(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 445 456**

(51) Int. Cl.:

C07D 243/08	(2006.01)	***C07D 409/12***	(2006.01)
A61K 31/551	(2006.01)		
A61P 3/04	(2006.01)		
A61P 17/10	(2006.01)		
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 401/06	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 403/06	(2006.01)		
C07D 403/12	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2009** **E 09716155 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013** **EP 2257534**

(54) Título: **Antagonistas del receptor 5 de melanocortina 3-aminoalquil-1,4-diazepan-2-ona**

(30) Prioridad:

29.02.2008 US 32894 P
24.02.2009 US 391720

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.03.2014

(73) Titular/es:

MIMETICA PTY LIMITED (100.0%)
Level 2 143 Coronation Drive
Milton, QLD 4064, AU

(72) Inventor/es:

BLASKOVICH, MARK, ARNOLD, THOMAS y CASSIDY, PETER, JOSEPH

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 445 456 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Antagonistas del receptor 5 de melanocortina 3-aminoalquil-1,4-diazepan-2-ona

Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de antagonistas del receptor 5 de melanocortina. En particular, la presente invención se refiere a una familia de 1,4-diazepan-2-onas y derivados de las mismas que son antagonistas del receptor 5 de melanocortina. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

Antecedentes de la invención

El receptor 5 de melanocortina (MC5R) es un receptor acoplado a la proteína G (GPCR) que pertenece a la familia de los receptores de melanocortina. Hay cinco receptores de melanocortina que han sido aislados y clonados hasta la fecha: MC1R, MC2R, MC3R, MC4R y MC5R. Los receptores de melanocortina participan en una variedad de funciones fisiológicas, proporcionan varias oportunidades para intervención terapéutica en procesos fisiológicos mediante alteración (es decir, un aumento o disminución estadísticamente significativo) o modulación (por ejemplo, regulación por incremento o regulación por disminución) de la actividad de señalización de receptores de melanocortina.

Se han publicado revisiones de los receptores de melanocortina, y su potencial como dianas para terapia (Wikberg 2001; Bohm 2006). Los miembros de la familia de receptores de melanocortina son regulados por agonistas peptídicos naturales tales como ACTH y las hormonas estimulantes de melanocitos (α-, β-, γ-MSH) derivadas de pro-opiomelanocortina (POMC) y por antagonistas peptídicos tales como proteína señal de Agouti (ASP) y péptido relacionado con Agouti (AGRP). MC1R se expresa ampliamente y está asociado con pigmentación en melanocitos y con respuestas de inflamación en muchas células que participan en el sistema inmunitario. MC2R se diferencia de los otros receptores de melanocortina en que se une solo a ACTH, pero no a ligandos de MSH. Se expresa altamente en la glándula suprarrenal y controla la síntesis de corticosteroides. MC3R se encuentra en el cerebro, pero también en cualquier parte en el cuerpo, y parece desempeñar una función en la regulación de la homeostasis de energía, y posiblemente disfunción sexual. MC4R se encuentra casi exclusivamente en el cerebro, con algunos informes de su presencia en cualquier parte. Se ha asociado fuertemente al control de la alimentación, y también se ha implicado en el deseo sexual. MC5R se expresa ampliamente en tejidos periféricos, particularmente en las glándulas exocrinas, expresándose algún receptor también en el cerebro. Dada la amplitud de actividad asociada a los receptores de melanocortina se desea, cuando se busca elegir como diana uno de estos receptores, hacerlo selectivamente con el fin de evitar efectos secundarios asociados al antagonismo o agonismo de otro receptor en esta familia.

MC5R se ha clonado y expresado de múltiples especies, que incluyen seres humanos en 1993 (aunque llamado MC2 en este documento) (Chhajlani 1993), rata en 1994 (Griffon 1994), ratones en 1994 (Gantz 1994; Labbé 1994) y en 1995 (Fathi 1995), canino (Houseknecht 2003), mono rhesus (Huang 2000), oveja (Barrett 1994), pez cebra (Ringholm 2002), carpa dorada (Cerdá-Reverter 2003), mielga (Klovins 2004), trucha arco iris (Haitina 2004) y pollo (Ling 2004), también identificado el gen MC5R en cerdo (Kim 2000). Se han publicado patentes que cubren la secuencia de MC5R en seres humanos (Wikberg 2002), ratones (Yamada 1997), mono rhesus (Fong 2003) y perros (Houseknecht 2003).

El documento WO 2003/013571 A1 desvela receptor de melanocortina específico para compuestos miméticos de péptidos que tienen una variedad de estructuras y que incluyen derivados de diazepan-2-ona, que no están sustituidos en la posición 5 del resto de diazepan-2-ona.

El documento US 2003/232807 desvela compuestos heteroaromáticos que pueden actuar de agonistas de receptores de melanocortina. Específicamente, el documento desvela compuestos que son derivados de piperazina y homopiperazina y enseña que los compuestos desvelados actúan de agonistas de receptores de melanocortina.

El documento WO 2003/068738 A1 también desvela compuestos heteroaromáticos que tienen actividad contra receptores de melanocortina. Específicamente, este documento desvela derivados de pirrol que se establece que son agonistas y antagonistas de receptores de melanocortina.

El documento WO 2008/017852 A1 desvela que los derivados de piperazina pueden actuar como agonistas de receptores de melanocortina.

MC5R se ha implicado en la regulación de la secreción de sebo por varios estudios, como se resume en 2006 (Zhang 2006). Ratones que carecen de MC5R tienen producción de sebo reducida, como se ha evidenciado por una marcada capacidad para repeler agua de su pelaje, y una cantidad reducida de sebo aislado de sus pelajes. Significativamente, estos ratones estuvieron por lo demás generalmente sanos, con anomalías no fácilmente visibles (aspecto, comportamiento, crecimiento, masa muscular, masa adiposa, reproducción, corticosterona basal e inducida por el estrés, niveles de glucosa e insulina) (Chen 1997). Otros estudios han identificado reducciones en feromonas, causando alteraciones en comportamientos agresivos entre ratones (Caldwell 2002; Morgan 2004a;

Morgan 2004b; Morgan 2006). Ratones en los que ligandos nativos de péptidos derivados de POMC se han inactivado muestran un fenotipo similar (Yaswen 1999). Ratas inyectadas con α-MSH aumentaron el 30-37 % las tasas de producción de sebo, mientras que la eliminación del lóbulo neurointermedio (la fuente de MSH) provocó una disminución del 35 % en la secreción de sebo, que se restauró tras la administración de α-MSH (Thody 1973). Se observó un efecto sinérgico entre α-MSH y testosterona en ratas, aumentando la testosterona los volúmenes de glándulas y células sebáceas (supuestamente mediante proliferación elevada), aumentando α-MSH la lipogénesis dérmica y aumentando la combinación la secreción de sebo (Thody 1975a; Thody 1975b).

A un nivel celular se ha mostrado que los sebocitos humanos expresan MC5R, mediante la detección de transcritos de MC5R en glándulas sebáceas microdiseccionadas (Thiboutot 2000), detección de MC5R en glándulas sebáceas faciales humanas por inmunotinción (Hatta 2001), detección de ARNm de MC5R y MC5R en glándulas sebáceas humanas, sebocitos humanos cultivados y células prepuciales de rata (Thiboutot 2000) y detección de MC5R como partículas punteadas dentro de glándulas sebáceas por tinción con anticuerpos policlonales, observados en sebocitos diferenciados, pero no no diferenciados (Zhang 2006). También se detectó ARNm de MC5R en glándulas sebáceas de la piel de ratones naturales, pero no en secciones de piel de los ratones inactivados en MC5R (Chen 1997). El tratamiento de sebocitos humanos con toxina del cólera (ChT), extracto de pituitaria bovina (BPE), α-MSH o NDP-MSH aumenta la formación de gotitas de lípidos, síntesis de escualeno y expresión de MC5R (Zhang 2003; Zhang 2006). Aunque tanto MC1R como MC5R se han detectado en células sebáceas, el tratamiento de cultivo celular de sebocitos humanos primarios con NDP-MSH o BPE provocó un aumento sustancial en la expresión de MC5R humano en comparación con condiciones libres de suero, que se correlacionan con la diferenciación de sebocitos. Líneas celulares sebáceas inmortalizadas (SZ-95, TSS-1 y SEB-1) también muestran expresión de MC5R (Jeong 2007; Smith 2007a; Phan 2007). Estos estudios sugieren que los antagonistas de MC5R podrían ser útiles en reducir la secreción de sebo en mamíferos y, por tanto, en el tratamiento de afecciones asociadas al exceso de secreción de sebo.

Se encontró que una familia de derivados de 1,2,4-tiadiazol con actividad antagonista de MC5R (138-320 nM) reducía la formación de sebo tanto en cultivos celulares de sebocitos humanos como cuando se aplicaba tópicamente a piel humana injertada sobre ratones inmunodeficientes (Eisinger 2003a-d; 2006a,b).

La excesiva secreción de sebo, o seborrea, es una aflicción común. Glándulas sebáceas aparecen en la mayor parte del cuerpo, con densas concentraciones de grandes glándulas sobre la cara, cuero cabelludo y tronco superior (Simpson y Cunliffe p43.1). La secreción sebácea es dependiente en parte de las hormonas andrógenas, posiblemente parcialmente mediada por el procesamiento de 5α-reductasa de testosterona a 5α-DHT (dihidrotestosterona). El sebo consiste en una mezcla de lípidos específica para especie. En seres humanos, ésta consiste en aproximadamente el 58 % de glicéridos, 26 % de ésteres de cera, 12 % de escualeno y 4 % de colesterol/ésteres de colesterol (Simpson y Cunliffe p43.5). La presencia de escualeno es casi exclusivamente característica del sebo humano. La función del sebo no está bien definida, pero se cree que tiene propiedades fungistáticas, y desempeña una función en la pérdida de humedad de, y repelencia de agua de, la epidermis (Simpson y Cunliffe p43.6; Danby 2005; Porter 2001; Shuster 1976; Kligman 1963).

