desproteção e<br>amidação depois<br>desproteção P3      |
| 344 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-<br>OH                                  | Fmoc-L-Arg(Pbf) -OH                        | Esquema 3                       | R5 desproteção e<br>amidação depois<br>desproteção P3      |
| 345 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dap(Boc) -OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3,<br>alquilação                              |
| 346 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dap(Boc) -OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3,<br>dialquilação                            |
| 347 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dap(Boc) -OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 348 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dap(Boc) -OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 349 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 350 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dap(Boc) -OH                        | Esquema 5                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 350 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dap(Boc) -OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 351 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dap(Boc) -OH                        | Esquema 5                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 352 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 353 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 354 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dap(Boc) -OH                        | Esquema 5                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 355 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dap(Boc) -OH                        | Esquema 5                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 356 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-<br>OH                                  | Fmoc-L-Orn(Boc) -OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 357 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-<br>OH                                  | Fmoc-L-Orn(Boc) -OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 358 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-<br>OH                                  | Cbz-L-Asp[N(Me)OMe] -<br>OH                | Esquema 3                       | P3 conversão a<br>aldeído depois<br>aminação redutiva      |
| 359 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn(Boc) -OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 360 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-<br>OH                                  | Fmoc-L-Orn(Boc) -OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |

(continuação)

| Cpt | Via até A | Esquema 1:<br>VN(R <sup>2</sup> ) -Y-CO <sub>2</sub> H | P <sup>2</sup> NH-CH(U) -CO <sub>2</sub> H | Conversão<br>de A ao<br>Produto | Modificação de U                                     |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------|
| 361 | Esquema 1 | Boc-Gly-OH                                             | Cbz-L-Asp [N (Me) OMe] -OH                 | Esquema 4                       | P3 conversão a aldeído depois aminação redutiva      |
| 362 | Esquema 1 | Boc-Gly-OH                                             | Cbz-L-Asp [N (Me) OMe] -OH                 | Esquema 4                       | P3 conversão a aldeído depois aminação redutiva      |
| 363 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3 depois dialquilação dibrometo alquilo |
| 364 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3 depois dialquilação dibrometo alquilo |
| 365 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3 depois dialquilação dibrometo alquilo |
| 366 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                                       |
| 367 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3 depois dialquilação dibrometo alquilo |
| 368 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3 depois dialquilação dibrometo alquilo |
| 369 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                                       |
| 370 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                                       |
| 371 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                                       |
| 372 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 5                       | desproteção P3 depois dialquilação dibrometo alquilo |
| 373 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 5                       | desproteção P3 depois dialquilação dibrometo alquilo |
| 374 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 5                       | desproteção P3 depois dialquilação dibrometo alquilo |
| 375 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                                       |
| 376 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                                       |
| 377 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3                                       |
| 378 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3 depois dialquilação dibrometo alquilo |
| 379 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3 depois dialquilação dibrometo alquilo |
| 380 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3 depois dialquilação dibrometo alquilo |
| 381 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3, alquilação                           |
| 382 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3, alquilação                           |
| 383 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3, alquilação                           |

(continuação)

| Cpt | Via até A | Esquema 1:<br>VN(R <sup>2</sup> ) -Y-CO <sub>2</sub> H | P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H | Conversão<br>de A ao<br>Produto | Modificação de U                                           |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 384 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 385 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 386 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 387 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3,<br>alquilação                              |
| 388 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 389 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 390 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Orn(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 391 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 392 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 393 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dap(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3,<br>acilação                                |
| 394 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 395 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-OH                                      | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 396 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 397 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 398 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 399 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 400 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 401 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 402 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dap(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3,<br>acilação                                |
| 403 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 404 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3,<br>condensação                             |
| 405 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3,<br>condensação,<br>redução                 |
| 406 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |

(continuação)

| Cpt | Via até A | Esquema 1:<br>VN(R <sup>2</sup> ) -Y-CO <sub>2</sub> H | P <sup>2</sup> NH-CH(U) -CO <sub>2</sub> H | Conversão<br>de A ao<br>Produto | Modificação de U                                           |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 407 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 408 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 409 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 410 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 411 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 412 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 413 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                        | Esquema 5                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 414 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                        | Esquema 5                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 415 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dap(Boc) -OH                        | Esquema 5                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 416 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dap(Boc) -OH                        | Esquema 5                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 417 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn(Boc) -OH                        | Esquema 5                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 418 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Orn(Boc) -OH                        | Esquema 5                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 419 | Esquema 1 | Boc-Aib                                                | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3                                             |
| 420 | Esquema 1 | Boc-Aib                                                | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                        | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 421 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-<br>OH                                  | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 422 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-<br>OH                                  | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 423 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-<br>OH                                  | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 424 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-<br>OH                                  | Fmoc-L-Dab(Boc) -OH                        | Esquema 3                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |

(continuação)

| Cpt | Via até A | Esquema 1:<br>VN(R <sup>2</sup> ) -Y-CO <sub>2</sub> H | P <sup>2</sup> NH-CH(U) -CO <sub>2</sub> H | Conversão<br>de A ao<br>Produto | Modificação de U                                           |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 425 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-<br>Asp [N (Me) OMe] -OH            | Esquema 4                       | P3 conversão a<br>aldeído depois<br>aminação redutiva      |
| 426 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-<br>Asp [N (Me) OMe] -OH            | Esquema 4                       | P3 conversão a<br>aldeído depois<br>aminação redutiva      |
| 427 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-<br>Asp [N (Me) OMe] -OH            | Esquema 4                       | P3 conversão a<br>aldeído depois<br>aminação redutiva      |
| 428 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | P3 conversão a<br>aldeído depois<br>aminação redutiva      |
| 429 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | P3 conversão a<br>aldeído depois<br>aminação redutiva      |
| 430 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | P3 conversão a<br>aldeído depois<br>aminação redutiva      |
| 431 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | P3 conversão a<br>aldeído depois<br>aminação redutiva      |
| 432 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-<br>OH                                  | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 3                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 433 | Esquema 1 | 2-naftoico-Gly-<br>OH                                  | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 3                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 434 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 435 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | nenhuma                                                    |
| 436 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo |
| 437 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | nenhuma                                                    |
| 438 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3,<br>alquilação redutiva                     |
| 439 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3,<br>alquilação redutiva                     |
| 440 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | desproteção P3,<br>alquilação redutiva                     |
| 441 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 3                       | desproteção P3                                             |
| 442 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-<br>Asp [N (Me) OMe] -OH            | Esquema 4                       | P3 conversão a<br>aldeído depois<br>aminação redutiva      |
| 443 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-<br>Asp [N (Me) OMe] -OH            | Esquema 4                       | P3 conversão a<br>aldeído depois<br>aminação redutiva      |
| 444 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-<br>Asp [N (Me) OMe] -OH            | Esquema 4                       | P3 conversão a<br>aldeído depois<br>aminação redutiva      |

(continuação)

| Cpt | Via até A | Esquema 1:<br>VN(R <sup>2</sup> ) -Y-CO <sub>2</sub> H | P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H             | Conversão<br>de A ao<br>Produto | Modificação de U                                       |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 445 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-<br>Asp [N (Me) OMe] -OH                       | Esquema 4                       | P3 conversão a<br>aldeído depois<br>aminação reductiva |
| 446 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-<br>Asp [N (Me) OMe] -OH                       | Esquema 4                       | P3 conversão a<br>aldeído depois<br>aminação reductiva |
| 447 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | N-Fmoc-1 (1-Boc-<br>piperidin-4il) -D, L-<br>Gly-OH   | Esquema 4                       | desproteção P3                                         |
| 448 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | N-Fmoc-1 (1-Boc-<br>piperidin-4il) -D, L-<br>Gly-OH   | Esquema 4                       | desproteção P3,<br>alquilação reductiva                |
| 449 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-<br>Asp [N (Me) OMe] -OH                       | Esquema 4                       | P3 conversão a<br>aldeído depois<br>aminação reductiva |
| 450 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-<br>Asp [N (Me) OMe] -OH                       | Esquema 4                       | P3 conversão a<br>aldeído depois<br>aminação reductiva |
| 451 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-<br>Asp [N (Me) OMe] -OH                       | Esquema 4                       | P3 conversão a<br>aldeído depois<br>aminação reductiva |
| 452 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-<br>Asp [N (Me) OMe] -OH                       | Esquema 4                       | P3 conversão a<br>aldeído depois<br>aminação reductiva |
| 453 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-<br>Asp [N (Me) OMe] -OH                       | Esquema 4                       | P3 conversão a<br>aldeído depois<br>aminação reductiva |
| 454 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-<br>Asp [N (Me) OMe] -OH                       | Esquema 4                       | P3 conversão a<br>aldeído depois<br>aminação reductiva |
| 455 | Esquema 1 | Cbz-Gly                                                | N-Fmoc-1- (1-Boc-<br>piperidin-4-il) -D, L-<br>Gly-OH | Esquema 4                       | desproteção P3,<br>alquilação reductiva                |
| 456 | Esquema 1 | Cbz-Gly                                                | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                                  | Esquema 5                       | desproteção P3,<br>alquilação                          |
| 457 | Esquema 1 | Cbz-Gly                                                | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                                  | Esquema 5                       | desproteção P3,<br>alquilação                          |
| 458 | Esquema 1 | Cbz-Gly                                                | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                                  | Esquema 5                       | desproteção P3,<br>alquilação                          |
| 459 | Esquema 1 | Boc-Gly-OH                                             | Cbz-DL-γ-nitro-Leu-OH                                 | Esquema 4                       | P3 redução a amina                                     |
| 460 | Esquema 1 | Boc-Gly-OH                                             | Cbz-DL-γ-nitro-Leu-OH                                 | Esquema 4                       | P3 redução a amina                                     |
| 461 | Esquema 1 | Cbz-Gly                                                | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                                  | Esquema 4                       | desproteção P3                                         |
| 462 | Esquema 1 | Cbz-Gly                                                | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                                  | Esquema 4                       | desproteção P3                                         |
| 463 | Esquema 1 | Cbz-Gly                                                | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                                  | Esquema 4                       | desproteção P3,<br>dialquilação<br>dibrometo alquilo   |
| 464 | Esquema 1 | Cbz-Gly                                                | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                                  | Esquema 4                       | desproteção P3                                         |
| 465 | Esquema 1 | Cbz-Gly                                                | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                                  | Esquema 4                       | desproteção P3<br>depois alquilação<br>reductiva       |
| 466 | Esquema 1 | Cbz-Gly                                                | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                                  | Esquema 4                       | desproteção P3                                         |

(continuação)

| Cpt | Via até A | Esquema 1:<br>VN(R <sup>2</sup> ) -Y-CO <sub>2</sub> H | P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H | Conversão<br>de A ao<br>Produto                  | Modificação de U                                                  |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 467 | Esquema 1 | Cbz-Gly                                                | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                                        | desproteção P3<br>depois dialquilação                             |
| 468 | Esquema 1 | Boc-Gly-OH                                             | Cbz-DL-γ-nitro-Leu-OH                     | Esquema 4                                        | P3 redução a amina<br>depois dialquilação<br>dibrometo alquilo    |
| 469 | Esquema 1 | Cbz-Gly                                                | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                                        | desproteção P3                                                    |
| 470 | Esquema 1 | Cbz-Gly                                                | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                                        | desproteção P3                                                    |
| 471 | Esquema 1 | Cbz-Gly                                                | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                                        | desproteção P3,<br>dialquilação<br>dibrometo alquilo              |
| 472 | Esquema 1 | Cbz-Gly                                                | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                                        | desproteção P3,<br>dialquilação<br>dibrometo alquilo              |
| 473 | Esquema 1 | Cbz-Gly                                                | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 5                                        | desproteção P3,<br>alquilação                                     |
| 474 | Esquema 1 | Cbz-Gly                                                | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 5                                        | desproteção P3,<br>alquilação                                     |
| 475 | Esquema 1 | Cbz-Gly                                                | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                                        | desproteção P3                                                    |
| 476 | Esquema 1 | Cbz-Gly                                                | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                                        | desproteção P3,<br>dialquilação<br>dibrometo alquilo              |
| 477 | Esquema 1 | Cbz-Gly                                                | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                                        | desproteção P3                                                    |
| 478 | Esquema 1 | Cbz-Gly                                                | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                                        | desproteção P3,<br>dialquilação<br>dibrometo alquilo              |
| 479 | Esquema 1 | Cbz-Gly                                                | Fmoc-L-Dab(Boc)-OH                        | Esquema 4                                        | desproteção P3,<br>dialquilação<br>dibrometo alquilo              |
| 480 | Esquema 2 | Boc-Gly-OH                                             | Boc-L-Arg(Cbz) <sub>2</sub> -OH           | Esquema 4                                        | desproteção P3                                                    |
| 481 | Esquema 2 | Boc-Gly-OH                                             | Boc-L-Arg(Cbz) <sub>2</sub> -OH           | Esquema 4                                        | desproteção P3                                                    |
| 482 | Esquema 2 | Boc-Gly-OH                                             | Boc-L-Arg(Cbz) <sub>2</sub> -OH           | Esquema 4                                        | desproteção P3                                                    |
| 483 | Esquema 1 | Boc-Gly-OH                                             | Cbz-L-Asp [N (Me)<br>OMe]                 | Esquema 4                                        | conversão P3 a<br>aldeído depois<br>aminação redutiva             |
| 484 | Esquema 1 | Boc-Gly-OH                                             | Cbz-L-Asp [N (Me)<br>OMe]                 | Esquema 4                                        | conversão P3 a<br>aldeído depois<br>aminação redutiva             |
| 485 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 5;<br>alquilação<br>redutiva<br>para R1X | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo |
| 486 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 4                                        | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo |
| 487 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 4                                        | P3 desproteção                                                    |
| 488 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 4                                        | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo |

(continuação)

| Cpt | Via até A | Esquema 1:<br>VN(R <sup>2</sup> ) -Y-CO <sub>2</sub> H | P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H | Conversão<br>de A ao<br>Produto | Modificação de U                                                         |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 489 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc)                          | Esquema 4                       | P3 desproteção,<br>diacilação com<br>anidrido                            |
| 490 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Boc-L-citrulina-OH                        | Esquema 4                       | nenhuma                                                                  |
| 491 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc)                          | Esquema 4                       | P3 desproteção, a<br>alquilação redutiva                                 |
| 492 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc)                          | Esquema 4                       | P3 desproteção,<br>diacilação com<br>anidrido                            |
| 493 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc)                          | Esquema 4                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |
| 494 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc)                          | Esquema 4                       | P3 desproteção,<br>seguida de acilação<br>com isocianato                 |
| 495 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 5                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |
| 496 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 5                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |
| 497 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 5                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |
| 498 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 4                       | P3 desproteção<br>depois alquilação<br>redutiva seguida de<br>acetilação |
| 499 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dap (Boc)-OH                       | Esquema 4                       | P3 desproteção<br>depois alquilação<br>redutiva                          |
| 500 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dap (Boc)-OH                       | Esquema 4                       | P3 desproteção<br>então<br>guanidinilação                                |
| 510 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 5                       | P3 desproteção,<br>guanidinilação,<br>desproteção                        |
| 502 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 4                       | P3 desproteção                                                           |
| 503 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 4                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |
| 504 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 4                       | P3 desproteção<br>depois sulfonilação                                    |
| 505 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 4                       | P3 desproteção<br>depois sulfonilação                                    |
| 506 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 4                       | P3 desproteção,<br>acilação, a<br>desproteção                            |



(continuação)

| Cpt | Via até A | Esquema 1:<br>VN(R <sup>2</sup> ) -Y-CO <sub>2</sub> H | P <sup>2</sup> NH-CH(U) -CO <sub>2</sub> H | Conversão<br>de A ao<br>Produto                                              | Modificação de U                                                  |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 507 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                                                                    | P3 desproteção                                                    |
| 508 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                                                                    | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo |
| 509 | Esquema 1 | N- (6-Cl-2-<br>naptoic) -Gly-OH                        | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 3                                                                    | P3 desproteção                                                    |
| 510 | Esquema 1 | N- (6-Cl-2-<br>naptoic) -Gly-OH                        | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 3                                                                    | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo |
| 511 | Esquema 1 | N- (6-Cl-2-<br>naptoic) -Gly-OH                        | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 3                                                                    | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo |
| 512 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                                                                    | P3 desproteção                                                    |
| 513 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                                                                    | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo |
| 514 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                                                                    | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo |
| 515 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                                                                    | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo |
| 516 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                                                                    | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo |
| 517 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                                                                    | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo |
| 518 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 5,<br>usar<br>isocianato<br>para R1X                                 | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo |
| 519 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 5;<br>alquilação<br>reduativa<br>depois<br>acetilação<br>para R1X R2 | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo |
| 520 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                                                                    | P3 desproteção                                                    |
| 521 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                                                                    | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo |

(continuação)

| Cpt | Via até A | Esquema 1:<br>VN(R <sup>2</sup> ) -Y-CO <sub>2</sub> H    | P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H | Conversão<br>de A ao<br>Produto | Modificação de U                                                         |
|-----|-----------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 522 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                                | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 4                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |
| 523 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                                | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 4                       | P3 desproteção<br>depois sulfonilação                                    |
| 524 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                                | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 4                       | P3 desproteção<br>seguida de acilação<br>com cloroformato                |
| 525 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                                | Fmoc-DL-2-(1-Boc-4-<br>piperidil)-Gly-OH  | Esquema 4                       | P3 desproteção<br>depois alquilação<br>redutiva com cetona               |
| 526 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                                | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 4                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |
| 527 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                              | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 5                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |
| 528 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                              | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 5                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |
| 529 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                              | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 5                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |
| 530 | Esquema 1 | Cbz-[ <sup>15</sup> N, 1, 2-<br>13C <sub>2</sub> ] Gly-OH | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 4                       | P3 desproteção<br>depois alquilação<br>redutiva seguida de<br>acetilação |
| 531 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                              | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 5                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |
| 532 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                              | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 5                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |
| 533 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                                | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 5                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |
| 534 | Esquema 1 | Cbz-Gly-OH                                                | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 5                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |
| 535 | Esquema 1 | Alloc-Gly-OH                                              | Fmoc-L-Dab (Boc)-OH                       | Esquema 5                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |

(continuação)

| Cpt | Via até A                                                                                                               | Esquema 1:<br>VN(R <sup>2</sup> ) -Y-CO <sub>2</sub> H | P <sup>2</sup> NH-CH(U) -CO <sub>2</sub> H | Conversão<br>de A ao<br>Produto | Modificação de U                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 536 | Esquema 1                                                                                                               | Alloc-Gly-OH                                           | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 5                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |
| 537 | Esquema 1                                                                                                               | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 5                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |
| 538 | Esquema 1                                                                                                               | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 5                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |
| 539 | Esquema 1                                                                                                               | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 5                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |
| 540 | Esquema 1<br>com troca<br>por D <sub>2</sub> O<br>durante<br>desprote-<br>ção Fmoc e<br>redução<br>NaBD <sub>3</sub> CN | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | P3 desproteção<br>depois alquilação<br>redutiva seguida de<br>acetilação |
| 541 | Esquema 1                                                                                                               | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-D-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |
| 542 | Esquema 2                                                                                                               | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |
| 543 | Esquema 2                                                                                                               | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-D-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |
| 544 | Esquema 2                                                                                                               | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-L-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |
| 545 | Esquema 2                                                                                                               | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-D-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |
| 546 | Esquema 1                                                                                                               | Cbz-Gly-OH                                             | Fmoc-D-Dab (Boc) -OH                       | Esquema 4                       | P3 desproteção<br>depois dialquilação<br>com dibrometo<br>alquilo        |

**EXEMPLO 102****Ensaio de Ligação de Radioligando a MC5R Humano**

As avaliações da ligação do composto a MC5R humano (hMC5R)) pelo deslocamento de um péptido ligando do recetor NDP-MSH marcado com  $^{125}\text{I}$  foram realizadas essencialmente conforme descrito nas folhas de dados produzidas por Perkin Elmer para acompanhar as suas membranas hMC5R congeladas (Perkin Elmer, número de catálogo RBXMC<sub>5</sub>M400UA).

**[ $^{125}\text{I}$ ] NDP-MSH: radiomarcado em casa e purificado por HPLC:**

$\text{Na}^{125}\text{I}$  (0,5 mCi, 17,4 Ci/mg) foi adicionado a 50 mL de fosfato de sódio (50 mM, pH 7,4) num tubo Eppendorf pré-revestido com IODOGEN. Após incubação durante 10 minutos, o tampão fosfato contendo o iodo foi adicionado a NDP-MSH (10  $\mu\text{L}$  a 1 mg/mL) num tubo Eppendorf em separado. Isto foi incubado durante mais 10 minutos. O NDP-MSH iodado foi purificado por HPLC numa coluna Zorbax SB 300 usando solvente A: TFA 0,05% e solvente B: acetonitrilo 90% TFA 0,045%, com um gradiente linear, B 0-67% ao longo de 60 minutos. O  $^{125}\text{I}$  NDP-MSH eluiu aos 52 min após o material de partida não marcado (48 min) e foi contado e armazenado no congelador. Foi usado dentro de 48 horas, como radioativo decai e a decomposição de ligando resultou em ligação específica muito reduzida observada após 72 horas.

**Reagentes:**

Tampão de incubação: HEPES 25 mM-KOH (pH 7,0),  $\text{CaCl}_2$  1,5 mM,  $\text{MgSO}_4$  1 mM, NaCl 0,1 M, 1,10-fenantrolina

1 mM e 1 comprimido inibidor da protease Complete™/100 mL (Roche, número de catálogo 1873580)

Membranas hMC<sub>5</sub> congeladas Perkin Elmer: número de catálogo RBXMC<sub>5</sub>M400UA, 0,4 mL/frasco; 400 microensaios/-frasco, concentração de proteína 0,78 mg/mL

Os frascos de membranas congeladas foram descongelados rapidamente imediatamente antes da utilização, diluídos com tampão de ligação e turbilhonados. As membranas ressuspensas foram mantidas em gelo até serem adicionadas às cavidades da placa.

#### **Protocolo de Ligação para 400 microensaios por frasco:**

Os ensaios foram realizados em placas de polipropileno de 96 poços. As membranas (0,78 µg, 40 µL de uma diluição 1:40 em tampão de incubação) foram adicionadas a [<sup>125</sup>I]NDP-MSH (0,84 nM; 2200 Ci/mmol) e os compostos de teste num volume total de 140 µL. Isto foi incubado durante 1 h a 37 °C. A ligação não específica foi determinada com NDP-MSH 3 mM. As placas foram filtradas utilizando um colhedor de células Tomtec com filtros GF/A (Wallac) (pré-embebidos em polietilenimina 0,6%) e lavadas três vezes com 1,0 mL de tampão de lavagem arrefecido em gelo (o tampão de incubação acima sem 1,10-fenantrolina e comprimido inibidor da protease Complete™). Os filtros foram secos num forno a 37 °C, colocados num saco de amostra e foram adicionados 5 mL de Betaplatescint (Wallac). Os filtros preparados foram contados em cassetes num Microbeta Trilux (Wallac) durante 1 min. A ligação não específica pouco menos de 5%. A análise dos dados foi realizada usando GraphPad Prism 4,

empregando ligação de competição com um modelo de sítio único e um coeficiente de Hill fixo. Foi usada a equação seguinte:

$$Y = \text{Fundo} + (\text{Topo-Fundo}) / 1 / 10^{(X - \log CE_{50})},$$

em que  $X = \log (\text{concentração})$  e  $Y = \text{ligação}$  para ajustar os dados.

### EXEMPLO 103

#### Identificação de Diastereómero Preferido para ligação a MC5R

Os quatro diastereómeros de um conjunto de substituintes foram testados à ligação no ensaio hMC5R como nos Exemplos 102, conforme listado na Tabela 3.

**TABELA 3: ATIVIDADE DE QUATRO DIASTEREÓMEROS**

| Cpt. | estereoquímica | MC5R humano CC <sub>50</sub> (nM) |
|------|----------------|-----------------------------------|
| 102  | (3R, 5S)       | 3500                              |
| 103  | (3R, 5R)       | 500                               |
| 104  | (3S, 5R)       | 1500                              |
| 105  | (3S, 5S)       | 56                                |

Como pode ser visto o isómero 3S,5S é quase dez vezes mais ativo do que o isómero mais ativo seguinte e significativamente mais ativo do que os outros dois isómeros possíveis. Este nível inesperadamente elevado de atividade diferencial e por conseguinte especificidade do diastereoisómero (S,S) foi inesperada e não é previsível a partir de um conhecimento do hMC5R ou seus ligandos previamente conhecidos.

## EXEMPLO 104

## Atividade de Compostos Selecionados: ligação a hMC5R

Os compostos representativos da presente invenção foram testados quanto à ligação no ensaio hMC5R como no Exemplo 102, com os resultados listados na Tabela 4. Os compostos foram testados na forma dos seus sais trifluoroacetato ou hidrocloreto, ou na forma de das suas bases livres.

TABELA 4: PROPRIEDADES DOS COMPOSTOS

x = <10  $\mu$ M; xx = < 1  $\mu$ M, xxx = < 100 nM, xxxx = < 10 nM

| Cpd. | MS (M+1) | t <sub>R</sub> (min) | IC <sub>50</sub> do radioligando de MC5R |
|------|----------|----------------------|------------------------------------------|
| 14   | 556,2    | 5,74                 | xxx                                      |
| 25   | 595,3    | 6,22                 | xxx                                      |
| 31   | 539,3    | 5,92                 | xx                                       |
| 33   | 599,4    | 6,31                 | xxxx                                     |
| 37   | 473,4    | 5,59                 | xxx                                      |
| 38   | 541,3    | 5,78                 | xxx                                      |
| 39   | 541,3    | 5,67                 | xxx                                      |
| 49   | 499,3    | 5,77                 | xx                                       |
| 50   | 613,5    | 5,89                 | x                                        |
| 54   | 425,7    | 5,27                 | xx                                       |
| 60   | 629,4    | 6,27                 | x                                        |
| 62   | 629,3    | 6,22                 | xx                                       |
| 63   | 535,3    | 5,76                 | xx                                       |
| 64   | 603,3    | 6,04                 | xxx                                      |
| 65   | 577,2    | 5,97                 | xxx                                      |
| 67   | 591,3    | 5,94                 | xxxx                                     |
| 71   | 549,3    | 5,93                 | xx                                       |
| 79   | 606,4    | 6,033                | x                                        |
| 81   | 743,4    | 5,489                | xx                                       |
| 83   | 650,3    | 6,524                | xx                                       |
| 85   | 606,2    | 6,008                | x                                        |

(continuação)

| Cpd. | MS (M+1) | t <sub>R</sub> (min) | IC <sub>50</sub> do radioligando de MC5R |
|------|----------|----------------------|------------------------------------------|
| 86   | 743,5    | 5,410                | xx                                       |
| 87   | 650,4    | 6,424                | x                                        |
| 105  | 577,3    | 5,79                 | xxx                                      |
| 106  | 561,4    | 6,05                 | xx                                       |
| 107  | 524,3    | 5,63                 | xx                                       |
| 108  | 603,3    | 6,11                 | xxx                                      |
| 109  | 566,2    | 5,65                 | xx                                       |
| 110  | 591,2    | 5,82                 | xx                                       |
| 111  | 581,3    | 5,95                 | xxx                                      |
| 112  | 578,3    | 5,26                 | xxx                                      |
| 113  | 579,3    | 5,52                 | xx                                       |
| 114  | 578,3    | 5,72                 | xx                                       |
| 115  | 527,3    | 5,41                 | xx                                       |
| 116  | 578,3    | 5,78                 | xx                                       |
| 117  | 509,2    | 5,51                 | xx                                       |
| 118  | 523,3    | 5,56                 | x                                        |
| 119  | 523,2    | 5,51                 | x                                        |
| 120  | 512,3    | 5,10                 | x                                        |
| 121  | 549,4    | 5,96                 | xx                                       |
| 122  | 509,2    | 5,56                 | xx                                       |
| 123  | 523,4    | 5,63                 | x                                        |
| 124  | 509,2    | 5,41                 | x                                        |
| 125  | 523,3    | 5,68                 | x                                        |
| 126  | 549,3    | 5,79                 | xx                                       |
| 127  | 554,2    | 5,87                 | x                                        |
| 128  | 554,2    | 5,87                 | xx                                       |
| 129  | 539,1    | 5,58                 | x                                        |
| 130  | 596,5    | 5,87                 | x                                        |
| 131  | 582,4    | 5,88                 | x                                        |
| 132  | 567,4    | 5,62                 | x                                        |
| 133  | 567,4    | 5,62                 | x                                        |
| 134  | 582,4    | 5,88                 | xx                                       |
| 135  | 583,4    | 5,86                 | xx                                       |
| 136  | 595,4    | 5,31                 | xxx                                      |
| 137  | 595,4    | 5,87                 | xx                                       |
| 138  | 527,2    | 5,33                 | xx                                       |



(continuação)

| Cpd. | MS (M+1) | t <sub>R</sub> (min) | IC <sub>50</sub> do radioligando de MC5R |
|------|----------|----------------------|------------------------------------------|
| 139  | 533,3    | 5,54                 | x                                        |
| 140  | 620,2    | 6,16                 | xxx                                      |
| 141  | 620,2    | 6,21                 | xx                                       |
| 142  | 566,3    | 5,70                 | xxx                                      |
| 143  | 555,2    | 5,55                 | xx                                       |
| 144  | 555,2    | 5,74                 | xxx                                      |
| 145  | 583,4    | 6,21                 | xx                                       |
| 146  | 587,2    | 4,90                 | x                                        |
| 147  | 547,4    | 5,78                 | xx                                       |
| 148  | 571,2    | 5,34                 | xx                                       |
| 149  | 567,1    | 4,48                 | x                                        |
| 150  | 568,1    | 4,87                 | x                                        |
| 151  | 519,5    | 5,23                 | x                                        |
| 152  | 595,4    | 5,92                 | xxx                                      |
| 153  | 553,5    | 5,58                 | xxx                                      |
| 154  | 595,4    | 5,95                 | xx                                       |
| 155  | 609,4    | 5,88                 | xx                                       |
| 156  | 607,5    | 5,96                 | xxx                                      |
| 157  | 609,4    | -                    | x                                        |
| 158  | 607,4    | 5,88                 | xxx                                      |
| 159  | 621,3    | 6,22                 | xxx                                      |
| 160  | 585,6    | 6,00                 | x                                        |
| 161  | 557,4    | 5,50                 | x                                        |
| 162  | 607,5    | 5,94                 | xx                                       |
| 163  | 607,2    | 5,69                 | xx                                       |
| 164  | 585,4    | 5,64                 | xx                                       |
| 165  | 557,3    | 6,06                 | xxx                                      |
| 166  | 559,5    | 5,47                 | xxx                                      |
| 167  | 585,5    | 5,58                 | xx                                       |
| 168  | 569,5    | 5,17                 | xx                                       |
| 169  | 583,6    | 5,70                 | xx                                       |
| 170  | 567,6    | 5,79                 | xxx                                      |
| 171  | 621,4    | 6,01                 | xx                                       |
| 172  | 571,5    | 5,65                 | xxx                                      |
| 173  | 567,5    | 5,50                 | xx                                       |
| 174  | 567,5    | 5,37                 | xx                                       |