La excesiva secreción de sebo se ha asociado al desarrollo de acné vulgar. El acné vulgar es una enfermedad común que afecta a un 80 % estimado de la población del mundo en alguna etapa de sus vidas. Es más probable que una persona desarrolle acné que cualquier otra enfermedad, aunque la gravedad varía enormemente (Simpson y Cunliffe p43.16). El acné alcanza un pico en prevalencia y gravedad en adolescentes de 14-19 años de edad, afectándose aproximadamente el 35-40 %, pero en un número significativo de pacientes (7-24 %) persiste más allá de los 25 años de edad (Simpson y Cunliffe p43.15). De pacientes tratados para acné, un estudio encontró que el 80 % todavía tenía síntomas a los 30-40 años de edad (Simpson y Cunliffe p43.16). Aunque el acné no es una enfermedad potencialmente mortal, puede tener un grave impacto sobre la calidad de vida de un paciente (Follador 2006), mostrando un estudio de pacientes con acné grave un impacto similar a afecciones médicas crónicas mucho más graves tales como asma, epilepsia, diabetes, dolor de espalda o artritis (Mallon 1999).

Se cree que cuatro factores importantes participan en la patogénesis del acné: (i) elevada producción de sebo (seborrea), (ii) hipercornificación/bloqueo del conducto pilosebáceo (comodogénesis), (iii) infección del conducto con *P. acnes,* y (iv) inflamación del conducto pilosebáceo (Simpson y Cunliffe p43.15; Williams 2006). Varios estudios han demostrado un claro enlace entre la elevada producción de sebo y la presencia y gravedad del acné (Simpson y Cunliffe p43.17; Youn 2005; Piérard 1987; Harris 1983; Cotterill 1981; Thody 1975c; Pochi 1964). Un estudio de 2007 encontró una correlación entre la secreción de sebo y el desarrollo de acné en niños preadolescentes (Mourelatos 2007). El sebo es el principal nutriente de *P. acnes,* así la reducción de sebo reducirá la posterior infección bacteriana y respuesta de inflamación.

Parece que las hormonas sexuales andrógenas desempeñan una función en el desarrollo de acné, con fuertes correlaciones con la producción de sebo (Makrantonaki 2007). Están autorizadas dos píldoras anticonceptivas orales por la FDA para el tratamiento de acné vulgar (Harper 2005), y estos compuestos parecen actuar reduciendo la formación de sebo mediada por andrógenos. Dieta (Cordain 2005; Smith 2007b), estrés (Zouboulis 2004) y factores genéticos (Goulden 1999; Bataille 2006) también pueden desempeñar una función en el acné, de nuevo posiblemente mediante la elevada producción de sebo.

Los actuales tratamientos para acné vulgar se basan predominantemente en tratar la infección y las etapas de inflamación de la enfermedad con un gran número de diferentes formulaciones de antibióticos tópicos (por ejemplo, peróxido de benzoílo, tetraciclina, eritromicina, clindamicina) y retinoides (por ejemplo, ácido retinoico, isotretinoína, adapaleno, tazaroteno) en uso, tanto solos como en combinación; algunos de éstos también poseen acción antiinflamatoria (Simpson y Cunliffe p43.36-43,38). Muchos de estos tratamientos son de eficacia limitada, particularmente para casos graves de acné. Un problema que va en aumento es el desarrollo de cepas resistentes a antibióticos de *P. acnes* (Simpson y Cunliffe p43.37, 43,46; Williams 2006). Tanto los retinoides tópicos como el peróxido de benzoílo producen irritación de la piel, y los retinoides pueden producir fotosensibilidad (Williams 2006). Las terapias orales incluyen isotretinoína, antibióticos, hormonas y esteroides. En mujeres, se ha mostrado que los antiandrógenos reducen la producción de sebo (aproximadamente el 40-80 %, aunque sin grupo de control de placebo) y mejoran el acné (Simpson y Cunliffe p43.44; Burke 1984; Goodfellow 1984). Las terapias basadas en láser y en UV están ganado aceptación, y se cree que actúan mediante el calentamiento de la glándula sebácea, seguido de reducción en la formación de sebo; con reducciones en tanto la formación de sebo como lesiones de acné medidas (Jih 2006; Bhardwaj 2005). De las muchas terapias disponibles para el acné, solo la isotretinoína oral y las terapias hormonales actúan regulando la glándula sebácea para reducir la secreción de sebo (Clarke 2007).

El tratamiento para el acné más eficaz, la isotretinoína oral (ácido 13-cis-retinoico, Roaccutane, Accutane), se introdujo en 1983 y todavía sigue siendo la terapia antiacné más clínicamente eficaz. Es el único tratamiento conocido con fuerte actividad sebosupresora, reduciendo la secreción de sebo hasta el 90 % después de 8-12 semanas de terapia (60-70 % en 2 semanas) (Simpson y Cunliffe p43.47; Jones 1983; Goldstein 1982; King 1982). A diferencia, los retinoides tópicos no tienen efecto sobre la producción de sebo. La isotretinoína oral también es antiinflamatoria, reduce la comedogénesis y reduce la infección por *P. acnes*. El mecanismo de acción no es todavía claro, y parece que los metabolitos de isotretinoína desempeñan una función significativa. La isotretinoína induce la apoptosis y detención del ciclo celular en cultivo celular de sebocitos SEB-1 inmortalizados humanos (Nelson 2006). Desafortunadamente, la isotretinoína oral tiene graves efectos secundarios; el más significativo es un teratógeno y requiere un programa de registro para su uso en EE.UU. La FDA ha expedido una advertencia contra las compras en línea de isotretinoína. También se recomienda análisis de sangre de lípidos para lípidos en ayunas y función hepática durante el tratamiento (Williams 2006). La isotretinoína se ha implicado (aunque no substantivamente) con efectos psicológicos adversos, que incluyen suicidio y depresión (Marqueling 2005).

Otras formas de acné, tales como acné conglobata o acné fulminante, pueden también responder a un agente reductor de sebo. La seborrea, o excesiva producción de aceite por la piel, se asocia frecuentemente a acné grave. La dermatitis seborreica (DS) es una enfermedad de la piel asociada a áreas ricas en sebo del cuero cabelludo, cara y tronco con piel enrojecida pruriginosa escamosa con descamación que afecta al 3-5 % de la población; la caspa representa una forma leve de esta dermatitis que afecta al 15-20 % de la población. La seborrea y la DS aparecen más comúnmente en pacientes con enfermedad de Parkinson o trastornos del estado de ánimo (parálisis facial, lesión supraorbital, poliomielitis, siringomielia, cuadriplejia, lesión unilateral al ganglio de Gasser y aquellos con VIH/SIDA) (Plewig 1999). Estudios han mostrado que la dermatitis seborreica también está asociada a pancreatitis alcohólica crónica, virus de la hepatitis C y diversos cánceres. También es común en pacientes con trastornos genéticos, tales como síndrome de Down, enfermedad de Hailey-Hailey y síndrome cardiofaciocutáneo (Gupta 2004). Los antagonistas de MC5R pueden ser útiles para tratar estas indicaciones.

Aunque es raro, se han descrito una variedad de tumores que implican glándulas sebáceas o células sebáceas (por ejemplo, Ide 1999; Mariappan 2004; Kruse 2003). El síndrome de Muir-Torre consiste en adenomas de las glándulas sebáceas asociados a un adenocarcinoma interno (normalmente colon, mama, ovario o próstata). La prevención de la diferenciación de células sebáceas puede proporcionar un tratamiento eficaz para detener el crecimiento tumoral. La isotretinoína oral se ha usado para este fin (Graefe 2000). La hiperplasia sebácea es una hiperplasia benigna de las glándulas sebáceas, que genera pequeñas pápulas amarillentas sobre la superficie de la piel, normalmente la cara. La enfermedad está asociada a la excesiva proliferación de sebocitos no diferenciada, pero no a la excesiva formación de sebo. Las glándulas sebáceas ectópicas (manchas de Fordyce) son pápulas amarrillas similares encontradas en la boca o sobre la diáfisis del pene. Ambas responden a isotretinoína oral. Un compuesto que redujera la proliferación de sebocitos podría ser un tratamiento eficaz.

α-MSH muestra efectos inmunosupresores en seres humanos, suprimiendo una variedad de respuestas de inflamación, y MC5R participa en estas actividades inmunomoduladoras. Se encontró que el ARNm de MC5R se expresaba a altos niveles en linfocitos T colaboradores (Th) CD4+ y en niveles moderados en otros leucocitos de sangre periférica humana (Andersen 2005). En ratones, MC5R se detectó en los órganos linfoides (Labbé, 1994), y MC5R se encontró sobre la superficie de células de pro-linfocito B de ratón en las que parece mediar en la activación de α-MSH de la ruta de señalización de JAK2, potenciando la proliferación celular (Buggy 1998). La inducción de linfocitos T reguladores CD25+ CD4+ por α-MSH también parece ser mediante MC5R (Taylor 2001).

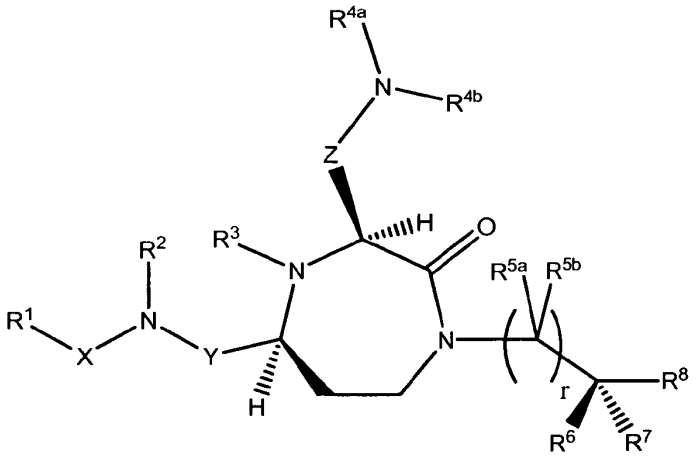
Por los motivos descritos anteriormente se desearía proporcionar antagonistas de MC5R que pudieran usarse en varias áreas terapéuticas. La regulación terapéutica de la transducción de señales biológicas incluye la modulación de eventos celulares mediados por MC5R que incluyen, entre otros, inhibición o potenciación de interacciones entre moléculas de unión a MC5R y activantes o desactivantes, o de otros agentes que regulan actividades de MC5R. Un aumento en la capacidad para así regular MC5R puede facilitar el desarrollo de procedimientos para modular la secreción de sebo u otros procedimientos biológicos, y para tratar afecciones asociadas a tales rutas tales como

acné como se ha descrito anteriormente.

Los presentes solicitantes han identificado ahora una familia de 1,4-diazepan-2-onas que muestran actividad antagonista de MC5R que debe ser útil en el tratamiento de afecciones relacionadas con MC5R.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que:

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

X está seleccionado del grupo que consiste en -C(=O)-, -OC(=O)-, -NHC(=O)-, $-(CR^{11}R^{12})_s$ y $-S(=O)_2-$;

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

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido;

R^{4a} está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, $C(=O)R^{15}$, $C(=O)NR^{15}R^{16}$, $C(=O)OR^{15}$, SO_2R^{15}, C(=O)H, $-C(=NR^{15})-NR^{16}R^{17}$ y OR^{15},

R^{4b} está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, $C(=O)R^{15}$, $C(=O)NR^{15}R^{16}$, $C(=O)OR^{15}$, o

R^{4a} y R^{4b}, cuando se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un resto heterocíclico opcionalmente sustituido, o

uno de R^{4a} y R^{4b}, cuando se toma conjuntamente con cualquiera de R^{13} o R^{14}, forma un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

cada R^{5a} y R^{5b} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_1-C_{12}, hidroxialquilo C_1-C_{12} y haloalquilo C_1-C_{12}, o

uno o más de R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman conjuntamente con uno o más de R^6, R^7 y R^8 y los átomos a los que están unidos, forman un resto seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido,

heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido;

R^6, R^7 y R^8 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquenilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carboxi opcionalmente sustituido, alquiloxi C_1-C_{12} y tio opcionalmente sustituido, o

(a) cuando se toman conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, dos o más de R^6, R^7 y R^8 forman un resto seleccionado del grupo que consiste en alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, o

(b) uno o más de R^6, R^7 y R^8, cuando se toman conjuntamente con uno o más de R^{5a} y R^{5b} y los átomos a los que están unidos, forman un resto seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido;

cada R^9 y R^{10} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido;

cada R^{11} y R^{12} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, y alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido;

cada R^{13} y R^{14} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, 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} y haloalquiloxi C_1-C_{12}, o

cuando se toman conjuntamente con el carbono al que están unidos, R^{13} y R^{14} forman un cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, o un grupo heterocicloalquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, o

uno de R^{13} y R^{14}, cuando se toma conjuntamente con uno de R^{4a} y R^{4b}, forman un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

cada R^{15}, R^{16} y R^{17} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, o

dos cualesquiera de R^{15}, R^{16} y R^{17}, cuando se toman conjuntamente con los átomos a los que están unidos, forman un grupo cíclico opcionalmente sustituido;

n es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;

q es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

r es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;

s es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

En esta memoria descriptiva se usan varios términos que son muy conocidos para un destinatario experto. Sin embargo, para los fines de claridad se definirán varios términos.

Como se usa en el presente documento, el término “sin sustituir” significa que no hay sustituyente o que los únicos sustituyentes son hidrógeno.

El término “opcionalmente sustituido” como se usa en toda la memoria descriptiva indica que el grupo puede o puede no estar adicionalmente sustituido o condensado (de manera que se forme un sistema policíclico condensado), con uno o más grupos sustituyentes de no hidrógeno. En ciertas realizaciones, los grupos sustituyentes son uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, =O, =S, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquenilo,

heteroarilalquenilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, alquiloxi, alquiloxialquilo, alquiloxicicloalquilo, alquiloxiheterocicloalquilo, alquiloxiarilo, alquiloxiheteroarilo, alquiloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalqueniloxi, ariloxi, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, aminosulfinilaminoalquilo, -C(=O)OH, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, C(=O)N$R^a$$R^b$, C(=NOH)$R^a$, C(=N$R^a$)N$R^b$$R^c$, N$R^a$$R^b$, N$R^a$C(=O)$R^b$, N$R^a$C(=O)O$R^b$, N$R^a$C(=O)N$R^b$$R^C$, N$R^a$C(=N$R^b$)N$R^C$$R^d$, N$R^a$$SO_2$$R^b$,-S$R^a$, SO_2N$R^a$$R^b$, -O$R^a$, OC(=O)N$R^a$$R^b$, OC(=O)$R^a$ y acilo,

en las que R^a, R^b, R^c y R^d están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{12}, haloalquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, heteroalquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, heterocicloalquilo C_1-C_{12}, heterocicloalquenilo C_1-C_{12}, arilo C_6-C_{18}, heteroarilo C_1-C_{18} y acilo, o dos cualesquiera o más de R^a, R^b, R^c y R^d, cuando se toman conjuntamente con los átomos a los que están unidos, forman un sistema de anillo heterocíclico con 3 a 12 átomos de anillo.

En una realización, cada sustituyente opcional está seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halógeno, =O, =S, -CN, -NO_2, -CF_3, -OCF_3, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, hidroxialquilo, alquiloxi, alquiloxialquilo, alquiloxiarilo, alquiloxiheteroarilo, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalqueniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, aminoalquilo, -COOH, -SH y acilo.

Ejemplos de sustituyentes opcionales particularmente adecuados incluyen F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, OH, OCH_3, CF_3, OCF_3, NO_2, NH_2 y CN.

En las definiciones de varios sustituyentes más adelante se estable que “el grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente”. Esto pretende significar que el uso del término pretende englobar la situación en la que el grupo es un ligador entre dos otras porciones de la molécula, además de en la que es un resto terminal. Usando el término alquilo como ejemplo, algunas publicaciones usarían el término “alquileno” para un grupo de puente y de ahí que en estas otras publicaciones haya una distinción entre los términos “alquilo” (grupo terminal) y “alquileno” (grupo de puente). En la presente solicitud no se hace tal distinción, y la mayoría de los grupos pueden estar tanto en un grupo de puente como un grupo terminal.

Varios términos van seguidos del modificador que indica el número de átomos de carbono presente en el resto. Por ejemplo, el modificador “C_1-C_6” detrás del término “alquilo” indica que el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Además, el modificador “C_1-C_8” detrás del término “heteroarilo” indica que el anillo heteroaromático puede tener de 1 a 18 átomos de carbono como parte del número total de átomos en el sistema de anillo.

“Acilo” significa un grupo R-C(=O)- en el que el grupo R puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo como se define en el presente documento. Ejemplos de acilo incluyen acetilo y benzoílo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal, está unido al resto de la molécula mediante el carbono del carbonilo.

“Acilamino” significa un grupo R-C(=O)-NH- en el que el grupo R puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo; arilo o heteroarilo como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el átomo de nitrógeno.

“Alquenilo” como grupo o parte de un grupo indica un grupo de hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado, preferentemente que tiene 2-14 átomos de carbono, más preferentemente 2-12 átomos de carbono, lo más preferentemente 2-6 átomos de carbono, en la cadena normal. El grupo puede contener una pluralidad de dobles enlaces en la cadena normal y la orientación alrededor de cada una es independientemente E o Z. Grupos alquenilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo y nonenilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

“Alqueniloxi” se refiere a un grupo alquenil-O- en el que alquenilo es como se define en el presente documento. Grupos alqueniloxi preferidos son grupos alqueniloxi C_1-C_6. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el átomo de oxígeno.

“Alquilo” como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático lineal o ramificado, preferentemente un alquilo C_1-C_{14}, más preferentemente un alquilo C_1-C_{10}, lo más preferentemente C_1-C_6, a menos que se indique lo contrario. Ejemplos de sustituyentes de alquilo C_1-C_6 lineales y ramificados adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, hexilo y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

“Alquilamino” incluye tanto mono-alquilamino como dialquilamino, a menos que se especifique. “Mono-alquilamino” significa un grupo alquil-NH- en el que alquilo es como se define en el presente documento. “Dialquilamino” significa un grupo $(alquil)_2N$- en el que cada alquilo puede ser igual o diferente y son cada uno como se definen en el presente documento para alquilo. El grupo alquilo es preferentemente un grupo alquilo C_1-C_6. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el átomo de nitrógeno.