(continuação)

| Cpd. | MS (M+1) | t <sub>R</sub> (min) | IC <sub>50</sub> do radioligando de MC5R |
|------|----------|----------------------|------------------------------------------|
| 175  | 625,5    | 5,81                 | xxx                                      |
| 176  | 587,4    | 5,65                 | xxx                                      |
| 177  | 584,5    | 4,84                 | xx                                       |
| 178  | 593,4    | 5,60                 | xx                                       |
| 179  | 583,6    | 5,41                 | xx                                       |
| 180  | 655,2    | 5,97                 | xxx                                      |
| 181  | 501,4    | 5,20                 | xx                                       |
| 182  | 570,2    | 5,64                 | x                                        |
| 183  | 570,2    | 5,66                 | xx                                       |
| 184  | 583,5    | 5,43                 | xxx                                      |
| 185  | 607,3    | 5,28                 | xxx                                      |
| 186  | 583,4    | 5,37                 | xxx                                      |
| 187  | 595,6    | 5,64                 | xxx                                      |
| 188  | 587,4    | 5,78                 | xx                                       |
| 189  | 569,5    | 5,23                 | xx                                       |
| 190  | 567,7    | 5,92                 | xxx                                      |
| 191  | 621,4    | 6,19                 | xx                                       |
| 192  | 569,6    | 5,23                 | xx                                       |
| 193  | 571,5    | 5,69                 | xxx                                      |
| 194  | 567,5    | 5,98                 | xxx                                      |
| 195  | 571,5    | 6,00                 | xx                                       |
| 196  | 561,3    | 5,84                 | xx                                       |
| 197  | 575,4    | 5,98                 | xx                                       |
| 198  | 571,1    | 5,69                 | xxx                                      |
| 199  | 621,3    | 6,19                 | xxx                                      |
| 200  | 591,2    | 6,02                 | xx                                       |
| 201  | 493,3    | 5,41                 | xx                                       |
| 202  | 545,2    | 5,91                 | xx                                       |
| 203  | 591,3    | 5,88                 | xxx                                      |
| 204  | 591,3    | 5,90                 | xx                                       |
| 205  | 479,4    | 5,09                 | xx                                       |
| 206  | 609,4    | 6,13                 | xx                                       |
| 207  | 589,3    | 5,69                 | xxx                                      |
| 208  | 605,3    | 5,85                 | xxx                                      |
| 209  | 631,4    | 6,09                 | xxxx                                     |
| 210  | 597,4    | 5,89                 | xxx                                      |

(continuação)

| Cpd. | MS (M+1) | t <sub>R</sub> (min) | IC <sub>50</sub> do radioligando de MC5R |
|------|----------|----------------------|------------------------------------------|
| 211  | 615,3    | 6,20                 | xxx                                      |
| 212  | 511,3    | 5,63                 | xx                                       |
| 213  | 545,4    | 5,92                 | xxx                                      |
| 214  | 637,6    | 6,15                 | xx                                       |
| 215  | 605,5    | 5,94                 | xxx                                      |
| 216  | 553,3    | 5,88                 | xxx                                      |
| 217  | 592,4    | 4,99                 | x                                        |
| 218  | 525,3    | 5,79                 | xxx                                      |
| 219  | 529,5    | 5,59                 | xxx                                      |
| 220  | 553,5    | 5,87                 | xxx                                      |
| 221  | 507,2    | 5,64                 | x                                        |
| 222  | 513,5    | 5,68                 | xx                                       |
| 223  | 553,3    | 5,89                 | xxx                                      |
| 224  | 549,7    | 5,87                 | xx                                       |
| 225  | 617,4    | 6,21                 | xxx                                      |
| 226  | 523,3    | 5,49                 | x                                        |
| 227  | 575,5    | 5,72                 | x                                        |
| 228  | 611,2    | 6,20                 | xxxx                                     |
| 229  | 591,4    | 6,03                 | xxx                                      |
| 230  | 547,5    | 5,70                 | xxx                                      |
| 231  | 536,5    | 5,47                 | xx                                       |
| 232  | 561,7    | 6,11                 | xx                                       |
| 233  | 533,5    | 5,53                 | xx                                       |
| 234  | 585,5    | 6,23                 | xxx                                      |
| 235  | 550,5    | 5,81                 | xxx                                      |
| 236  | 568,5    | 5,45                 | x                                        |
| 237  | 586,5    | 6,18                 | xxx                                      |
| 238  | 542,5    | 5,57                 | xx                                       |
| 239  | 568,4    | 5,91                 | xx                                       |
| 240  | 579,7    | 5,60                 | xx                                       |
| 241  | 565,5    | 5,42                 | x                                        |
| 242  | 506,4    | 5,73                 | xx                                       |
| 243  | 519,3    | 5,78                 | xx                                       |
| 244  | 637,5    | 5,84                 | x                                        |
| 245  | 624,3    | 6,28                 | xxx                                      |
| 246  | 603,2    | 6,14                 | xxx                                      |

(continuação)

| Cpd. | MS (M+1) | t <sub>R</sub> (min) | IC <sub>50</sub> do radioligando de MC5R |
|------|----------|----------------------|------------------------------------------|
| 247  | 589,4    | 6,04                 | xxx                                      |
| 248  | 543,3    | 6,30                 | xxx                                      |
| 249  | 487,2    | 5,13                 | x                                        |
| 250  | 613,5    | 6,06                 | xxx                                      |
| 251  | 537,4    | 5,66                 | x                                        |
| 252  | 531,6    | 5,65                 | xx                                       |
| 253  | 551,5    | 5,47                 | xx                                       |
| 254  | 543,5    | 5,77                 | x                                        |
| 255  | 543,5    | 5,66                 | xx                                       |
| 256  | 581,5    | 5,10                 | xx                                       |
| 257  | 591,4    | 5,94                 | xxx                                      |
| 258  | 599,4    | 5,99                 | xxx                                      |
| 259  | 613,5    | 6,08                 | xxx                                      |
| 260  | 521,4    | 5,85                 | xx                                       |
| 261  | 589,3    | 5,81                 | xxx                                      |
| 262  | 575,5    | 5,79                 | xxx                                      |
| 263  | 537,2    | 5,61                 | x                                        |
| 264  | 551,4    | 5,70                 | x                                        |
| 265  | 558,4    | 4,86                 | x                                        |
| 266  | 579,6    | 5,73                 | xxx                                      |
| 267  | 581,4    | 5,84                 | xxx                                      |
| 268  | 621,2    | 6,07                 | xxx                                      |
| 269  | 598,6    | 5,27                 | xx                                       |
| 270  | 626,7    | 5,64                 | x                                        |
| 271  | 507,3    | 6,35                 | xx                                       |
| 272  | 517,4    | 6,51                 | xxx                                      |
| 273  | 515,3    | 5,18                 | xxx                                      |
| 274  | 511,4    | 5,81                 | xxx                                      |
| 275  | 575,3    | 6,71                 | xxx                                      |
| 276  | 585,4    | 6,83                 | xxxx                                     |
| 277  | 539,3    | 5,87                 | xx                                       |
| 278  | 499,5    | 5,62                 | xx                                       |
| 279  | 497,6    | 5,58                 | xx                                       |
| 280  | 531,4    | 5,89                 | xxx                                      |
| 281  | 607,3    | 6,29                 | xxxx                                     |
| 282  | 567,3    | 5,99                 | xxx                                      |

(continuação)

| Cpd. | MS (M+1) | t <sub>R</sub> (min) | IC <sub>50</sub> do radioligando de MC5R |
|------|----------|----------------------|------------------------------------------|
| 283  | 565,4    | 5,93                 | xxx                                      |
| 284  | 583,5    | 6,02                 | xxxx                                     |
| 285  | 579,6    | 6,18                 | xxx                                      |
| 286  | 515,3    | 5,58                 | xx                                       |
| 287  | 620,5    | 5,44                 | xx                                       |
| 288  | 620,5    | 5,38                 | x                                        |
| 289  | 531,5    | 5,22                 | xx                                       |
| 290  | 559,5    | 5,74                 | xx                                       |
| 291  | 607,4    | 6,06                 | xx                                       |
| 292  | 557,4    | 5,61                 | xx                                       |
| 293  | 567,3    | 6,52                 | xx                                       |
| 294  | 635,5    | 7,34                 | xx                                       |
| 295  | 593,5    | 6,02                 | xxx                                      |
| 296  | 573,4    | 5,47                 | xx                                       |
| 297  | 481,4    | 5,47                 | xx                                       |
| 298  | 521,5    | 6,10                 | xxx                                      |
| 299  | 641,4    | 7,38                 | xx                                       |
| 300  | 655,3    | 7,59                 | xx                                       |
| 301  | 485,3    | 5,17                 | x                                        |
| 302  | 553,3    | 5,82                 | xx                                       |
| 303  | 535,3    | 5,72                 | xx                                       |
| 304  | 553,5    | 5,39                 | x                                        |
| 305  | 621,2    | 6,06                 | xx                                       |
| 306  | 603,4    | 5,94                 | xx                                       |
| 307  | 572,3    | 4,91                 | x                                        |
| 308  | 519,2    | 5,93                 | xx                                       |
| 309  | 511,2    | 5,94                 | xxx                                      |
| 310  | 540,3    | 5,61                 | xx                                       |
| 311  | 523,2    | 5,37                 | xx                                       |
| 312  | 498,4    | 5,49                 | xx                                       |
| 313  | 481,5    | 5,27                 | x                                        |
| 314  | 514,3    | 5,52                 | x                                        |
| 315  | 514,2    | 5,42                 | x                                        |
| 316  | 505,4    | 5,27                 | x                                        |
| 317  | 480,3    | 5,33                 | x                                        |
| 318  | 514,4    | 5,65                 | x                                        |

(continuação)

| Cpd. | MS (M+1) | t <sub>R</sub> (min) | IC <sub>50</sub> do radioligando de MC5R |
|------|----------|----------------------|------------------------------------------|
| 319  | 514,4    | 5,62                 | xx                                       |
| 320  | 514,3    | 5,63                 | x                                        |
| 321  | 477,3    | 5,35                 | x                                        |
| 322  | 531,5    | 5,65                 | x                                        |
| 323  | 480,4    | 5,38                 | x                                        |
| 324  | 487,2    | 5,55                 | xx                                       |
| 325  | 527,3    | 5,96                 | xx                                       |
| 326  | 587,2    | 6,33                 | xxx                                      |
| 327  | 567,3    | 6,12                 | xxx                                      |
| 328  | 577,2    | 6,31                 | xxxx                                     |
| 329  | 443,2    | 5,43                 | xx                                       |
| 330  | 435,3    | 5,46                 | xx                                       |
| 331  | 503,1    | 5,58                 | xx                                       |
| 332  | 511,4    | 5,73                 | xxx                                      |
| 333  | 493,7    | 5,71                 | xxx                                      |
| 334  | 427,3    | 5,04                 | x                                        |
| 335  | 423,4    | 5,28                 | x                                        |
| 336  | 427,3    | 5,13                 | x                                        |
| 337  | 423,3    | 5,32                 | x                                        |
| 338  | 489,4    | 6,42                 | xx                                       |
| 339  | 589,4    | 5,92                 | xx                                       |
| 340  | 581,3    | 6,03                 | x                                        |
| 341  | 480,4    | 5,33                 | x                                        |
| 342  | 555,4    | 5,81                 | xxx                                      |
| 343  | 612,6    | 5,49                 | x                                        |
| 344  | 620,5    | -                    | x                                        |
| 345  | 595,4    | 6,12                 | xx                                       |
| 346  | 637,2    | 6,30                 | x                                        |
| 347  | 505,1    | 6,46                 | xx                                       |
| 348  | 485,2    | 6,26                 | xx                                       |
| 349  | 491,2    | 5,69                 | xx                                       |
| 350  | 573,1    | 6,07                 | xx                                       |
| 351  | 565,2    | 6,88                 | xxx                                      |
| 352  | 491,2    | 5,69                 | xx                                       |
| 353  | 483,4    | 5,77                 | xxx                                      |
| 354  | 559,1    | 6,12                 | xx                                       |

(continuação)

| Cpd. | MS (M+1) | t <sub>R</sub> (min) | IC <sub>50</sub> do radioligando de MC5R |
|------|----------|----------------------|------------------------------------------|
| 355  | 539,2    | 5,84                 | xx                                       |
| 356  | 473,3    | 5,29                 | xx                                       |
| 357  | 473,2    | 5,21                 | x                                        |
| 358  | 549,4    | 6,03                 | xx                                       |
| 359  | 621,4    | 6,13                 | xxx                                      |
| 360  | 493,3    | 5,32                 | xx                                       |
| 361  | 587,2    | 6,17                 | xxx                                      |
| 362  | 577,4    | 6,04                 | xxx                                      |
| 363  | 559,3    | 6,01                 | xxx                                      |
| 364  | 551,3    | 5,99                 | xxx                                      |
| 365  | 551,4    | 6,04                 | xxxx                                     |
| 366  | 555,3    | 6,19                 | xxx                                      |
| 367  | 575,4    | 6,11                 | xxx                                      |
| 368  | 589,3    | 6,06                 | xxx                                      |
| 369  | 443,6    | 5,36                 | xx                                       |
| 370  | 459,9    | 5,66                 | xx                                       |
| 371  | 503,2    | 5,74                 | xx                                       |
| 372  | 511,4    | 5,65                 | xxx                                      |
| 373  | 527,3    | 5,95                 | xxx                                      |
| 374  | 573,2    | 6,07                 | xxx                                      |
| 375  | 483,3    | 5,97                 | xx                                       |
| 376  | 465,4    | 5,81                 | xx                                       |
| 377  | 475,3    | 5,98                 | xx                                       |
| 378  | 623,2    | 6,41                 | xxxx                                     |
| 379  | 607,4    | 6,17                 | xxxx                                     |
| 380  | 585,4    | 6,12                 | xxx                                      |
| 381  | 573,2    | 6,12                 | xxx                                      |
| 382  | 563,4    | 5,95                 | xx                                       |
| 383  | 581,3    | 6,12                 | xx                                       |
| 384  | 479,1    | 5,68                 | x                                        |
| 385  | 487,4    | 5,45                 | xx                                       |
| 386  | 551,5    | 6,42                 | xxx                                      |
| 387  | 525,3    | 6,31                 | xx                                       |
| 388  | 487,3    | 5,69                 | x                                        |
| 389  | 473,4    | 5,51                 | xx                                       |
| 390  | 487,4    | 5,40                 | x                                        |

(continuação)

| Cpd. | MS (M+1) | t <sub>R</sub> (min) | IC <sub>50</sub> do radioligando de MC5R |
|------|----------|----------------------|------------------------------------------|
| 391  | 601,3    | 6,08                 | xxx                                      |
| 392  | 533,3    | 5,82                 | x                                        |
| 393  | 622,3    | 6,90                 | x                                        |
| 394  | 555,4    | 6,00                 | xx                                       |
| 395  | 555,4    | 6,10                 | xxx                                      |
| 396  | 607,5    | 6,60                 | xxx                                      |
| 397  | 539,4    | 6,32                 | xx                                       |
| 398  | 593,5    | 6,26                 | xxx                                      |
| 399  | 525,3    | 6,03                 | xx                                       |
| 400  | 601,3    | 6,09                 | xxx                                      |
| 401  | 533,2    | 5,81                 | xx                                       |
| 402  | 627,4    | 7,20                 | x                                        |
| 403  | 601,3    | 6,10                 | xxx                                      |
| 404  | 609,4    | 7,64                 | xx                                       |
| 405  | 613,4    | 6,31                 | xxx                                      |
| 406  | 575,3    | 6,26                 | xxxx                                     |
| 407  | 537,4    | 5,98                 | xxx                                      |
| 408  | 525,1    | 5,96                 | xxx                                      |
| 409  | 561,4    | 6,26                 | xxxx                                     |
| 410  | 559,1    | 6,11                 | xxx                                      |
| 411  | 545,1    | 6,01                 | xxx                                      |
| 412  | 569,3    | 5,92                 | xx                                       |
| 413  | 645,3    | 6,28                 | xxxx                                     |
| 414  | 640,2    | 6,7                  | xxx                                      |
| 415  | 561,4    | 6,88                 | xxx                                      |
| 416  | 545,1    | 6,68                 | xx                                       |
| 417  | 589,4    | 6,24                 | xxx                                      |
| 418  | 573,1    | 5,95                 | xxx                                      |
| 419  | 559,1    | 5,90                 | xx                                       |
| 420  | 627,4    | 6,56                 | xx                                       |
| 421  | 493,2    | 5,68                 | x                                        |
| 422  | 493,2    | 5,71                 | x                                        |
| 423  | 561,4    | 5,93                 | x                                        |
| 424  | 561,4    | 6,09                 | xx                                       |
| 425  | 581,3    | 6,93                 | xx                                       |
| 426  | 547,3    | 6,00                 | xxx                                      |



(continuação)

| Cpd. | MS (M+1) | t <sub>R</sub> (min) | IC <sub>50</sub> do radioligando de MC5R |
|------|----------|----------------------|------------------------------------------|
| 427  | 561,2    | 5,92                 | xxx                                      |
| 428  | 567,2    | 6,94                 | xx                                       |
| 429  | 581,2    | 6,45                 | xxx                                      |
| 430  | 547,2    | 6,12                 | xxx                                      |
| 431  | 574,3    | 5,67                 | xxx                                      |
| 432  | 555,3    | 6,15                 | xxx                                      |
| 433  | 555,3    | 6,25                 | xxx                                      |
| 434  | 607,2    | 6,20                 | xxx                                      |
| 435  | 539,2    | 5,90                 | x                                        |
| 436  | 607,3    | 6,11                 | xx                                       |
| 437  | 539,1    | 5,94                 | x                                        |
| 438  | 577,1    | 6,37                 | xxxx                                     |
| 439  | 561,1    | 6,17                 | xxx                                      |
| 440  | 549,2    | 6,28                 | xxxx                                     |
| 441  | 507,2    | 6,00                 | xxx                                      |
| 442  | 595,2    | 6,50                 | xxxx                                     |
| 443  | 560,3    | 5,64                 | xxx                                      |
| 444  | 575,2    | 6,62                 | xxx                                      |
| 445  | 575,2    | 6,27                 | xxxx                                     |
| 446  | 573,2    | 6,28                 | xxxx                                     |
| 447  | 547,2    | 5,96                 | xxx                                      |
| 448  | 617,2    | 6,52                 | xxx                                      |
| 449  | 587,4    | 6,55                 | xxx                                      |
| 450  | 575,2    | 5,82                 | xxx                                      |
| 451  | 603,4    | 5,98                 | xxx                                      |
| 452  | 573,1    | 6,32                 | xxx                                      |
| 453  | 573,1    | 6,18                 | xxxx                                     |
| 454  | 561,2    | 6,21                 | xxx                                      |
| 455  | 575,2    | 6,06                 | xxx                                      |
| 456  | 593,4    | 6,01                 | xxx                                      |
| 457  | 549,2    | 5,87                 | xxx                                      |
| 458  | 563,3    | 6,05                 | xxx                                      |
| 459  | 457,2    | 5,64                 | x                                        |
| 460  | 457,2    | 5,78                 | x                                        |
| 461  | 525,2    | 6,05                 | xxx                                      |
| 462  | 525,3    | 6,13                 | xxx                                      |

(continuação)

| Cpd. | MS (M+1) | t <sub>R</sub> (min) | IC <sub>50</sub> do radioligando de MC5R |
|------|----------|----------------------|------------------------------------------|
| 463  | 535,2    | 6,33                 | xx                                       |
| 464  | 491,3    | 5,63                 | xx                                       |
| 465  | 533,2    | 5,94                 | xxx                                      |
| 466  | 533,1    | 6,44                 | xxx                                      |
| 467  | 603,3    | 6,44                 | xxx                                      |
| 468  | 603,2    | 7,15                 | xxx                                      |
| 469  | 473,1    | 5,99                 | xx                                       |
| 470  | 473,2    | 6,09                 | xx                                       |
| 471  | 541,2    | 6,34                 | xxx                                      |
| 472  | 541,1    | 6,43                 | xxx                                      |
| 473  | 633,4    | 5,66                 | xx                                       |
| 474  | 591,1    | 6,36                 | xxxx                                     |
| 475  | 455,2    | 5,16                 | x                                        |
| 476  | 523,3    | 6,09                 | xx                                       |
| 477  | 471,1    | 5,53                 | xxxx                                     |
| 478  | 539,3    | 6,11                 | xxx                                      |
| 479  | 539,2    | 6,19                 | xxxx                                     |
| 480  | 519,3    | 5,72                 | xx                                       |
| 481  | 496,3    | 4,91                 | xxx                                      |
| 482  | 494,4    | 4,65                 | xx                                       |
| 483  | 595,3    | 6,30                 | xxx                                      |
| 484  | 595,3    | 6,39                 | xx                                       |
| 485  | 545,2    | 5,91                 | xxx                                      |
| 486  | 523,0    | 5,88                 | xx                                       |
| 487  | 471,1    | 5,79                 | xx                                       |
| 488  | 539,3    | 6,14                 | xxx                                      |
| 489  | 573,1    | 6,50                 | x                                        |
| 490  | 564,5    | 6,60                 | xx                                       |
| 491  | 587,2    | 6,61                 | xx                                       |
| 492  | 601,3    | 7,03                 | x                                        |
| 493  | 589,3    | 6,59                 | xxx                                      |
| 494  | 592,3    | 7,08                 | xx                                       |
| 495  | 567,3    | 6,34                 | xxx                                      |
| 496  | 574,2    | 6,14                 | xxx                                      |
| 497  | 601,3    | 6,69                 | xxx                                      |
| 498  | 591,3    | 7,24                 | xx                                       |

(continuação)

| Cpd. | MS (M+1) | t <sub>R</sub> (min) | IC <sub>50</sub> do radioligando de MC5R |
|------|----------|----------------------|------------------------------------------|
| 499  | 535,3    | 6,94                 | xxx                                      |
| 500  | 535,3    | 6,37                 | xxx                                      |
| 510  | 573,1    | 6,13                 | xx                                       |
| 502  | 519,2    | 5,98                 | xx                                       |
| 503  | 587,1    | 6,34                 | xx                                       |
| 504  | 597,1    | 6,61                 | x                                        |
| 505  | 673,0    | 7,50                 | x                                        |
| 506  | 618,4    | -                    | x                                        |
| 507  | 533,1    | 6,20                 | xxx                                      |
| 508  | 603,1    | 6,57                 | xxx                                      |
| 509  | 513,3    | 6,00                 | xxx                                      |
| 510  | 581,2    | 6,22                 | xxx                                      |
| 511  | 581,0    | 6,33                 | xxxx                                     |
| 512  | 473,3    | 6,03                 | xx                                       |
| 513  | 541,1    | 6,36                 | xxx                                      |
| 514  | 625,4    | 6,57                 | xxx                                      |
| 515  | 577,2    | 6,30                 | xxx                                      |
| 516  | 603,1    | 6,45                 | xxx                                      |
| 517  | 589,1    | 6,23                 | xxx                                      |
| 518  | 554,3    | 6,02                 | xx                                       |
| 519  | 587,1    | 6,50                 | x                                        |
| 520  | 457,0    | 5,73                 | x                                        |
| 521  | 525,2    | 6,20                 | xxx                                      |
| 522  | 637,0    | 6,75                 | xxx                                      |
| 523  | 613,3    | 7,03                 | xxx                                      |
| 524  | 607,2    | -                    | xx                                       |
| 525  | 589,5    | 6,19                 | xxx                                      |
| 526  | 574,8    | 6,27                 | xxxx                                     |
| 527  | 618,9    | 6,74                 | xxx                                      |
| 528  | 587,7    | 6,19                 | xxxx                                     |
| 529  | 596,9    | 6,20                 | xxx                                      |
| 530  | 578,0    | 6,38                 | xxxx                                     |
| 531  | 597,0    | 6,42                 | xxx                                      |
| 532  | 626,9    | 6,70                 | xxxx                                     |
| 533  | 591,9    | 6,61                 | xxxx                                     |
| 534  | 559,0    | 6,03                 | xxxx                                     |

(continuação)

| Cpd. | MS (M+1) | t <sub>R</sub> (min) | IC <sub>50</sub> do radioligando de MC5R |
|------|----------|----------------------|------------------------------------------|
| 535  | 612,8    | 7,04                 | xx                                       |
| 536  | 644,9    | 6,79                 | xxx                                      |
| 537  | 570,9    | 6,04                 | xxx                                      |
| 538  | 570,8    | 6,21                 | xxx                                      |
| 539  | 618,8    | 6,61                 | xxxx                                     |
| 540  | 579,9    | 6,39                 | xxxx                                     |

**EXEMPLO 105****Ensaio de Ligação de Radioligando a MC5R Usando Recetores  
MC<sub>5</sub> de Outras Espécies**

Ensaaios de ligação de radioligando e cAMP foram também conduzidos usando membranas e células que expressam MC5R clonado de outras espécies (membranas MC5R de ratinho foram obtidas em Euroscreen; recetores MC<sub>5</sub> canino, de macaco rhesus, macaco cino e porquinho da índia foram clonados e expressos a partir de bibliotecas de cDNA e transitoriamente transfetados conforme descrito nos Exemplos 107 e 109. Membranas de plasma das células foram testadas no ensaio de radioligando como no Exemplo 102.

**EXEMPLO 106****Atividade de Compostos Seleccionados: MC5R de outras  
espécies**

Compostos representativos da presente invenção foram testados à ligação ao MC5R de outras espécies, conforme descrito no Exemplo 105. Os resultados são listados na Tabela 5.

**TABELA 5: LIGAÇÃO DE COMPOSTOS SELECIONADOS A MC5R DE ESPÉCIES DIFERENTES**

| Cpt. | MC5R humano<br>(membrana)<br>CI <sub>50</sub> (nM) | MC5R humano<br>(células<br>completas)<br>CI <sub>50</sub> (nM) | MC5R de rato<br>(membrana)<br>CI <sub>50</sub> (nM) | MC5R canino<br>(células<br>completas)<br>CI <sub>50</sub> (nM) | MC5R de<br>macaco rhesus<br>(membranas)<br>CI <sub>50</sub> (nM) | MC5R de macaco<br>rhesus (células<br>completas)<br>CI <sub>50</sub> (nM) |
|------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 105  | 57                                                 | 219                                                            | 4000                                                | 6400                                                           | 6027                                                             | 3000                                                                     |
| 64   | 30                                                 | 127                                                            | —                                                   | 13000                                                          | 7307                                                             | >5000                                                                    |

Estes resultados mostram a seletividade dos compostos da invenção por MC5R humano em comparação com MC5R noutras espécies. Ainda que exista atividade noutras espécies é significativamente reduzida em comparação com o MC5R humano, o que não seria espectável dada a alta homologia do recetor entre espécies.

#### EXEMPLO 107

##### Ensaio de Ligação de Radioligando MC1R, MC3R e MC4R Humano

Os ensaios de ligação de radioligando foram realizados usando membranas hMC1R, hMC3R e hMC4R e [<sup>125</sup>I]NDP-MSH comerciais ou preparadas na casa, como para o procedimento de hMC5R no Exemplo 102.

As membranas de plasma da casa foram preparadas a partir de células de mamífero transfetadas (preparadas como no Exemplo 109, usando DNA de plasmídeo contendo o gene de MC1R, MC3R ou MC4R ou outro gene de interesse num vetor plasmídeo com uma origem de replicação de mamífero):

As células aderentes foram lavadas com solução salina tamponada de Hank (HBSS) quente. 1 mL de HBSS fria foi adicionada a cada frasco e as células foram separadas por raspagem com um raspador de borracha. As células raspadas foram adicionadas a um tubo de 50 mL sobre gelo. As placas foram em seguida lavadas duas vezes com 5 mL de HBSS fria e isto foi também adicionado ao tubo. As células foram centrifugadas a 1000xg durante 5 min numa centrífuga de topo de bancada e o sobrenadante foi decantado. O pélete de células restante foi ressuspensão em sacarose 0,25 M. A suspensão celular foi centrifugada outra vez conforme previamente e o pélete ressuspensão em 5 mL de sacarose 0,25 M contendo inibidores de protease. As células foram homogeneizadas por um pulso de 10 segundos com um dispersor Ika seguido por 30 segundos sobre gelo. A homogeneização e a incubação em gelo foi repetida três vezes. A mistura foi em seguida centrifugada a 1260xg durante 5 min. O sobrenadante foi decantado num outro tubo de centrífuga, ao qual um tampão contendo Tris 50 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 12,5 mM, EGTA 5 mM e inibidores de protease foi adicionado para fazer o volume até 30 mL. Isto foi centrifugado a 30 000xg durante 90 min a 4 °C. O pélete resultante foi ressuspensão em 1 mL do tampão acima contendo também glicerol 10%. As membranas foram divididas em alíquotas em criofrascos e foram fragmentadas por congelação num banho de gelo seco/etanol antes de serem guardadas a -80 °C até requerido para utilização.

**EXEMPLO 108****Seletividade do Subtipo de Recetor de Melanocortina de  
Compostos Seleccionados: ligação a hMCR**

Os compostos representativos da presente invenção foram testados à ligação nos ensaios de hMC1R, hMC3R, hMC4R e hMC5R, como nos Exemplos 103 e 108, conforme listado na Tabela 6.

**TABELA 6: SELETIVIDADE DA LIGAÇÃO DE hMCR DE COMPOSTOS SELECIONADOS**

| Cpt        | MC5R humano<br>CI <sub>50</sub> (nM) | MC1R humano<br>CI <sub>50</sub> (nM) | MC3R humano<br>CI <sub>50</sub> (nM) | MC4R humano<br>CI <sub>50</sub> (nM) |
|------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>105</b> | 57                                   | 6660                                 | 1750                                 | 3280                                 |
| <b>64</b>  | 31                                   | 9220                                 | 2240                                 | 3490                                 |
| <b>33</b>  | 9                                    | 2850                                 | 1500                                 | 6060                                 |
| <b>331</b> | 150                                  | 20000                                | 1830                                 | 20000                                |

Estes resultados demonstram a seletividade dos compostos da invenção para o MC5R humano, em comparação com outros subtipos de recetores da família do recetor de melanocortina humano.