“Alquilaminocarbonilo” se refiere a un grupo de fórmula $(alquil)_x(H)_yNC(=O)$- en la que x es 1 ó 2, y la suma de x+y =2. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el carbono del carbonilo.

“Alquiloxi” se refiere a un grupo alquil-O- en el que alquilo es como se define en el presente documento. Preferentemente, el alquiloxi es un alquiloxi C_1-C_6. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxi y etoxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

“Alquiloxialquilo” se refiere a un grupo alquiloxi-alquil- en el que los restos alquiloxi y alquilo son como se definen en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el grupo alquilo.

“Alquiloxiarilo” se refiere a un grupo alquiloxi-aril- en el que los restos alquiloxi y arilo son como se definen en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el grupo arilo.

“Alquiloxicarbonilo” se refiere a un grupo alquil-O-C(=O)- en el que alquilo es como se define en el presente documento. El grupo alquilo es preferentemente un grupo alquilo C_1-C_6. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el carbono del carbonilo.

“Alquiloxicicloalquilo” se refiere a un grupo alquiloxi-cicloalquil- en el que los restos alquiloxi y cicloalquilo son como se definen en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el grupo cicloalquilo.

“Alquiloxiheteroarilo” se refiere a un grupo alquiloxi-heteroaril- en el que los restos alquiloxi y heteroarilo son como se definen en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el grupo heteroarilo.

“Alquiloxiheterocicloalquilo” se refiere a un grupo alquiloxi-heterocicloalquil- en el que los restos alquiloxi y heterocicloalquilo son como se definen en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el grupo heterocicloalquilo.

“Alquilsulfinilo” significa un grupo alquil-S-(=O)- en el que alquilo es como se define en el presente documento. El grupo alquilo es preferentemente un grupo alquilo C_1-C_6. Grupos alquilsulfinilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metilsulfinilo y etilsulfinilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el átomo de azufre.

“Alquilsulfonilo” se refiere a un grupo alquil-$S(=O)_2$- en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. El grupo alquilo es preferentemente un grupo alquilo C_1-C_6. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilo y etilsulfonilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el átomo de azufre.

“Alquinilo” como grupo o parte de un grupo significa un grupo de hidrocarburo alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado, preferentemente que tiene de 2-14 átomos de carbono, más preferentemente 2-12 átomos de carbono, más preferentemente 2-6 átomos de carbono en la cadena normal. Estructuras a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etinilo y propinilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

“Alquiniloxi” se refiere a un grupo alquinil-O- en el que alquinilo es como se define en el presente documento. Grupos alquiniloxi preferidos son grupos alquiniloxi C_1-C_6. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el átomo de oxígeno.

“Aminoalquilo” significa un grupo NH_2-alquil- en el que el grupo alquilo es como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el grupo alquilo.

“Aminosulfonilo” significa un grupo NH_2-$S(=O)_2$-. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el átomo de azufre.

“Arilo” como grupo o parte de un grupo indica (i) un carbociclo aromático monocíclico opcionalmente sustituido, o condensado policíclico (estructura de anillo que tiene átomos de anillo que son todos carbono), que tiene

preferentemente de 5 a 12 átomos por anillo. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, y similares; (ii) un resto carbocíclico aromático bicíclico opcionalmente sustituido parcialmente saturado en el que un grupo fenilo y cicloalquilo C_{5-7} o cicloalquenilo C_{5-7} están condensados juntos para formar una estructura cíclica, tal como tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Normalmente un grupo arilo es un grupo arilo C_6-C_{18}.

"Arilalquenilo" significa un grupo aril-alquenil- en el que arilo y alquenilo son como se definen en el presente documento. Grupos arilalquenilo a modo de ejemplo incluyen fenilalilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el grupo alquenilo.

"Arilalquilo" significa un grupo aril-alquil- en el que los restos arilo y alquilo son como se definen en el presente documento. Grupos arilalquilo preferidos contienen un resto alquilo C_{1-5}. Grupos arilalquilo a modo de ejemplo incluyen bencilo, fenetilo, 1-naftalenometilo y 2-naftalenometilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el grupo alquilo.

"Arilalquiloxi" se refiere a un grupo aril-alquil-O- en el que alquilo y arilo son como se definen en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el átomo de oxígeno.

"Arilamino" incluye tanto mono-arilamino como di-arilamino a menos que se especifique. Mono-arilamino significa un grupo de fórmula aril-NH- en el que arilo es como se define en el presente documento. Di-arilamino significa un grupo de fórmula $(aril)_2N$- en el que cada arilo puede ser igual o diferente y son cada uno como se definen en el presente documento para arilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el átomo de nitrógeno.

"Arilheteroalquilo" significa un grupo aril-heteroalquil- en el que los restos arilo y heteroalquilo son como se definen en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el grupo heteroalquilo.

"Ariloxi" se refiere a un grupo aril-O- en el que el arilo es como se define en el presente documento. Preferentemente, ariloxi es un ariloxi C_6-C_{18}, más preferentemente un ariloxi C_6-C_{10}. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el átomo de oxígeno.

"Arilsulfonilo" significa un grupo aril-$S(=O)_2$- en el que el grupo arilo es como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el átomo de azufre.

Un "enlace" es un enlace entre átomos en un compuesto o molécula. El enlace puede ser un enlace sencillo, un doble enlace o un triple enlace.

"Grupo cíclico" se refiere a sistema de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado. Ejemplos de grupos cíclicos incluyen cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo.

"Cicloalquenilo" significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico no aromático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene preferentemente 5-10 átomos de carbono por anillo. Anillos de cicloalquenilo monocíclicos a modo de ejemplo incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo. El grupo cicloalquenilo puede estar sustituido con uno o más grupos de sustituyentes. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

"Cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado monocíclico o condensado o espiropolicíclico, preferentemente que contiene de 3 a 9 carbonos por anillo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares, a menos que se especifique de otro modo. Incluye sistemas monocíclicos tales como ciclopropilo y ciclohexilo, sistemas bicíclicos tales como decalina, y sistemas policíclicos tales como adamantano. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

"Cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquil-alquil- en el que los restos cicloalquilo y alquilo son como se definen en el presente documento. Grupos monocicloalquilalquilo a modo de ejemplo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y cicloheptilmetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el grupo alquilo.

"Cicloalquilalquenilo" significa un grupo cicloalquil-alquenil- en el que los restos cicloalquilo y alquenilo son como se definen en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el grupo alquenilo.

"Cicloalquilheteroalquilo" significa un grupo cicloalquil-heteroalquil- en el que los restos cicloalquilo y heteroalquilo son como se definen en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el grupo heteroalquilo.

“Cicloalquiloxi” se refiere a un grupo cicloalquil-O- en el que cicloalquilo es como se define en el presente documento. Preferentemente, cicloalquiloxi es un cicloalquiloxi C_1-C_6. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropanoxi y ciclobutanoxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el átomo de oxígeno.

“Cicloalqueniloxi” se refiere a un grupo cicloalquenil-O- en el que el cicloalquenilo es como se define en el presente documento. Preferentemente, cicloalqueniloxi es un cicloalqueniloxi C_1-C_6. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el átomo de oxígeno.

“Haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se han sustituido con un átomo de halógeno seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo. Un grupo haloalquilo normalmente tiene la fórmula $C_nH_{(2n+1m)}X_m$ en la que cada X está seleccionado independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br y I. En grupos de este tipo n es normalmente de 1 a 10, más preferentemente de 1 a 6, lo más preferentemente 1 a 3. m es normalmente 1 a 6, más preferentemente 1 a 3. Ejemplos de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

“Haloalquenilo” se refiere a un grupo alquenilo como se define en el presente documento en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se ha sustituido con un átomo de halógeno independientemente seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br y I.

“Haloalquinilo” se refiere a un grupo alquinilo como se define en el presente documento en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se ha sustituido con un átomo de halógeno independientemente seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br y I.

“Halógeno” representa cloro, flúor, bromo o yodo.

“Heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene preferentemente de 2 a 14 carbonos, más preferentemente 2 a 10 carbonos en la cadena, uno o más de los cuales se han sustituido con un heteroátomo seleccionado de S, O, P y N. Heteroalquilos a modo de ejemplo incluyen éteres de alquilo, alquilaminas secundarias y terciarias, amidas, sulfuros de alquilo, y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

“Heteroarilo”, tanto solo como parte de un grupo, se refiere a grupos que contienen un anillo aromático (preferentemente un anillo aromático de 5 ó 6 miembros) que tiene uno o más heteroátomos como átomos de anillo en el anillo aromático, siendo el resto de los átomos de anillo átomos de carbono. Heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de heteroarilo incluyen tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isoindolizina, xantoleno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tetrazol, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, cinolina, carbazol, fenantridina, acridina, fenazina, tiazol, isotiazol, fenotiazina, oxazol, isooxazol, furazano, fenoxazina, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4- o 5-isoquinolinilo, 1-, 2- o 3- indolilo y 2- o 3-tienilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

“Heteroarilalquilo” significa un grupo heteroaril-alquilo en el que los restos heteroarilo y alquilo son como se definen en el presente documento. Grupos heteroarilalquilo preferidos contienen un resto alquilo inferior. Grupos heteroarilalquilo a modo de ejemplo incluyen piridilmetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el grupo alquilo.

“Heteroarilalquenilo” significa un grupo heteroaril-alquenil- en el que los restos heteroarilo y alquenilo son como se definen en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el grupo alquenilo.

“Heteroarilheteroalquilo” significa un grupo heteroaril-heteroalquil- en el que los restos heteroarilo y heteroalquilo son como se definen en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el grupo heteroalquilo.

“Heteroariloxi” se refiere a un grupo heteroaril-O- en el que heteroarilo es como se define en el presente documento. Preferentemente, heteroariloxi es un heteroariloxi C_1-C_{12}. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el átomo de oxígeno.

“Heterocíclico” se refiere a sistema de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno como átomo de anillo. Ejemplos de restos heterocíclicos incluyen heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y heteroarilo.

“Heterocicloalquenilo” se refiere a un heterocicloalquilo como se define en el presente documento, pero que contiene al menos un doble enlace. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

“Heterocicloalquilo” se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o policíclico saturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre, oxígeno, preferentemente de 1 a 3 heteroátomos, en al menos un anillo. Cada anillo es preferentemente de 3 a 10 miembros, más preferentemente 4 a 7 miembros. Ejemplos de sustituyentes de heterocicloalquilo adecuados incluyen pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotiofuranilo, piperidilo, piperazilo, tetrahidropiranilo, morfilino, 1,3-diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano y 1,4-oxatiapano. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

“Heterocicloalquilalquilo” se refiere a un grupo heterocicloalquil-alquil- en el que los restos heterocicloalquilo y alquilo son como se definen en el presente documento. Grupos heterocicloalquilalquilo a modo de ejemplo incluyen (2-tetrahidrofuril)metilo, (2-tetrahidrotiofuranil)metilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el grupo alquilo.

“Heterocicloalquilalquenilo” se refiere a un grupo heterocicloalquil-alquenil- en el que los restos heterocicloalquilo y alquenilo son como se definen en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el grupo alquenilo.

“Heterocicloalquilheteroalquilo” significa un grupo heterocicloalquil-heteroalquil- en el que los restos heterocicloalquilo y heteroalquilo son como se definen en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el grupo heteroalquilo.

“Heterocicloalquiloxi” se refiere a un grupo heterocicloalquil-O- en el que heterocicloalquilo es como se define en el presente documento. Preferentemente, heterocicloalquiloxi es un heterocicloalquiloxi C_1-C_6. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el átomo de oxígeno.

“Heterocicloalqueniloxi” se refiere a un grupo heterocicloalquenil-O- en el que heterocicloalquenilo es como se define en el presente documento. Preferentemente, heterocicloalqueniloxi es un heterocicloalqueniloxi C_1-C_6. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el átomo de oxígeno.

“Hidroxialquilo” se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento en que uno o más de los átomos de hidrógeno se ha sustituido con un grupo OH. Un grupo hidroxialquilo normalmente tiene la fórmula $C_nH_{(2n+1-x)}(OH)_x$. En grupos de este tipo, n es normalmente de 1 a 10, más preferentemente de 1 a 6, lo más preferentemente 1 a 3. x es normalmente 1 a 6, más preferentemente 1 a 3.

“Alquilo inferior” como grupo significa, a menos que se especifique de otro modo, un grupo de hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, más preferentemente 1 a 4 carbonos, tales como metilo, etilo, propilo (n-propilo o isopropilo) o butilo (n-butilo, isobutilo o terc-butilo). El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

“Sulfinilo” significa un grupo R-S(=O)- en el que el grupo R puede ser OH, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo; grupo arilo o heteroarilo como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el átomo de azufre.

“Sulfinilamino” significa un grupo R-S(=O)-NH- en el que el grupo R puede ser OH, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo; grupo arilo o heteroarilo como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el átomo de nitrógeno.

“Sulfonilo” significa un grupo R-S(=O)$_2$- en el que el grupo R puede ser OH, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo; grupo arilo o heteroarilo como se define en el presente documento. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el átomo de azufre.

“Sulfonilamino” significa un grupo R-S(=O)$_2$-NH-. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula mediante el átomo de nitrógeno.

También se describen formas isoméricas que incluyen diaestereoisómeros, enantiómeros, tautómeros e isómeros geométricos en isómero configuracional “E” o “Z” o una mezcla de isómeros E y Z. También se entiende que algunas formas isoméricas tales como diaestereómeros, enantiómeros e isómeros geométricos pueden separarse por procedimientos físicos y/o químicos y por aquellos expertos en la materia.

Algunos de los compuestos de las realizaciones desveladas pueden existir como estereoisómeros, racematos y/o mezclas individuales de enantiómeros y/o diaestereómeros. Todos aquellos estereoisómeros, racematos y mezclas individuales pretenden estar dentro del alcance de la materia descrita y reivindicada.

La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) en los que uno o más átomos tienen el mismo número atómico que, pero una masa atómica o número

másico diferente de, la masa atómica o número másico normalmente encontrado en la naturaleza.

Ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno tales como ^{2}H y ^{3}H, carbono tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, cloro tales como ^{36}Cl, flúor tales como ^{18}F, yodo tales como ^{23}I y ^{125}I, nitrógeno tales como ^{13}N y ^{15}N, oxígeno tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, fósforo tales como ^{32}P, y azufre tales como ^{35}S.

Ciertos compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I), por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejido de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para este fin en vista de su facilitad de incorporación y rápidos medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, elevada semivida *in vivo* o reducidos requisitos de dosificación, y de ahí que puedan preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP) para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

Compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas para aquellos expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a aquellos descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos usando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Adicionalmente, la fórmula (I) pretende cubrir, si procede, formas solvatadas, además de sin solvatar, de los compuestos. Así, cada fórmula incluye compuestos que tienen la estructura indicada, que incluye las formas hidratadas, además de las formas no hidratadas.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos anteriormente identificados, e incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, sulfúrico y fosfórico. Ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales son fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, fumárico, maleico, alquilsulfónico, arilsulfónico. Información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. En el caso de agentes que son sólidos, se entiende por aquellos expertos en la materia que los compuestos inventivos, agentes y sales pueden existir en formas cristalinas o polimórficas diferentes, todas las cuales pretenden estar dentro del alcance de la presente invención y fórmulas especificadas.

“Profármaco” significa un compuesto que experimenta conversión a un compuesto de fórmula (I) dentro de un sistema biológico, normalmente por medios metabólicos (por ejemplo, mediante hidrólisis, reducción u oxidación). Por ejemplo, un profármaco de éster de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede ser convertible por hidrólisis *in vivo* a la molécula parental. Ésteres adecuados de compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo son, por ejemplo, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis-β-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-*p*-toluoiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, *p*-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos. Como otro ejemplo, un profármaco de éster de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxi puede ser convertible por hidrólisis *in vivo* en la molécula parental (ejemplos de profármacos de éster son aquellos descritos por F.J. Leinweber, Drug Metab. Res.,18:379, 1987). Similarmente, un profármaco de acilo de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo amino puede ser convertible por hidrólisis *in vivo* en la molécula parental (muchos ejemplos de profármacos para estos y otros grupos funcionales, que incluyen aminas, se describen en Prodrugs: Challenges and Rewards (Partes 1 y 2); Ed V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R. Oliyai, H. Maag y J Tilley; Springer, 2007)

Como con cualquier grupo de compuestos estructuralmente relacionados que poseen una utilidad particular, ciertas realizaciones de variables de los compuestos de fórmula (I) son particularmente útiles en su aplicación de uso final.

En los compuestos de la invención, Y es un grupo de fórmula $-(CR^{9}R^{10})_{n}-$. En una realización de la invención, n es 1 e Y es $-CR^{9}R^{10}-$. En otra realización de la invención, n es 2 e Y es $-CR^{9}R^{10}CR^{9}R^{10}-$.

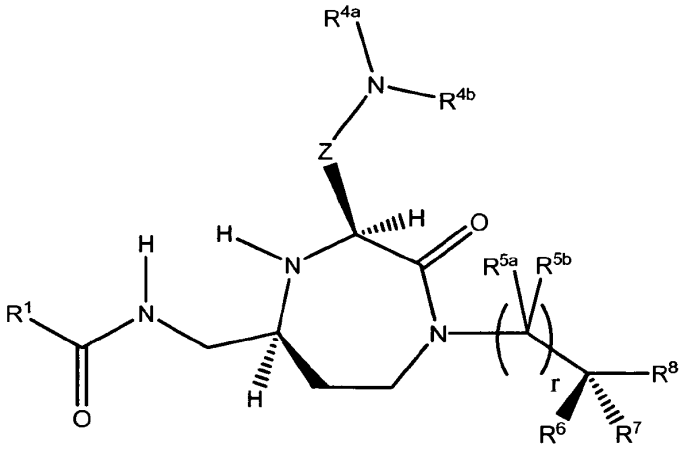
En una realización de los compuestos de la invención, cada R^{9} y R^{10} está seleccionado independientemente de H y CH_3. En una realización específica, R^{9} y R^{10} son ambos H. Por consiguiente, en una realización de la invención, Y es $-CH_2-$. En otra realización de la invención, Y es $-CH_2CH_2-$. En incluso otra realización de la invención, Y es $-C(CH_3)_2-$.

En una realización de los compuestos de la invención, R^{2} es H o alquilo C_1-C_6. En una realización específica, R^{2} es H.

En una realización de los compuestos de la invención, R^3 es H o alquilo C_1-C_6. En una realización específica, R^3 es H.