**EXEMPLO 109****A inibição ou estimulação do sinal de cAMP em células que  
expressam MC5R humano****Transfecção transiente de linhas celulares de  
mamíferos:**

A linha celular de mamíferos, células de rim embrionário humano (HEK 293), foi mantida em Meio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) com 5% de soro bovino fetal

(BSA), L-glutamina, glucose elevada e antibióticos/antimicóticos. No dia antes da transfeção, as células foram passadas utilizando tripsina/EDTA e semeadas em frascos de 75 cm<sup>2</sup> de modo que elas estariam aproximadamente 90% confluentes no dia seguinte. No dia seguinte, o meio celular foi substituído com novo antibiótico/DMEM contendo antimicótico. Aproximadamente 100 µL do lípido de transfeção Turbofectin 8.0 (Origene Technologies, MD, EUA) foram diluídos em 1,0 mL de soro e antibiótico/OptiMEM livre de antimicótico num tubo de 15 mL estéril e incubado durante 5 min à temperatura ambiente. Após a incubação, aproximadamente 10-20 µg de DNA do plasmídeo expressando o gene de interesse (por exemplo: pCMV6-XL4: recetor de melanocortina 5 de *Homo sapiens* (Origene Technologies, MD, EUA)) foi diluído na mistura de transfeção e incubou-se durante mais 30 minutos à temperatura ambiente. A solução de DNA/lípido foi em seguida adicionada gota a gota ao meio que cobre as células enquanto se balança o frasco suavemente. 24 horas após a transfeção, as células foram passadas e semeadas diretamente em dois frascos de 75 cm<sup>2</sup> e deixadas a recuperar. 48 horas após a transfeção, as células foram colhidas para utilização em ensaios com solução de dissociação celular.

#### **Ensaio de estimulação de Adenosina Monofosfato Cíclico [cAMP]**

Células HEK 293 que expressam transitoriamente o MC5R humano foram suspensas em tampão de estimulação



(solução salina tamponada de Hank (HBSS), BSA 0,1%, inibidores de protease e 3-isobutil-1-metilxantina 0,5 mM) a  $4 \times 10^6$  células/mL. 5  $\mu$ L de células, mais os compostos/-péptidos conforme descritos abaixo, foram adicionados aos poços de uma placa de 384 poços, o mais rapidamente possível após a ressuspensão.

Para detetar a atividade antagonista, os compostos de teste em concentrações variadas foram diluídos em tampão de estimulação em concentrado quatro vezes e 2,5  $\mu$ L foram adicionados às cavidades contendo células. 2,5  $\mu$ L de uma concentração requerida quatro vezes de NDP-MSH ou alfa-MSH foi adicionado a todos os poços que contêm os compostos. Os poços de controlo negativo continham NDP-MSH duas vezes concentrado ou alfa-MSH sozinho sem composto.

Para detetar a atividade agonista, os compostos de teste em concentrações variadas foram diluídos em tampão de estimulação em concentrado de duas vezes e 5  $\mu$ L foram adicionados aos poços contendo células. As cavidades de controlo positivo continham NDP-MSH ou alfa-MSH sozinho (sem composto) em concentrado duas vezes.

Os poços de controlo de nível basal (de cAMP) continham tampão estimulação apenas (sem agonista ou compostos). As concentrações conhecidas de cAMP (padrões) em tampão de estimulação foram incluídas na placa, mas nenhuma células foram adicionadas a esses poços. A placa

foi em seguida incubada durante 30 min a 37 °C com agitação suave. Após a incubação, 10 µL de tampão de lise (Tween 20 10%, HEPES 1 M, BSA 0,1%, inibidores de protease, ddH<sub>2</sub>O) foram adicionados a todos os poços a serem medidos. A detecção de cAMP foi em seguida conseguida utilizando o kit de cAMP Alphascreen (Perkin Elmer, EUA), descrito resumidamente como se segue. Uma diluição de 10 µL de pérolas de aceitador/mL de tampão de lise foi preparada em condições de pouca luz. 5 µL de pérolas de aceitador diluídas foram adicionados a cada poço a ser medido, em seguida a placa foi incubada durante 30 min à temperatura ambiente, no escuro, com agitação suave. Em condições de baixa luminosidade, as pérolas de dador foram diluídas em 10 µL/mL de tampão de lise, a que foi adicionado 0,75 µL biotinilado AMPc/mL de tampão de lise. Esta mistura foi deixada a incubar durante 30 min à temperatura ambiente (no escuro) antes de prosseguir o ensaio. Após a incubação, 5 µL/mL de mistura de pérolas de cAMP biotinilada/dador foram adicionados por poço em condições de baixa luminosidade e a placa foi incubada no escuro, à temperatura ambiente, durante mais uma hora. As placas foram lidas num leitor de placas Envision (Perkin Elmer) após 1 h e ~16 h de incubação. A concentração de cAMP nas células foi determinada pela utilização de uma "curva padrão" gerada a partir da saída de concentrações conhecidas de AMPc, conforme descrito abaixo.

Cada placa de ensaio continha uma "curva padrão" de concentrações de cAMP conhecidas, em diluições de 10

vezes. Esta é uma parte essencial do ensaio na medida em que existe uma elevada variabilidade interplacas. As placas foram lidas num leitor de placa multietiquetado Envision equipado com tecnologia Alphascreen e os dados em bruto foram importados no software GraphPad Prism 4 (GraphPad, EUA) para análise. A curva foi ajustada para as concentrações conhecidas utilizando regressão não-linear, utilizando especificamente uma equação de resposta à dose sigmoidal ( $Y = \text{Fundo} + (\text{Fundo} + (\text{Topo-Fundo}) / (1 + 10^{\log \text{CE}_{50} - X}))$ ), Onde a equação mostra a resposta como uma função do logaritmo da concentração. X representa o logaritmo da concentração de péptido/composto e Y é a resposta. Também considerado nesta equação estão: patamar de fundo, patamar de topo da curva e  $\text{CE}_{50}$  (concentração eficaz, 50%).

#### EXEMPLO 110

##### Atividade de Compostos Seleccionados: hMC5R

Os compostos representativos da presente invenção foram testados ao agonismo ou antagonismo de hMC5R, como no Exemplo 109, e os resultados são listados na Tabela 7.

**TABELA 7: AGONISMO E ANTAGONISMO DE hMC<sub>5</sub> POR COMPOSTOS SELECIONADOS**

| Cpt | CE <sub>50</sub> de MC5R humano (cAMP, agonismo) (nM) | CI <sub>50</sub> de MC5R humano (cAMP, antagonismo de alfa-MSH 10 <sup>-6</sup> M) (nM) |
|-----|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 105 | > 10000                                               | 400                                                                                     |
| 64  | > 10000                                               | 70                                                                                      |
| 33  | > 10000                                               | 190                                                                                     |
| 331 | > 10000                                               | 94                                                                                      |

### Referências

Andersen, G.N.; Hägglund, M.; Nagaeva, O.; Frängsmyr, L.; Petrovska, R.; Mincheva-Nilsson, L.; Wikberg, J.E.S. *Scand. J. Immunol.* **2005**, *61*, 279-284 "Quantitative measurement of the levels of melanocortin receptor subtype 1, 2, 3 and 5 and pro-opio-melanocortin peptide gene expression in subsets of human peripheral blood leukocytes"

Barrett, P.; MacDonald, A.; Helliwell, R.; Davidson, G.; Morgan, P. *J. Molec. Endocrin.* **1994**, *12*, 203-213 "Cloning and expression of a new member of the melanocyte-stimulating hormone receptor family"

Bataille, V.; Snieder, H.; MacGregor, A.J.; Sasieni, P.; Spector, T.D. *J. Invest. Dermatol.* **2002**, *119*, 1317-1322 "The Influence of Genetics and Environmental Factors in the Pathogenesis of Acne: A Twin Study of Acne in Women"

Bhardwaj, S.S.; Rohrer, T.E.; Arndt, K.A. *Semin. Cutan. Med. Surg.* **2005**, *24*, 107-112 "Lasers and light therapy for acne vulgaris"

Bohm, M.; Luger, T.A.; Tobin, D.J.; Garcia-Borron. J.C. *J. Invest. Dermatol.* **2006**, *126*, 1966-1975 "Melanocortin Receptor Ligands: New Horizons for Skin Biology and Clinical Dermatology"

Buggy, J.J. *Biochem J.* **1998**, *331*, 211-216 "Binding of  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone to its G-protein-coupled receptor on B-lymphocytes activates the Jak/STAT pathway"

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

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

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

Chen, W.; Kelly, M.A.; Opitz-Araya, X.; Thomas, R.E.; Low, M.J.; Cone, R.D. *Cell*, **1997**, *91*, 789-798 "Exocrine gland dysfunction in MC<sub>5</sub>-R-deficient mice: evidence for coordinated regulation of exocrine gland function by melanocortin peptides"

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

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

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

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

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

Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. WO03/040117 15 May 2003a "Novel 1,2,4-thiadiazole derivatives as melanocortin receptor modulators"

Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. WO03040118A1 15 May 2003b "Novel 1,2,4-thiadiazolium derivatives as melanocortin receptor modulators"

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

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

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

Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan,

K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. US2006/0128772A1 Jun 15 2006b "Novel 1,2,4-thiadiazole derivatives as melanocortin receptor modulators"

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

Follador, I.; Campelo, L. *Expert Rev. Dermatol.* 2006, 1 181-184 "Impact of acne on quality of life"

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

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

Goldstein, J.A.; Socha-Szott, A.; Thomsen, R.J.; Pochi, P.E.; Shalita, A.R.; Strauss, J.S. *Am. J. Dermatol.* 1982, 6, 760-765 "Comparative effect of isotretinoin and etretinate on acne and sebaceous gland secretion"

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

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

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

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

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

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

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

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

Hatta, N.; Dixon, C.; Ray, A.J.; Phillips, S.R.; Cunliffe, W.J.; Dale, M.; Todd, C.; Meggit, S.; Birch-



Machin, M.A.; Rees, J.L. J. Invest. Dermatol. 2001, 116, 564-570 "Expression, candidate gene, and population studies of the melanocortin 5 receptor"

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

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

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

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

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

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

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

King, K.; Jones, D.H.; Daltrey, D.C.; Cunliffe, W.J. *Brit. J. Dermatol.* 1982, 107, 583-590 "A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population"

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

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

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

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

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

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

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

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

Marqueling A.L.; Zane, L.T. Semin. Cutan. Med. Surg. 2005, 24, 92-102 "Depression and Suicidal Behavior in Acne Patients Treated with Isotretinoin: A Systematic Review"

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

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

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

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

Nelson, A.M.; Gilliland, K.L.; Cong, Z.; Thiboutot, D.M. J. Investigative Dermatol. 2006, 126, 2178-2189 "13-cis-Retinoic Acid Induces Apoptosis and Cell Cycle Arrest in Human SEB-1 Sebocytes".

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

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

Plewig G, Jansen T. Seborrheic dermatitis. In: Freedberg IM, EisenAZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, (Eds). Dermatology in General Medicine, 5th ed. New York:McGraw Hill, 1999: 1482-1489

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

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

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

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

Simpson, N.B. and Cunliffe, W.J. in Rooks' Textbook of Dermatology, 7th Ed 2004 Blackwell Science, Malden Mass, p 43.1-43.75 "Chapter 43. Disorders of the Sebaceous Glands".

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

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

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

Thiboutot, D.; Sivaraman, A.; Gilliland, K.; Cong, Z.; Clawson, G. J. Invest. Dermatol. 2000, 115, 614-

619 "The melanocortin 5 receptor is expressed in human sebaceous glands and rat preputial cells"

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

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

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

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

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

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

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

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

Yaswen, L.; Diehl, N.; Brennan, M.B.; Hochgeschwender, U. *Nature Med.* 1999, 5, 1066-1070 "Obesity

on the mouse model of proo-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin"

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

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

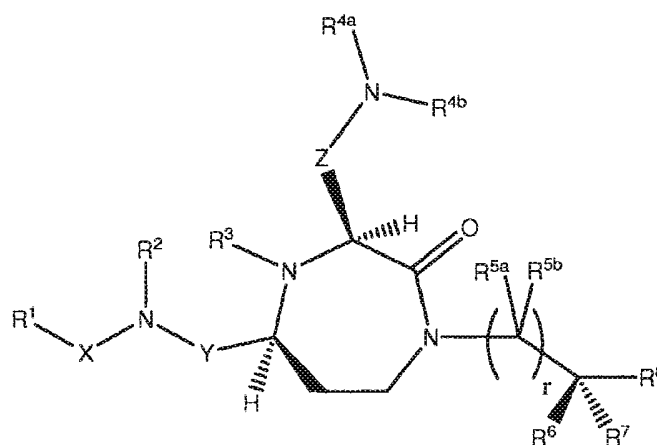
Zhang, L.; Li, W.-H.; Anthonavage, M.; Eisinger, M. *Peptides* **2006**, *27*, 413-420 "Melanocortin-5 receptor: a marker of human sebocyte differentiation"

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

Lisboa, 5 de fevereiro de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de fórmula (I):



Fórmula (I)

em que:

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

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

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

$R^1$  é selecionado a partir do grupo constituído por H, alquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, alcenilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, alcinilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, heteroalquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  facultativamente substituído, heterocicloalquilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído e heteroarilo  $C_1-C_{18}$  facultativamente substituído;

$R^2$  e  $R^3$  são cada um independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, alquilo  $C_1-C_{12}$  faculta-



tivamente substituído, alcenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, alcinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> facultativamente substituído e heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> facultativamente substituído;

R<sup>4a</sup> é selecionado a partir do grupo constituído por H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, alcenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, alcinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> facultativamente substituído, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> facultativamente substituído, C(=O)R<sup>15</sup>, C(=O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, C(=O)OR<sup>15</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, C(=O)H, -C(=NR<sup>15</sup>)-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> e OR<sup>15</sup>,

R<sup>4b</sup> é selecionado a partir do grupo constituído por H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, alcenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, alcinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> facultativamente substituído, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> facultativamente substituído, C(=O)R<sup>15</sup>, C(=O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, C(=O)OR<sup>15</sup> ou

R<sup>4a</sup> e R<sup>4b</sup> quando tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam uma porção heterocíclica facultativamente substituída, ou

um de  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  quando tomado em conjunto com qualquer de  $R^{13}$  ou  $R^{14}$  e os átomos aos quais eles estão ligados forma uma porção heterocíclica facultativamente substituída;

cada  $R^{5a}$  e  $R^{5b}$  são independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, halogéneo, alquilo  $C_1-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_1-C_{12}$  e haloalquilo  $C_1-C_{12}$ , ou

um ou mais de  $R^{5a}$  e  $R^{5b}$  quando tomados em conjunto com um ou mais de  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  e os átomos aos quais eles estão ligados formam uma porção selecionada de entre o grupo constituído por cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  facultativamente substituído, heterocicloalquilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído e heteroarilo  $C_1-C_{18}$  facultativamente substituído;

$R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  são cada um independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, halogéneo, hidroxil, alquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, alcenilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, alcinilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, heteroalquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, heteroalcenilo  $C_1-C_{10}$  facultativamente substituído, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  facultativamente substituído, heterocicloalquilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído, heteroarilo  $C_1-C_{18}$  facultativamente substituído, amino facultativamente substituído, carboxi facultativamente substituído, alquiloxi  $C_1-C_{12}$  e tio facultativamente substituído, ou

(a) quando tomado em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados dois ou mais de  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  formam uma porção selecionada a partir do grupo constituído por alcenilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, cicloal-

quilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> facultativamente substituído e heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> facultativamente substituído, ou

(b) um ou mais de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> quando tomados em conjunto com um ou mais de R<sup>5a</sup> e R<sup>5b</sup> e os átomos aos quais eles estão ligados formam uma porção selecionada a partir do grupo constituído por um cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> facultativamente substituído e heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> facultativamente substituído;

cada R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo constituído por H e alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído;

cada R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo constituído por H, e alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído;

cada R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo constituído por H, halogéneo, OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> e haloalquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> ou

quando tomados em conjunto com o carbono ao qual eles estão ligados R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> formam um grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído ou heterocicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, ou

um de R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> quando tomado em conjunto com um de R<sup>4a</sup> e R<sup>4b</sup> e os átomos aos quais eles estão ligados formam uma porção heterocíclica facultativamente substituída;

cada R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> e R<sup>17</sup> é independentemente selecionado a

partir do grupo constituído por H, alquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, heteroalquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  facultativamente substituído, arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído e heteroarilo  $C_1-C_{18}$  facultativamente substituído, ou

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

n é um inteiro selecionado a partir do grupo constituído por 1, 2, 3 e 4;

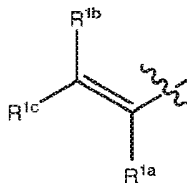
q é um inteiro selecionado a partir do grupo constituído por 0, 1, 2, 3, 4 e 5;

r é um inteiro selecionado a partir do grupo constituído por 1, 2, 3 e 4;

s é um inteiro selecionado a partir do grupo constituído por 1, 2, 3 e 4;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Um composto de acordo com a reivindicação 1 em que  $R^1$  é selecionado a partir do grupo constituído por (a) arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído em que o arilo  $C_6-C_{18}$  é fenilo, bifenilo ou naftilo; (b) heteroarilo  $C_1-C_{18}$  facultativamente substituído em que o heteroarilo  $C_1-C_{18}$  é indol-2-ilo, indol-3-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, isoquinolin-3-ilo, quinoxalin-2-ilo, benzo[b]furan-2-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-5-ilo, tiazol-4-ilo, benzimidazol-5-ilo, benzotriazol-5-ilo, furan-2-ilo, benzo[d]tiazol-6-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo ou tiofen-2-ilo; e (c) alcenilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído; da fórmula:



em que  $R^{1a}$  é selecionado a partir do grupo constituído por H, halogéneo e alquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído;

$R^{1b}$  e  $R^{1c}$  são cada um independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, halogéneo, alquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, alcenilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, alcinilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, heteroalquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  facultativamente substituído, heterocicloalquilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído e heteroarilo  $C_1-C_{18}$  facultativamente substituído;

$R^2$  e  $R^3$  são cada um H ou alquilo  $C_1-C_6$ ;

$R^{4a}$  é selecionado a partir do grupo constituído por H,  $C(=NH)NH_2$ ,  $C(=NH)N(CH_3)_2$ ,  $C(=NH)NH$ -isopropilo,  $C(=O)CH_3$ ,  $C(=O)$ ciclo-hexilo,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $C(CH_3)_3$ , ciclo-propilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, benzilo e fenilo, ou um seu derivado halogenado;

$R^{4b}$  é selecionado a partir do grupo constituído por H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $C(CH_3)_3$ , ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, benzilo e fenilo, ou um seu derivado halogenado; ou

(a)  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  quando tomado em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, selecionado a partir do grupo constituído por piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, azepan-1-ilo, morfolin-4-ilo e piperazin-1-ilo; ou

(b) um de  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  quando tomado em conjunto com o átomo de azoto ao qual está ligado e um de  $R^{13}$  e  $R^{14}$  e o átomo de carbono ao qual está ligado formam um grupo heterocicloalquilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído selecionado a partir do grupo constituído por piperidinilo, pirrolidinilo, azetidinilo, azepanilo, morfolinilo e piperazinilo;

$R^6$  e  $R^8$  são cada um independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, alquilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, alcenilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído e heteroarilo  $C_1-C_{18}$  facultativamente substituído; e

$R^7$  é H; ou

(a) dois ou mais de  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  quando tomado em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam uma porção selecionada a partir do grupo constituído por alcenilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  facultativamente substituído, heterocicloalquilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído e heteroarilo  $C_1-C_{18}$  facultativamente substituído; ou

(b) um ou mais de  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  quando tomados em conjunto com um ou mais de  $R^{5a}$  e  $R^{5b}$  e os átomos aos quais

eles estão ligados formam uma porção selecionada a partir do grupo constituído por um cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> facultativamente substituído, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> facultativamente substituído e heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> facultativamente substituído;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

3. Um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2 em que R<sup>5a</sup> e R<sup>5b</sup> são cada um independentemente H ou alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sup>7</sup> é H; R<sup>6</sup> é H, metilo, trifluorometilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, isopropenilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, 2-metil-butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metil-pentilo, fenilo facultativamente substituído ou heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> facultativamente substituído; R<sup>8</sup> é H, metilo, trifluorometilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, isopropenilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, 2-metil-butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metil-pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo, octilo, fenilo facultativamente substituído ou heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> facultativamente substituído, e R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> são cada um independentemente H ou alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

4. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 em que cada substituinte facultativo é independentemente selecionado a partir do grupo constituído por F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> e CN; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

5. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que X é  $-C(=O)-$ ; Y é  $CH_2$ ; Z é  $-(CH_2)_q-$ ;  $R^{5a}$  é H;  $R^{5b}$  é H; r é 1; q é 1, 2, 3 ou 4; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

6. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que  $R^{4a}$  é selecionado a partir do grupo constituído por H,  $C(=NH)NH_2$ ,  $C(=NH)N(CH_3)_2$ ,  $C(=NH)NH$ -isopropilo,  $C(=O)CH_3$ ,  $C(=O)$ ciclo-hexilo,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $C(CH_3)_3$ , ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, benzilo e fenilo, ou um seu derivado halogenado; e  $R^{4b}$  é selecionado a partir do grupo constituído por H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $C(CH_3)_3$ , ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, benzilo e fenilo, ou um seu derivado halogenado; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

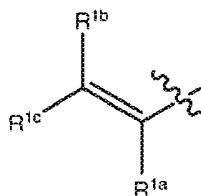
7. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  quando tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, selecionado a partir do grupo constituído por piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, azepan-1-ilo, morfolin-4-ilo e piperazin-1-ilo, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

8. Um composto de acordo com qualquer uma das



reivindicações 1 a 7, em que  $R^1$  é um grupo arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído selecionado a partir do grupo constituído por fenilo facultativamente substituído e naftilo facultativamente substituído, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

9. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que  $R^1$  é alcenilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído com a fórmula:



$R^{1a}$  é selecionado a partir do grupo constituído por H, halogéneo e alquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído;

$R^{1b}$  e  $R^{1c}$  são cada um independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, halogéneo, alquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, alcenilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, alcenilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, heteroalquilo  $C_1-C_{12}$  facultativamente substituído, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  facultativamente substituído, heterocicloalquilo  $C_2-C_{12}$  facultativamente substituído, arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído e heteroarilo  $C_1-C_{18}$  facultativamente substituído; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

10. Um composto de acordo com a reivindicação 9,

em que  $R^{1a}$  é H,  $R^{1b}$  é H e  $R^{1c}$  é arilo  $C_6-C_{18}$  facultativamente substituído, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

11. Um composto de acordo com a reivindicação 10, em que  $R^{1c}$  é fenilo facultativamente substituído, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

12. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, em que q é 1 ou 2, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

13. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, em que  $R^6$  e  $R^8$  são cada um independentemente H, metilo, etilo ou fenilo, e  $R^7$  é H, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

14. Um composto de acordo com a reivindicação 1 selecionado a partir do grupo constituído por:

- N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-(dietilamino)etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida
- (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-2-oxo-1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)naftaleno-2-sulfonamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-bromo-N-metil-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-4-metil-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-bromo-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-(isopropilamino)-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-(3-metilguanidino)-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-butyl-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida
- N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)-acetamida
- (S)-2-acetamido-N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)-3-(1H-imidazol-5-il)propanamida

- (S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil-carbamato de propilo
- N-((R)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)-acetamida
- (S)-2-acetamido-N-((R)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida
- (R)-1-((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil-carbamato de propilo
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)bifenil-4-carboxamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1H-indole-2-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)bifenil-4-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1H-indole-2-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(naftalen-2-il)acetamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno-2-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)quinolina-3-carboxamida

- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)quinoxalina-2-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)isoquinolina-3-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)quinolina-2-carboxamida
- N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(naftalen-2-il)acetamida
- N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(naftalen-1-ilmetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(1H-indol-3-il)acetamida
- N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(bifenil-4-il)acetamida
- N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(naftalen-2-il)acetamida
- N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(naftalen-1-il)acetamida
- N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (S)-N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(2,2-difeniletil)-2-

- oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetra-hidroiso-quinolina-3-carboxamida
- (R)-N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetra-hidroiso-quinolina-3-carboxamida
  - N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzofuran-2-carboxamida
  - (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-(3-metilguani-dino)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-3-carboxamida
  - (S)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopro-pil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina-3-carboxamida
  - N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzofuran-2-carboxamida
  - N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2,3-di-hidro-1H-indeno-2-carboxamida
  - (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopro-pil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina-3-carboxamida
  - N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida
  - 2,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guani-dinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
  - 2,5-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guani-dinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
  - N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)ciclo-hexanocarboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-fenoxibenzamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-fenoxibenzamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1H-indole-2-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-fenilpropanamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dimetilbenzamida
- 4-tert-butil-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2,4-dimetoxibenzamida
- 2-ciclo-hexil-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acetamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzo[d][1,3]dioxole-5-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]-triazole-5-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)ciclopentanocarboxamida

- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)cinamamida
- 3,5-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 2-(2,4-diclorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-acetamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1-metoxi-2-naftamida
- 2-(3,4-diclorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-acetamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-metoxi-2-naftamida
- (E)-3-(2,4-diclorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-adamantane-1-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-fenoxiacetamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-metoxi-2-naftamida
- 4-bromo-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (S)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2,3-di-hidrobenzo-[b][1,4]dioxina-2-carboxamida



- (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(tiofen-2-il)-acrilamida
- (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-2-carboxamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-hidroxifenil)-acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2-metoxifenil)-acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolilacrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-fluorofenil)-acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-metil-3-fenilacrilamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-fenilciclopropano-carboxamida

- 2-(2,4-diclorofenoxi)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-acetamida
- (E)-3-(3-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-acrilamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzo[d]tiazole-6-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-fenilfuran-2-carboxamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-metoxifenil)-acrilamida
- 6-bromo-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1-fenetil-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(3,4-diclorofenetil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,4-diclorofenetil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzo[b]tiofeno-5-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-metil-1-fenil-1H-pirazole-4-carboxamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopro-

- pil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-metoxifenil)-acrilamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida
  - (E)-3-(2-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-acrilamida
  - (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2-hidroxifenil)-acrilamida
  - (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-m-tolilacrilamida
  - (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)acrilamida
  - (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-hidroxifenil)-acrilamida
  - (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2-fluorofenil)-acrilamida
  - (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-o-tolilacrilamida
  - (Z)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-fluoro-3-fenil-acrilamida
  - N-((1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piperidin-4-il)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
  - N-((1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piperidin-4-il)metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-fluorofenil)-acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenilpropil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(ciclo-hexilmetil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(1-adamantilmetil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-((S)-1,1-difenilpropan-2-il)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-((R)-1,1-difenilpropan-2-il)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-ciclo-hexil-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-((R)-1-fluoro-1,1-difenilpropan-2-il)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-3-(2,6-difluorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (E)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (E)-3-(4-bromofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-acrilamida

- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-etoxifenil)-acrilamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-bromo-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)cinamamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,4-dimetoxi-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-(3,3-dimetilguanidino)propil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-hidroxi-2-naftamida
- 6-amino-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolilacrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-fluorofenil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-etil-hexanamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dimetilbenzamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida

- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-etil-hexanamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclo-hexilamino)propil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-guanidinopropil)-1-(naftalen-2-il)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-((9H-fluoren-9-il)metil)-3-(3-guanidino-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclo-hexilamino)propil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-fluorofenil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(4-(isopropilamino)-butil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2,4-difluorofenil)-acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-cianofenil)acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(naftalen-2-il)acrilamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(4-fluorofenoxi)acetamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-(4-clorofenil)furan-2-carboxamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(1 H-pirrol-1-il)-benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxamida

- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletile)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-(4-clorofenil)isoxazole-3-carboxamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletile)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-(furano-2-il)isoxazole-3-carboxamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletile)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-feniltiazole-4-carboxamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletile)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletile)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-metil-1-fenil-1H-pirazole-4-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2-ciclo-hexiletile)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-bis(4-metoxifenil)etil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-(benzilamino)propil)-1-(2,2-difeniletile)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclopentilamino)propil)-1-(2,2-difeniletile)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclobutilamino)propil)-1-(2,2-difeniletile)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-(diciclobutilamino)propil)-1-(2,2-difeniletile)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- N-(((3S,5S)-1-benzil-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-bis(4-fluorofenil)etil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-guanidinopropil)-1-(naftalen-2-il)metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletíl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(5-metiltiofen-2-il)-acrilamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletíl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-fenil-1H-pirazole-5-carboxamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletíl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-fluorofenil)-N-metilacrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletíl)-4-metil-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-fluorofenil)-acrilamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletíl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(3-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazol-1-il)benzamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletíl)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-bromofenil)acrilamida
- (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-2-oxo-3-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)acrilamida
- (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)acrilamida



- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-(azetidin-1-il)propil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-guanidinopropil)-1-(naftalen-1-il)metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-guanidinopropil)-1-(2-(naftalen-2-il)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-((S)-2-acetamido-2-feniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)cinamamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dimetilbenzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(ciclobutanocarboxamido)-2-feniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(ciclo-hexanocarboxamido)-2-feniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(aminometil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(aminometil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-fluorofenil)acrilamida

- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difenilettil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolilacrilamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenilettil)-2-oxo-3-(piperidin-1-il)metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenilettil)-2-oxo-3-(piperidin-1-il)metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-acrilamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difenilettil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difenilettil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dimetilbenzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difenilettil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)cinamamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difenilettil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenilettil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenilettil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dimetilbenzamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenilettil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)cinamamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenilettil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-fluorofenil)acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difenilettil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolil-acrilamida
- N-(((3S,5S)-1-(3,5-dimetilbenzil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- N-(((3S,5S)-1-((S)-2-benzamido-2-feniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-((R)-2-benzamido-2-feniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-guanidinopropil)-1-(2-metoxi-2-feniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1-(2-fenil-2-propoxietil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2-(benziloxi)-2-feniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2-(alliloxi)-2-feniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-acetamidopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolilacrilamida
- N-(3-((2S,7S)-4-(2,2-difeniletil)-3-oxo-7-((E)-3-p-tolilacrilamido)metil)-1,4-diazepan-2-il)propil)ciclohexanocarboxamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1-(2-fenoxi-2-feniletil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 3-((3S,5S)-5-((2-naftamido)metil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-1-il)-2-fenilpropanoato de etilo
- N-(((3S,5S)-1-(2-etilbutil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-((3,5-dimetilciclo-hexil)metil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(2-((2S,7S)-7-((E)-3-(4-clorofenil)acrilamido)metil)-4-(2,2-difeniletil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida
- (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2-ciclo-hexilace-

tamido)etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

- N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-aminoetil)-1,4-diazepan-5-il)etil)benzamida
- 3,4-dicloro-N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-aminoetil)-1,4-diazepan-5-il)etil)benzamida
- N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-aminoetil)-1,4-diazepan-5-il)etil)-2-naftamida
- N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)etil)benzamida
- 3,4-dicloro-N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)etil)-benzamida
- N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)etil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(3-(dimetilamino)-3-oxo-2-fenilpropil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-1-(3-cloro-5-fluorobenzil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3-cloro-5-fluorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3,5-difluorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,5-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,6-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3,5-dimetoxibenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2-clorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,3-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,4-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3,4-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3-fluoro-5-metilbenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(4-clorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-2-oxo-1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-2-oxo-1-((1-fenilciclohexil)metil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida
- N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida
- (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-acrilamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-cloro-3-fluorobenzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-cloro-3-metilbenzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-cloro-4-fluorobenzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-cloro-4-metilbenzamida
- (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-3-(piperidin-1-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-acrilamida
- N-(2-(((3S,5R)-1-(2,2-difeniletal)-2-oxo-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)etil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3,5-bis(trifluorometil)benzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3-clorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-2-oxo-1-(2-fenilbutil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1-(3-oxo-2-fenil-3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1-(3-oxo-2-fenil-3-(fenilamino)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 3,4-dicloro-N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-3-(2-(isopropilamino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)etil)benzamida
- 3,4-dicloro-N-(2-((3S,5R)-3-(2-(diisopropilamino)etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)etil)-benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(aminometil)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- N-(((3S,5S)-3-(aminometil)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(aminometil)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(piperidin-1-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(piperidin-1-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-2-oxo-1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-2-oxo-1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida

- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-2-oxo-1-(1,4-diazepan-5-il)metil-(S)-2-fenilpropil))-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-2-oxo-1-((R)-2-fenilpropil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-(dimetilamino)etil)-1-(2,2-difenil-etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3,5-dietinilbenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-(dietilamino)-etil)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-metil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-(dietilamino)etil)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)acrilamida
- (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida



- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletile)-2-oxo-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletile)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-bromo-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 6-bromo-N-(((3S,5S)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-((3,5-dimetilciclo-hexil)-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-((3,5-dimetilciclo-hexil)-metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-((3,5-dimetilciclo-hexil)metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletile)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletile)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida
- (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletile)-2-oxo-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)acrilamida

- (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletiletil)-3-(2-(isopropilamino)etiletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-iletil)-metiletil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletiletil)-3-(2-(isopropilamino)etiletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-iletil)-metiletil)-2-naftamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletiletil)-3-(2-(isopropilamino)etiletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-iletil)-metiletil)-benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropiletil)-1-(2,6-dimetiletilciclohexiletil)-metiletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-iletil)-metiletil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropiletil)-2-oxo-1-(1,4-diazepan-5-iletil)-metiletil-(S)-2-fenilbutiletil))-2-naftamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-((3,5-dimetiletilciclohexiletil)-metiletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-iletil)-1,4-diazepan-5-iletil)-metiletil)benzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-((3,5-dimetiletilciclohexiletil)-metiletil)-3-(2-(isopropilamino)etiletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-iletil)-metiletil)benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetiletil)-1-(3-metiletil-2-fenilbutiletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-iletil)-metiletil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetiletil)-2-oxo-1-(1,4-diazepan-5-iletil)-metiletil-(S)-2-fenilbutiletil))-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropiletil)-2-oxo-1-((R)-2-fenilbutiletil)-1,4-diazepan-5-iletil)-metiletil)-2-naftamida
- 3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-iletil)-1,4-diazepan-5-iletil)-metiletil)-propanamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetiletil)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-iletil)-metiletil)-3-(4-clorofenil)propanamida

- N-(((2S,7S)-7-(((E)-3-(4-clorofenil)acrilamido)metil)-4-(2,2-difeniletil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)metil)-picolinamida
- N-(((3S,5S)-1-((R)-3-metil-2-fenilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-((S)-3-metil-2-fenilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-isopropilfenil)acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-isopropilfenil)-acrilamida
- (E)-3-(2,4-dimetilfenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2,4-dimetilfenil)-acrilamida
- (E)-3-(2,4-difluorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2,4-difluorofenil)-acrilamida
- N-(((2S,7S)-7-(((E)-3-(4-clorofenil)acrilamido)metil)-4-(2,2-difeniletil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)metil)ciclohexanocarboxamida
- (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-

- (2-morfolinoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-  
acrilamida
- (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-dimetil-1H-  
-pirrol-1-il)etil)-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-1,4-  
-diazepan-5-il)metil)acrilamida
  - (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-dimetilpirro-  
lidin-1-il)etil)-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-1,4-diazepan-  
-5-il)metil)acrilamida
  - 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(pi-  
peridin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
  - (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenil-  
butil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-  
metil)acrilamida
  - (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-(isopropilamino)-  
etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)-  
metil)acrilamida
  - 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-  
-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-  
-naftamida
  - 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-  
-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
  - 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-  
-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
  - ((3S,5S)-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-  
-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamato de benzilo
  - (E)-3-(4-bromofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletel)-2-  
-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-  
metil)acrilamida
  - 5-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletel)-2-oxo-

- 3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-isoxazole-3-carboxamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(piperidin-1-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
  - 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(piperidin-1-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
  - 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
  - 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida
  - (E)-N-(2-((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletal)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)propan-2-il)-3-(4-clorofenil)-acrilamida
  - (E)-3-(4-clorofenil)-N-(2-((3S,5S)-1-(2,2-difeniletal)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-propan-2-il)acrilamida
  - N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-((R)-2-(4-clorofenil)-propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
  - N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-(4-clorofenil)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
  - N-(((3S,5S)-1-((R)-2-(4-clorofenil)propil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
  - N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(4-clorofenil)propil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
  - 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(metil(fenil)amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida

- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(dietilamino)etil)-2-oxo-1-  
-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1-  
-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(2-(fenilamino)etil)-1-  
-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-(benzilamino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-  
-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-  
benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-(tert-butilamino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-  
-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-  
benzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-  
etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)-  
metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenilpentil)-3-(2-(piperidin-  
-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilpentil)-3-(2-(piperidin-  
-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-  
-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(trifluorometil)-  
benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-  
-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(trifluorometil)benzamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-  
-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(trifluorometil)-  
benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletiletil)-2-oxo-  
-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(trifluorometil)benzamida

- 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-3-(2-(isopropilamino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-3-(2-(isopropilamino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(isopropilamino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-(benzil(metil)amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dicloro-benzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperazin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(metil(pentil)amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(diisopropilamino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(4-metilpiperidin-1-il)-etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)benzamida
- (S)-6-cloro-N-(2-oxo-1-(2-fenilbutil)-3-(piperidin-4-il)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (S)-6-cloro-N-(3-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2-oxo-1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)benzamida

- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)benzamida
- ácido 1-(2-((2S,7S)-7-((3,4-diclorobenzamido)metil)-3-oxo-4--((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-2-il)etil)piperidina-4-carboxílico
- N-(((3S,5S)-3-(2-(azepan-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-((S)-2-metilpiperidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-(tert-butil(metil)amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- 6-cloro-N-((3-(1-etilpiperidin-4-il)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (3S,5S)-5-((3,4-diclorobenzilamino)metil)-1-(2,2-difeniletil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-2-ona
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-guanidinoetil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(3-metilguanidino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-((R)-2-etil-3-metilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-((S)-2-etil-3-metilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-etil-3-metilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)benzamida



- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-etil-3-metilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-amino-2-metilpropil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(isopropilamino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-metil-2-(piperidin-1-il)propil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-((R)-2-etil-3-metilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-((S)-2-etil-3-metilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-etil-3-metilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-etil-3-metilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- ácido 6-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletíl)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

ridin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamoil)-2-  
-naftóico

- 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(3-isopropilguanidino)etil)-2-  
-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-  
-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etil-3-metilbut-3-  
-enil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2-etil-3-metilbut-3-enil)-2-  
-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-  
metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etil-3-metilbut-3-  
-enil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-etil-3-metilbut-3-enil)-2-  
oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-  
2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-etil-3-metilbut-3-enil)-2-  
-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-  
metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(ciclo-hexilmetil)-3-(3-guanidinopropil)-  
-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)bifenil-4-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(ciclo-hexilmetil)-3-(3-guanidinopropil)-  
-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(1H-indol-3-il)aceta-  
mida, e
- N-(((3S,5S)-1-(ciclo-hexilmetil)-3-(3-guanidinopropil)-  
-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)quinolina-3-carboxamida

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

15. Um composto de acordo com a reivindicação 1 selecionado a partir do grupo constituído por:

- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)benzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)benzamida
- (3S,5S)-5-((3,4-diclorobenzilamino)metil)-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-2-ona
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2-ciclopropilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-ciclopropilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2-ciclopropilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(3-ureidopropil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,3-dimetil-2,5-dioxopirrolidin-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

- N-(((3S,5S)-3-(2-(azepan-1-il)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(3-isopropilureido)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)bifenil-4-carboxamida
- N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-feniltiazole-4-carboxamida
- 4'-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)bifenil-2-carboxamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(N-isopropilacetamido)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-((isopropilamino)metil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(guanidinometil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 2-(2,4-diclorofenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acetamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,4-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,4-diclorobenzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,4-diclorobenzil)-3-(2-

- (metilsulfonamido)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,4-diclorobenzil)-3-(2-(4-metilfenilsulfonamido)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-((S)-2-amino-3-metilbutanamido)etil)-1-(2,4-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,4-diclorobenzil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2,4-diclorobenzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-2-oxo-1-(2-(tiofen-3-il)-butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1-((R)-2-(tiofen-3-il)butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1-((S)-2-(tiofen-3-il)butil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etil-2-metilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2-etil-2-metilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletiletil)-3-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-3-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-3-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(3,4-diclorobenzil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)acetamida
- 1-(4-clorobenzil)-3-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)ureia
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etil-2-metilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2-etil-2-metilbutil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1-(2,3,5-triclorobenzil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-3-(2-(1-metiletilsulfonamido)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 2-((2S,7S)-7-((6-cloro-2-naftamido)metil)-3-oxo-4-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-2-il)etilcarbamato de butilo
- (S)-6-cloro-N-((3-(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-oxo-1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 5-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)-metil)isoxazole-3-carboxamida

- 2,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-benzamida
- N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-metoxi-2-naftamida
- 6-cloro-N-([5-<sup>13</sup>C, 4-<sup>15</sup>N] (3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il) [<sup>13</sup>C]-metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-1-metoxi-2-naftamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrilamida
- 5-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-isoxazole-3-carboxamida
- 2,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 5,6-dicloro-2-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-isoindolina-1,3-diona
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobenzil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acrilamida
- 6-metoxi-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 1-metoxi-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- (E)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida, e
- 6-cloro-N-([5,6,6-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>](3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)[<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]-metil)-2-naftamida

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

16. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15 e um agente de suporte, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

17. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 16 contendo um segundo agente terapêuticamente ativo selecionado a partir do grupo constituído por retinoides, antibióticos e terapias hormonais.

18. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17, em que o segundo agente terapêuticamente ativo é selecionado de entre o grupo que consiste isotretinoína, adapaleno, tazaroteno, clindamicina, eritromicina, minociclina, tetraciclina, peróxido de benzoílo, drospirenona, norgestimato-etinilestradiol e acetato de ciproterona.



## REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

*Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.*

## Documentos de patentes citadas na Descrição

- \* WO 2003013571 A1
- \* US 2003232807 A
- \* WO 2003088738 A1
- \* WO 2006017852 A1
- \* WO 03040117 A, Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B.
- \* WO 03040118 A1, Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B.
- \* US 20030162919 A1, Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B.
- \* US 20030176425 A1, Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B.
- \* US 20060030604 A1, Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B.
- \* US 20060126772 A1, Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B.
- \* US 6845738 B1, Fong, T.M.; Van der Plieg, L.H.T.; Huang, R.-R.C.
- \* US 20030110518 A1, Houseknecht, K.L.; Robertson, A.S.; Xiao, X.
- \* US 6448032 B1, Wikberg, J.; Chhailani, V.
- \* US 5622660 A, Yamada, T.; Gantz, I.

## Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- \* Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co, 1995
- \* F.J. LEINWEBER, *Drug Metab. Res.*, 1987, vol. 18, 379
- \* Prodrugs: Challenges and Rewards (Parts 1 and 2, Springer, 2007
- \* Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co, 1995
- \* ANDERSEN, G.N.; HÄGGLUND, M.; NAGAEVA, D.; FRÄNDSMYR, L.; PETROVSKA, R.; MINCHEVA-NILSSON, L.; WIKBERG, J.E.S. Quantitative measurement of the levels of melanocortin receptor subtype 1, 2, 3 and 5 and pro-opio-melanocortin peptide gene expression in subsets of human peripheral blood leukocytes, *Scand. J. Immunol.*, 2005, vol. 61, 279-284
- \* BARRETT, P.; MACDONALD, A.; HELLWELL, R.; DAVIDSON, G.; MORGAN, P. Cloning and expression of a new member of the melanocyte-stimulating hormone receptor family, *J. Molec. Endocrin.*, 1994, vol. 12, 203-215
- \* BATALLE, V.; SNIEDER, H.; MACGREGOR, A.J.; SASIENI, P.; SPECTOR, T.D. The influence of Genetics and Environmental Factors in the Pathogenesis of Acne: A Twin Study of Acne in Women, *J. Invest. Dermatol.*, 2002, vol. 119, 1317-1322
- \* BHARDWAJ, S.S.; ROHRER, T.E.; ARNDT, K.A. Lasers and light therapy for acne vulgaris, *Semin. Cutan. Med. Surg.*, 2005, vol. 24, 107-112
- \* BOHM, M.; LUGER, T.A.; TOBIN, D.J.; GARCIA-BORRON, J.C. Melanocortin Receptor Ligands: New Horizons for Skin Biology and Clinical Dermatology, *J. Invest. Dermatol.*, 2006, vol. 126, 1966-1975
- \* BUGGY, J.J. Binding of  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone to its G-protein-coupled receptor on B-lymphocytes activates the Jak/STAT pathway, *Biochem. J.*, 1996, vol. 331, 211-216
- \* BURKE, B.M.; CUNLIFFE, W.J. Oral spironolone therapy for female patients with acne, hirsutism or androgenic alopecia, *Br. J. Dermatol.*, 1984, vol. 112, 124-126
- \* CALDWELL, H.K.; LEPRI, J.J. Disruption of the fifth melanocortin receptor alters the urinary excretion of aggression-modifying pheromones in male house mice, *Chem. Senses*, 2002, vol. 27, 91-94
- \* CERDÁ-REVERTER, J.M.; LING, M.K.; SCHIÖTH, H.B.; PETER, R.E. Molecular cloning, characterization and brain mapping of the melanocortin 5 receptor in goldfish, *J. Neurochem.*, 2003, 1354-1367
- \* CHEN, W.; KELLY, M.A.; OPITZ-ARAYA, X.; THOMAS, R.E.; LOW, M.J.; CONE, R.D. Exocrine gland dysfunction in MCR-5 deficient mice: evidence for coordinated regulation of exocrine gland function by melanocortin peptides, *Cell*, 1997, vol. 91, 789-796