En una realización de los compuestos de la invención, X está seleccionado del grupo que consiste en -C(=O)- y -$(CR^{11}R^{12})_s$-. En una realización específica, X es -C(=O)-. En una realización de la invención en la que X es -$(CR^{11}R^{12})_s$-, s es 1. En otra realización de la invención en la que X es -$(CR^{11}R^{12})_s$-, s es 2. En una forma de cada una de estas realizaciones, R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_6. En una realización específica, tanto R^{11} como R^{12} son H, y s es 1, de forma que X es -CH_2-.

En una realización de los compuestos de la invención, Y es CH_2, R^2 es H, R^3 es H y X es -C(=O)-. Esto proporciona compuestos de fórmula (II).



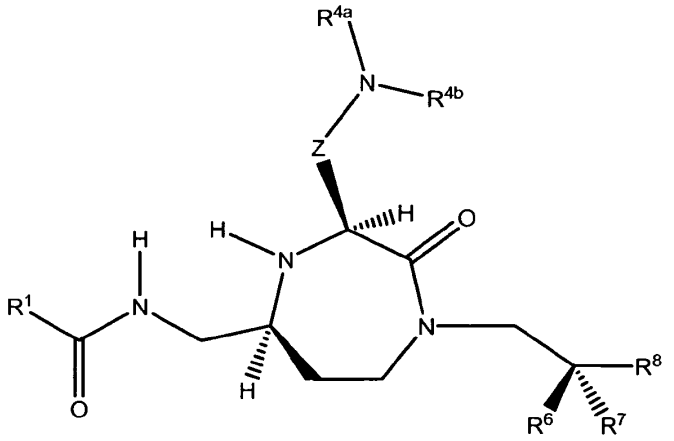
Fórmula (II)

en la que R^1, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R^6, R^7, R^8, Z y r son como se definen para la fórmula (I).

En una realización de los compuestos de la invención, y en particular los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II), r está seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4. En una realización específica, r es 1. En otra realización específica, r es 2. En todavía otra realización específica, r es 3. En incluso otra realización específica, r es 4.

En una realización de los compuestos de la invención, y en particular los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II), R^{5a} y R^{5b} están seleccionados independientemente de H y alquilo C_1-C_6. En una realización, R^{5a} y R^{5b} están seleccionados cada uno independientemente de H y CH_3. En una realización específica, R^{5a} y R^{5b} son ambos H. En otra realización más, al menos uno de R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman conjuntamente con al menos uno de R^6, R^7 y R^8 y los átomos a los que están unidos, forman un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido. En una realización específica, al menos uno de R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman conjuntamente con al menos uno de R^6, R^7 y R^8 y los átomos a los que están unidos, forma un grupo ciclohexilo.

En una realización de los compuestos de la invención, Y es CH_2, R^2 es H, R^3 es H, R^{5a} y R^{5b} son H, X es -C(=O)- y r es 1. Esto proporciona compuestos de fórmula (III).

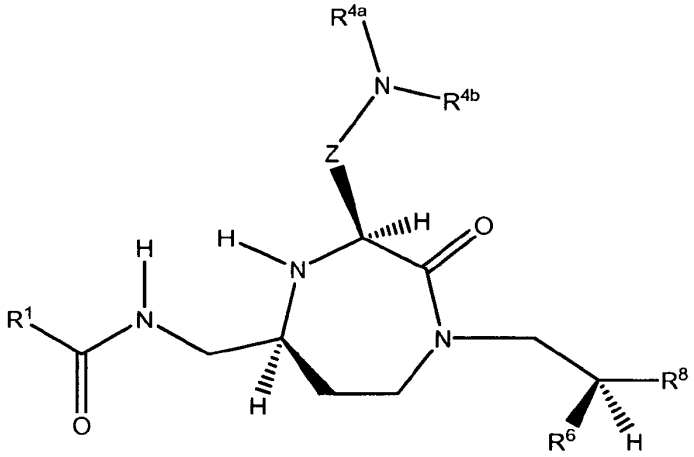


Fórmula (III)

en la que R^1, R^{4a}, R^{4b}, R^6, R^7, R^8 y Z son como se definen para la fórmula (I).

En una realización de los compuestos de la invención, y específicamente de los compuestos de fórmula (I), (II) y (III), R^7 es H.

En una realización de los compuestos de la invención, Y es CH_2, R^2 es H, R^3 es H, R^{5a} y R^{5b} son H, R^7 es H, X es -C(=O)- y r es 1. Esto proporciona compuestos de fórmula (IV).

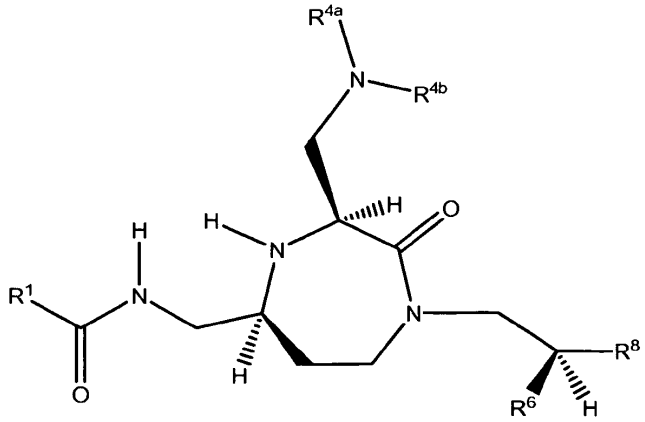


Fórmula (IV)

en la que R^1, R^{4a}, R^{4b}, R^6, R^8 y Z son como se definen para la fórmula (I).

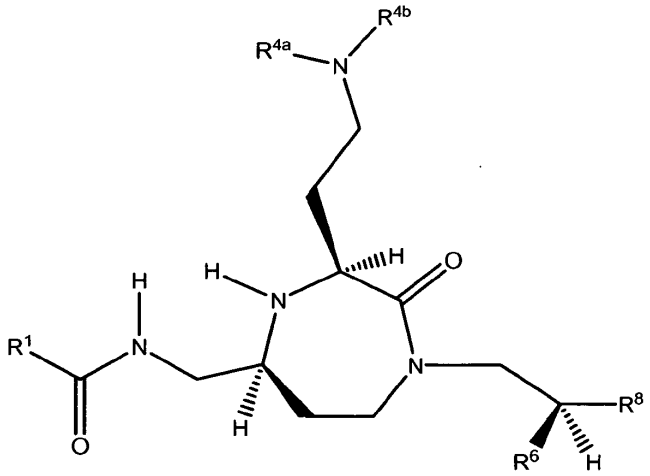
En los compuestos de la invención, Z es un grupo de fórmula $-(CR^{13}R^{14})_q-$. En una realización de los compuestos de la invención, y en particular los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) y fórmula (IV), R^{13} y R^{14} están seleccionados independientemente de H y alquilo C_1-C_6. En una realización, R^{13} y R^{14} están seleccionados cada uno independientemente de H y CH_3. En una realización específica, R^{13} y R^{14} son ambos H. Por consiguiente, en una realización específica, Z es un grupo $-(CH_2)_q-$. En otra realización más, al menos uno de R^{13} y R^{14}, cuando se toman conjuntamente con al menos uno de R^{4a} y R^{4b} y los átomos a los que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

En una realización de los compuestos de la invención, y en particular de los compuestos de fórmula (IV), q es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5. En una realización específica, q es 1. En otra realización específica, q es 2, en todavía incluso otra realización específica, q es 3, y en todavía incluso otra realización específica, q es 4. En circunstancias en las que R^{13} y R^{14} sean ambos H, esto proporciona compuestos de fórmula (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd), respectivamente.



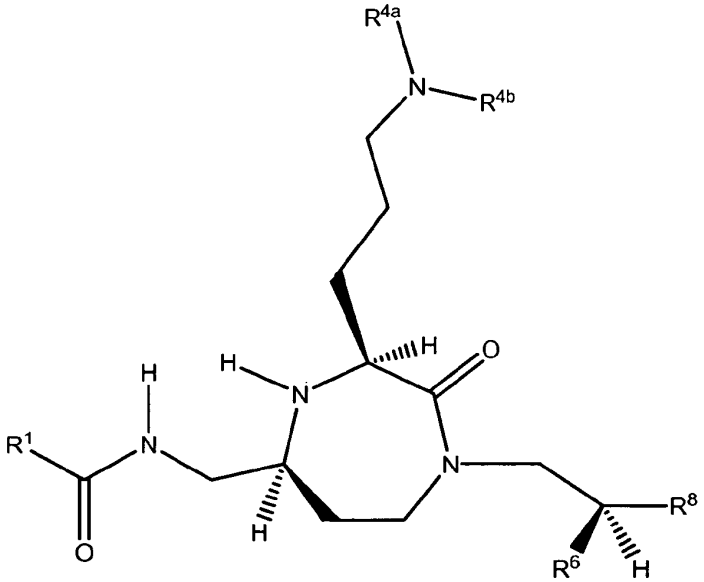
Fórmula (IVa)

en la que R^1, R^{4a}, R^{4b}, R^6 y R^8 son como se definen para la fórmula (I).



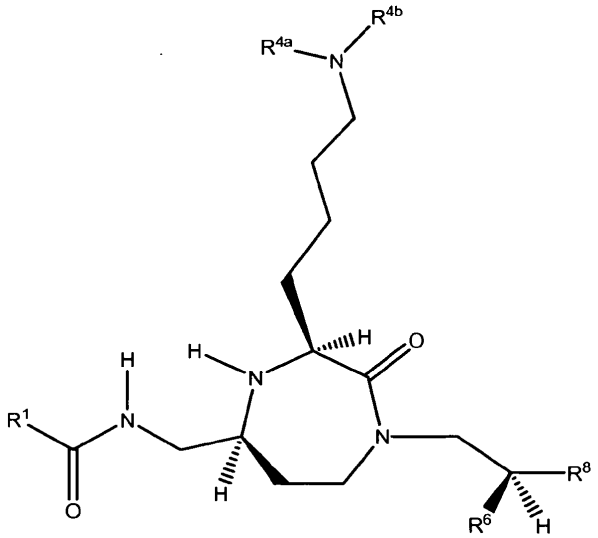
Fórmula (IVb)

en la que R^1, R^{4a}, R^{4b}, R^6 y R^8 son como se definen para la fórmula (I).



Fórmula (IVc)

en la que R^1, R^{4a}, R^{4b}, R^6 y R^8 son como se definen para la fórmula (I).



Fórmula (IVd)

en la que R^1, R^{4a}, R^{4b}, R^6 y R^8 son como se definen para la fórmula (I).

En una realización de la invención, y específicamente de los compuestos de fórmula (I), (II) (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd), R^6 y R^8 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido.

En una realización de la invención, y específicamente de los compuestos de fórmula (I), (II) (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd), R^6 y R^8 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido.

En una realización de la invención, y específicamente de los compuestos de fórmula (I), (II) (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd), R^6 y R^8 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido.

En una realización específica de los compuestos de la invención, y específicamente de los compuestos de fórmula (I), (II) (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd), R^6 está seleccionado del grupo que consiste en 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 opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido.

En una realización específica de los compuestos de la invención, y específicamente de los compuestos de fórmula (I), (II) (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd), R^6 es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido.

En una realización de los compuestos de la invención, y específicamente de los compuestos de fórmula (I), (II) (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd), R^8 está seleccionado del grupo que consiste en 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 opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido.

En una realización específica de los compuestos de la invención, y específicamente de los compuestos de fórmula (I), (II) (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd), R^8 es metilo, etilo, fenilo o heteroarilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido.

En una realización específica de los compuestos de la invención, y específicamente de los compuestos de fórmula (I), (II) (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd), R^6, R^7 y R^8, cuando se toman conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, forman un resto seleccionado del grupo que consiste en alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido.

En una realización específica de los compuestos de la invención, y específicamente de los compuestos de fórmula (I), (II) (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd), R^6, R^7 y R^8, cuando se toman conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido.

En una realización específica de los compuestos de la invención, y específicamente de los compuestos de fórmula

(I), (II) (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd), R^6, R^7 y R^8, cuando se toman conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo fenilo disustituido. En una realización, el grupo fenilo disustituido es un grupo fen-1-ilo 2,4-disustituido o un grupo fen-1-ilo 3,5-disustituido. Una amplia variedad de sustituyentes puede estar presente sobre el grupo fenilo disustituido como se ha definido anteriormente. Ejemplos de sustituyentes particularmente adecuados incluyen, pero no se limitan a, 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, pent-4-enilo, hexilo, heptilo, octilo, fenilo, NH_2, ciano, fenoxi, hidroxi, metoxi, etoxi, metilendioxi, pirrol-1-ilo y 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo. En una realización específica, el grupo fenilo disustituido es un grupo 3,5-diclorofen-1-ilo.

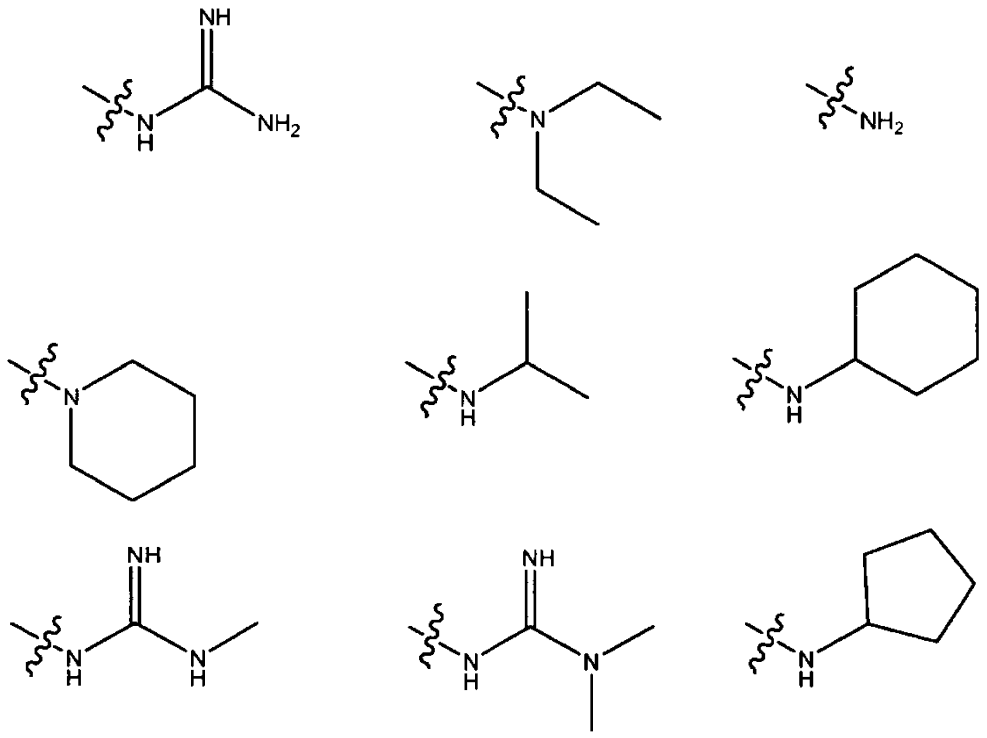
En una realización de los compuestos de la invención, y específicamente de los compuestos de fórmula (IV), (IVa, (IVb), (IVc) y (IVd), R^{4a} está seleccionado del grupo que consiste en H, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH)N(CH_3)_2$, $C(=NH)NHCH_3$, C(=NH)NHisopropilo, $C(=O)CH_3$, C(=O)ciclohexilo, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo y fenilo, o un derivado halogenado de los mismos.

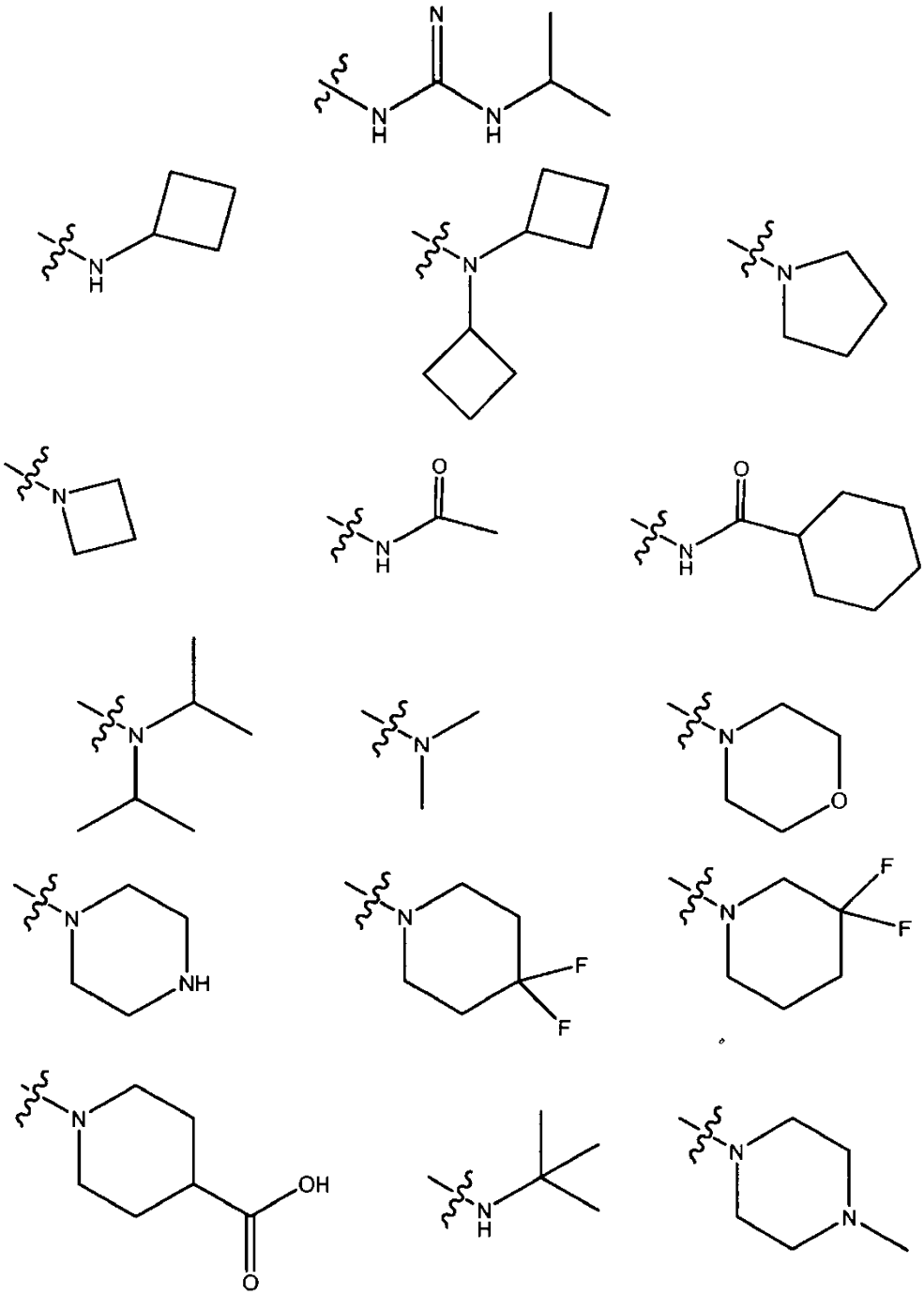
En una realización de los compuestos de la invención, y específicamente de los compuestos de fórmula (IV), (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd), R^{4b} está seleccionado del grupo que consiste en H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo y fenilo, o un derivado halogenado de los mismos.