- \* CHHAJLANI, V.; MUCENIECE, R.; WIKBERG, J.E.S. Molecular Cloning of a Novel Human Melanocortin Receptor. *BBRC*, 1993, vol. 195, 866-873
- \* CLARKE, S.B.; NELSON, A.M.; GEORGE, R.E.; THIBOUTOT, D.M. Pharmacologic Modulation of Sebaceous Gland Activity: Mechanisms and Clinical Applications. *Dermatol. Clin.*, 2007, vol. 25, 137-146
- \* CORDAIN, L. Implications for the Role of Diet in Acne. *Semin. Cut. Med. Surg.*, 2005, vol. 24, 84-91
- \* COTTERILL, J.A.; CUNLIFFE, W.J.; WILLIAMSON, B. Severity of Acne and Sebum Excretion Rate. *Brit. J. Dermatol.*, 1971, vol. 85, 93-94
- \* DANBY, F.W. Why we have sebaceous glands. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005, vol. 52, 1071-1072
- \* FATHI, Z.; IBEN, L.G.; PARKER, E.M. Cloning, Expression, and Tissue Distribution of a Fifth Melanocortin Receptor Subtype. *Neurochemical Res.*, 1995, vol. 20, 107-113
- \* FOLLADOR, L.; CAMPELO, L. Impact of acne on quality of life. *Expert Rev. Dermatol.*, 2005, vol. 1, 181-184
- \* GANTZ, I.; SHIMOTO, Y.; KONDA, Y.; MIWA, H.; DICKINSON, C.J.; YAMADA, T. Molecular cloning, expression and characterization of a fifth melanocortin receptor. *BBRC*, 1994, vol. 200, 1214-1220
- \* GOLDSTEIN, J.A.; SOCHA-SZOTT, A.; THOMSEN, R.J.; POCHI, P.E.; SHALITA, A.R.; STRAUSS, J.S. Comparative effect of isotretinoin and tretinoin on acne and sebaceous gland secretion. *Am. J. Dermatol.*, 1982, vol. 8, 760-765
- \* GOODFELLOW, A.; ALAGHBAND-ZADEH, J.; CARTER, G.; CREAM, J.J.; HOLLAND, S.; SCULLY, J.; WISE, P. Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion. *Brit. J. Dermatol.*, 1984, vol. 111, 203-214
- \* GOULDEN, V.; MCGEOWN, C.H.; CUNLIFFE, W.J. Familial Risk of Adult Acne: A comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Brit. J. Dermatol.*, 1989, vol. 141, 297-300
- \* GRAEFE, T.; WOLLMA, U.; SCHULZ, H.-J.; BURGDORF, W. Muir-Torre Syndrome - Treatment with Isotretinoin and Interferon Alpha-2a Can Prevent Tumour Development. *Dermatology*, 2003, vol. 206, 331-333
- \* GRIFFON, N.; MIGNON, V.; FACCHINETTI, P.; DIAZ, J.; SCHWARTZ, J.-C.; SOKOLOFF, P. Molecular cloning and characterization of the rat fifth melanocortin receptor. *BBRC*, 1994, vol. 200, 1007-1014
- \* GUPTA, A.K.; BLUHM, R. Seboreic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2004, vol. 18, 1-13
- \* HAITINA, T.; KLOVINS, J.; ANDERSSON, J.; FREDRIKSSON, R.; LAGERSTRÖM, M.C.; LARHAMMAR, D.; LARSON, E.T.; SCHIÖTH, H.B. Cloning, tissue distribution, pharmacology and three-dimensional modelling of melanocortin receptors 4 and 5 in rainbow trout suggest close evolutionary relationships of these subtypes. *Biochem. J.*, 2004, vol. 380, 475-486
- \* HARPER, J.C. Hormonal Therapy for Acne using oral contraceptive pills. *Semin. Cutan. Med. Surg.*, 2005, vol. 24, 103-106
- \* HARRIS, H.H.; DOWNING, D.T.; STEWART, M.E.; STRAUSS, J.S. Sustainable rates of sebum secretion in acne patients and matched normal controls. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1983, vol. 8, 200-203
- \* HATTA, N.; DIXON, C.; RAY, A.J.; PHILLIPS, S.R.; CUNLIFFE, W.J.; DALE, M.; TODD, C.; MEGGITT, S.; BIRCH-MACHIN, M.A.; REES, J.L. Expression, candidate gene, and population studies of the melanocortin 5 receptor. *J. Invest. Dermatol.*, 2001, vol. 115, 564-570
- \* HUANG, R.-R.C.; SINGH, G.; VAN DER PLOEG, L.H.T.; FONG, T.M. Species-dependent pharmacological properties of the melanocortin-5 receptor. *J. Receptor & Signal Transduction Res.*, 2000, vol. 20, 47-59
- \* IDE, F.; SHIMOYAMA, T.; HORIE, N.; KANEKO, T.; MATSUMOTO, M. Benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland with sebaceous differentiation. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 1999, vol. 87, 721-724
- \* JEONG, S.K.; HWANG, S.W.; CHOI, S.Y.; AN, J.M.; SEO, J.T.; ZOUBOULIS, C.C.; LEE, S.H. Intracellular calcium mobilization is mediated by the melanocortin receptors in SZ95 sebocytes. *J. Investigative Dermatol.*, 2007, vol. 127, 872
- \* JIH, M.H.; FRIEDMAN, P.M.; GOLDBERG, L.H.; ROBLES, M.; GLAICH, A.S.; KIMYALASADI, A. The 1450-nm diode laser for facial inflammatory acne vulgaris: Dose-response and 12-month follow-up study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006, vol. 55, 80-87
- \* JONES, D.H.; KING, K.; MILLER, A.J.; CUNLIFFE, W.J. A dose-response study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris. *Brit. J. Dermatol.*, 1983, vol. 108, 333-343
- \* KIM, K.S.; MARKLUND, S.; ROTHSCHILD, M.F. The porcine melanocortin-5-receptor (MC5R) gene: polymorphisms, linkage and physical mapping. *Animal Genetics*, 2000, vol. 31, 230-231
- \* KING, K.; JONES, D.H.; DALTREY, D.C.; CUNLIFFE, W.J. A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population. *Brit. J. Dermatol.*, 1982, vol. 107, 583-590
- \* KLIGMAN, A.M. The uses of sebum. *Brit. J. Dermatol.*, 1963, vol. 75, 307-319

- KLOVINS, J.; HAITINA, T.; RINGHOLM, A.; LÖW-GREN, M.; FRIDMANIS, D.; SLAIDINA, M.; STIER, S.; SCHIÖTH, H.B. Cloning of two melanocortin (MC) receptors in spiny dogfish. *Eur. J. Biochem.*, 2004, vol. 271, 4320-4331
- KRUSE, R.; RÜTTEN, A.; SCHWEIGER, N.; JAKOB, E.; MATHIAK, M.; PROPPING, P.; MANGOLD, E.; BISCEGLIA, M.; RUZICKA, T. Frequency of Microsatellite Instability in Unselected Sebaceous Gland Neoplasias and Hyperplasias. *J. Invest. Dermatol.*, 2003, vol. 120, 858-864
- LABBÉ, O.; DESARNAUD, F.; EGGERICKX, D.; VASSART, G.; PARMENTIER, M. Molecular Cloning of a mouse melanocortin 5 receptor gene widely expressed in peripheral tissues. *Biochem.*, 1994, vol. 33, 4543-4549
- LING, M.K.; HOTTA, E.; KILIANOVA, Z.; HAITINA, T.; RINGHOLM, A.; JOHANSSON, L.; GALLO-PAYET, N.; TAKEUCHI, S.; SCHIÖTH, H.B. The melanocortin receptor subtypes in chicken have high preference to ACTH-derived peptides. *Brit. J. Pharmacol.*, 2004, vol. 143, 626-637
- MAKRANTONAKI, E.; ZOUBOULIS, C.C. Testosterone metabolism to 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor ligand linoleic acid in human sebocytes. *Brit. J. Dermatol.*, 2007, vol. 156, 428-432
- MARIAPPAN, M.R.; FADARE, O.; JAIN, D. Sebaceous Differentiation in Salivary Glands. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2004, vol. 128, 245-246
- MALLON, E.; NEWTON, J.N.; KLASSEN, A.; STEWART-BROWN, S.L.; RYAN, T.J.; FINLAY, A.Y. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Brit. J. Dermatol.*, 1999, vol. 140, 672-676
- MARQUELING, A.L.; ZANE, L.T. Depression and Suicidal Behavior in Acne Patients Treated with Isotretinoin: A Systematic Review. *Semin. Cutan. Med. Surg.*, 2005, vol. 34, 92-102
- MORGAN, C.; THOMAS, R.E.; MA, W.; NOVOTNY, M.V.; CONE, R.D. Melanocortin-5 receptor deficiency reduces a pheromonal signal for aggression in male mice. *Chem. Senses*, 2004, vol. 29, 111-115
- MORGAN, C.; THOMAS, R.E.; CONE, R.D. Melanocortin-5 receptor deficiency promotes defensive behaviour in male mice. *Horm. Behav.*, 2004, vol. 45, 58-63
- MORGAN, C.; CONE, R.D. Melanocortin-5 receptor deficiency in mice blocks a novel pathway influencing pheromone-induced aggression. *Behaviour Genetics*, 2006, vol. 36, 291-300
- MOURELATOS, K.; EADY, E.A.; CUNLIFFE, W.J.; CLARK, S.M.; COVE, J.H. Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne. *Brit. J. Dermatol.*, 2007, vol. 158, 22-31
- NELSON, A.M.; GILLILAND, K.L.; CONG, Z.; THIBOUTOT, D.M. 13-cis-Retinoic Acid Induces Apoptosis and Cell Cycle Arrest in Human SEB-1 Sebocytes. *J. Investigative Dermatol.*, 2006, vol. 126, 2178-2189
- PHAN, J.; KANCHANAPOORN, M.; LIU, P.; JALIAN, H.; GILLILAND, K.; NELSON, A.; THIBOUTOT, D.; KIM, J.P. Acne induces inflammation via TLR2 and upregulates antimicrobial activity in sebocytes. *J. Investigative Dermatol.*, 2007, vol. 127, S126
- PIERARD, G.E.; FRANCHIMONT, T.L. Seborrhea in Acne-Prone and Acne-Free Patients. *Dermatologica*, 1967, vol. 175, 5-9
- Seborrheic dermatitis. PLEWIG G.; JANSENT. *Dermatology in General Medicine*. McGraw Hill, 1998, 1482-1489
- POCHI, P.E.; STRAUSS, J.S. Sebum production, casual sebum levels, titratable acidity of sebum and urinary fractional 17-ketosteroid excretion in males with acne. *J. Invest. Dermatol.*, 1964, vol. 43, 383-388
- PORTER, A.M.W. Why do we have apocrine and sebaceous glands. *J. Royal Soc. Med.*, 2001, vol. 94, 236-237
- RINGHOLM, A.; FREDRIKSSON, R.; POLIAKOVA, N.; YAN, Y.-L.; POSTLETHWAIT, J.H.; LARHAMMAR, D.; SCHIÖTH, H.B. One melanocortin 4 and two melanocortin 5 receptors from zebrafish show remarkable conservation in structure and pharmacology. *J. Neurochem.*, 2002, vol. 82, 6-18
- SHUSTER, S. Biological purpose of acne. *Lancet*, 1976, vol. 7973, 1328-1329
- Chapter 43. Disorders of the Sebaceous Glands. SIMPSON, N.B.; CUNLIFFE, W.J. *Rocks' Textbook of Dermatology*. Blackwell Science, Malden Mass, 2004, 43.1-43.75
- SMITH, K.R.; NELSON, A.; CONG, Z.; THIBOUTOT, D. Iron status affects human sebocyte survival. *J. Investigative Dermatol.*, 2007, vol. 127, 568 [0438]
- SMITH, R.N.; MANN, N.J.; BRAUE, A.; MAKELAINEN, H.; VARIGOS, G.A. The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: A randomized investigator-masked, controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007, vol. 57, 247-256
- TAYLOR, A.; NAMBA, K. In vitro induction of CD25+CD4+ regulatory T cells by the neuropeptide alpha-melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH). *Immunology Cell Biol.*, 2001, vol. 79, 358-367

- \* THIBOUTOT, D. ; SIVARAJAH, A. ; GILLILAND, K. ; CONG, Z. ; CLAWSON, G. The melanocortin 5 receptor is expressed in human sebaceous glands and rat preputial cells. *J. Invest. Dermatol.*, 2000, vol. 115, 814-819
- \* THODY, A.J. ; SHUSTER, S. Possible role of MSH in the mammal. *Natura*, 1973, vol. 245, 207-209
- \* THODY, A.J. ; COOPER, M.F. ; BOWDEN, P.E. ; SHUSTER, S. The sebaceous gland response to  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone and testosterone. *J. Endocrinol.*, 1975, vol. 67, 19, 19P
- \* THODY, A.J. ; SHUSTER, S. Control of sebaceous gland function in the rat by  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone. *J. Endocrinol.*, 1975, vol. 64, 503-510
- \* THODY, A.J. ; GOOLAMALI, S.K. ; BURTON, J.L. ; PLUMMER, N.A. ; SHUSTER, S. Plasma  $\beta$ -MSH levels in acne vulgaris. *Brit. J. Dermatol.*, 1975, vol. 92, 43-47
- \* WIKBERG, J.E.S. Melanocortin receptors: new opportunities in drug discovery. *Exp. Opin. Ther. Patents*, 2001, vol. 11, 61-76
- \* WILLIAMS, C. ; LAYTON, A.M. Treatment of Acne: an update. *Exp. Rev. Dermatol.*, 2008, vol. 1, 429-436
- \* YASWEN, L. ; DIEHL, N. ; BRENNAN, M.B. ; HOCHGESCHWENDER, U. Obesity on the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin. *Nature Med.*, 1999, vol. 5, 1066-1070
- \* YOUN, S.-W. ; PARK, E.-S. ; LEE, D.-H. ; HUH, C.-H. ; PARK, K.-C. Does facial sebum secretion really affect the development of acne? *Brit. J. Dermatol.*, 2005, vol. 153, 919-924
- \* ZHANG, L. ; ANTHONAVAGE, M. ; HUANG, Q. ; LI, W.-H. ; EISINGER, M. Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2003, vol. 994, 154-161
- \* ZHANG, L. ; LI, W.-H. ; ANTHONAVAGE, M. ; EISINGER, M. Melanocortin-5 receptor: a marker of human sebocyte differentiation. *Peptides*, 2006, vol. 27, 413-420
- \* ZOUBOULIS, C.C. ; BOHM, M. Neurocrine regulation of sebocytes - a pathogenetic link between stress and acne. *Exp. Dermatol.*, 2004, vol. 13, 31-35