En una realización de los compuestos de la invención, y específicamente de los compuestos de fórmula (IV), (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd), R^{4a} y R^{4b}, cuando se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo cíclico opcionalmente sustituido. El grupo cíclico opcionalmente sustituido puede ser un grupo heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquenilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido. En una realización específica, R^{4a} y R^{4b}, cuando se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido.

En una realización de la invención, y específicamente de los compuestos de fórmula (IV), (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd), R^{4a} y R^{4b}, cuando se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo y azepan-1-ilo.

Ejemplos específicos de $NR^{4a}R^{4b}$ incluyen:

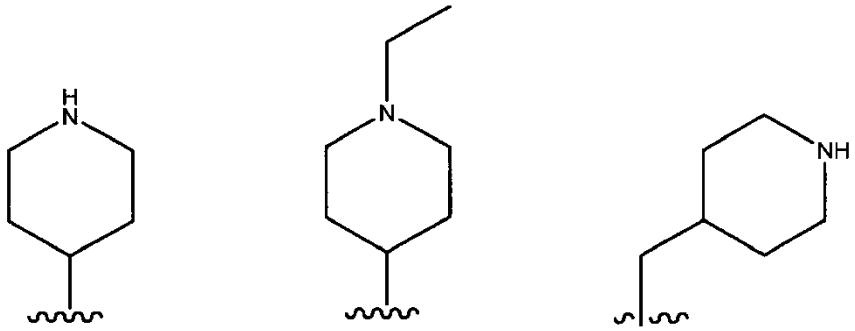




En una realización de la invención, y específicamente de los compuestos de fórmula (IV), uno de R^{4a} y R^{4b}, cuando se toma conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que está unido, y uno de R^{13} y R^{14} y el átomo de carbono al que está unido forman un grupo heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido.

En una realización de la invención, y específicamente de los compuestos de fórmula (IV), uno de R^{4a} y R^{4b}, cuando se toma conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que está unido, y uno de R^{13} y R^{14} y el átomo de carbono al que está unido forman un grupo heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, pirrolidinilo, azetidinilo, morfolinilo, piperazinilo y azepanilo.

Ejemplos específicos de una cadena lateral $ZN(R^{4a})(R^{4b})$ tal en la que hay ciclación entre uno de R^{4a} y R^{4b} y uno de R^{13} y R^{14} incluyen:



En una realización de los compuestos de la invención, y específicamente de los compuestos de fórmula (I), (II) (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd), R^1 está seleccionado del grupo que consiste en alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido.

En una realización de los compuestos de la invención, y específicamente de los compuestos de fórmula (I), (II) (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd), R^1 es arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido. El arilo C_6-C_{18} puede ser un resto monocíclico, bicíclico o policíclico. En ciertas realizaciones, el arilo C_6-C_{18} es un resto monocíclico. En ciertas realizaciones, el arilo C_6-C_{18} es un resto bicíclico.

En una realización específica, R^1 es un arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido, bifenilo y naftilo opcionalmente sustituido. Los restos pueden estar sin sustituir o pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes opcionales. Puede usarse una amplia variedad de sustituyentes opcionales como se ha definido anteriormente. Ejemplos de sustituyentes opcionales particularmente adecuados incluyen, pero no se limitan a, 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, pent-4-enilo, hexilo, heptilo, octilo, fenilo, NH_2, ciano, fenoxi, hidroxi, metoxi, etoxi, pirrol-1-ilo y 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo.

Los sustituyentes pueden localizarse en cualquier posición sustituible alrededor del anillo de arilo disponible para sustitución como sería evidente para un destinatario experto. Ejemplos de compuestos de fenilo opcionalmente sustituido adecuados incluyen, pero no se limitan a, 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-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-hidroxi-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-fluoro-fenilo, 3-fluoro-4-cloro-fenilo, 3-metil-4-cloro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-metil-fenilo, 2-hidroxi-fenilo, 3-hidroxi-fenilo, 4-hidroxi-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 y 3,4-metilendioxi-fenilo.

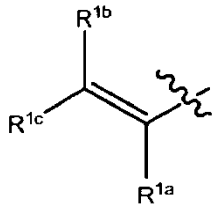
Si R^1 es bifenilo opcionalmente sustituido, el punto de unión de R^1 al resto de la molécula puede estar en la posición 2, 3 ó 4 con respecto al punto de unión del segundo anillo de fenilo. Como tal, bifenilo puede ser un bifen-2-ilo opcionalmente sustituido, o un bifen-3-ilo opcionalmente sustituido, o un bifen-4-ilo opcionalmente sustituido. En general, el bifenilo opcionalmente sustituido es un bifen-4-ilo opcionalmente sustituido. El bifenilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido en cualquier posición adecuada.

Si R^1 es naftilo opcionalmente sustituido, el punto de unión de R^1 al resto de la molécula puede estar en las posiciones 1 ó 2. Como tal, el naftilo puede ser un naft-1-ilo opcionalmente sustituido, o un naft-2-ilo opcionalmente sustituido. En general, el naftilo opcionalmente sustituido es un naft-2-ilo opcionalmente sustituido. El naftilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido en cualquier posición adecuada. Ejemplos de naft-2-ilos opcionalmente sustituidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, 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-hidroxi-naft-2-ilo y 6-amino-naft-2-ilo.

En una realización de los compuestos de la invención, y específicamente de los compuestos de fórmula (I), (II) (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd), R^1 es heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido. El heteroarilo C_1-C_{18} puede ser un resto monocíclico, bicíclico o policíclico. En ciertas realizaciones, el heteroarilo C_1-C_{18} es un resto monocíclico. En ciertas realizaciones, el heteroarilo C_1-C_{18} es un resto bicíclico. Ejemplos de restos heteroarilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, 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, bencimidazol-5-ilo, benzotriazol-5-ilo, furan-2-ilo, benzo[d]tiazol-6-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo y tiofen-2-ilo. Éstos también pueden estar opcionalmente sustituidos como se trata anteriormente.

En una realización de los compuestos de la invención, y específicamente de los compuestos de fórmula (I), (II) (III), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd), R^1 es un alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido. El alquenilo opcionalmente sustituido puede contener uno o más dobles enlaces con cada uno de los dobles enlaces que están independientemente en la configuración E o Z. En una realización de la invención, alquenilo contiene un único doble enlace que está en la configuración E.

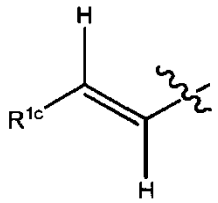
En una forma específica de esta realización, R^1 es un alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido de fórmula:



R^{1a} está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno y alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido;

R^{1b} y R^{1c} están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido.

En una forma de esta realización, R^{1a} es H. En una forma de esta realización, R^{1b} es H. Esto proporciona compuestos en los que R^1 es de fórmula:

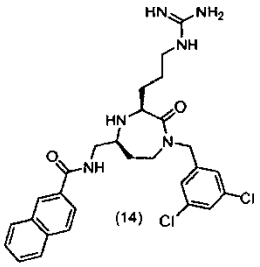


En una realización de los compuestos de la invención, R^{1c} es arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido. El arilo C_6-C_{18} puede ser un resto monocíclico, bicíclico o policíclico. En ciertas realizaciones, el arilo C_6-C_{18} es un resto monocíclico. En ciertas realizaciones, el arilo C_6-C_{18} es un resto bicíclico.

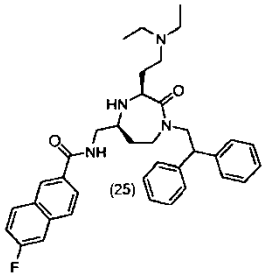
En una realización específica, R^{1c} es un arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido y naftilo opcionalmente sustituido. Los restos pueden estar sin sustituir o pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes opcionales. Una amplia variedad de sustituyentes opcionales pueden usarse como se ha definido anteriormente. Ejemplos de sustituyentes opcionales particularmente adecuados incluyen, pero no se limitan a, 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, pent-4-enilo, hexilo, heptilo, octilo, fenilo, NH_2, ciano, fenoxi, hidroxi, metoxi, etoxi, metilendioxi, pirrol-1-ilo y 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo.

Los sustituyentes pueden localizarse en cualquier posición sustituible alrededor del anillo de arilo disponible para sustitución como sería evidente para un destinatario experto. Ejemplos de compuestos de fenilo opcionalmente sustituido adecuados incluyen, pero no se limitan a, 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-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-hidroxi-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-fluoro-fenilo, 3-fluoro-4-cloro-fenilo, 3-metil-4-cloro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-metil-fenilo, 2-hidroxi-fenilo, 3-hidroxi-fenilo, 4-hidroxi-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 y 3,4-metilendioxi-fenilo.

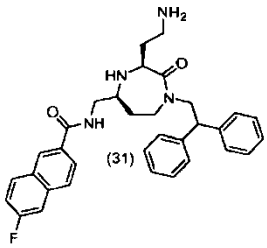
Compuestos específicos de la invención incluyen los siguientes:



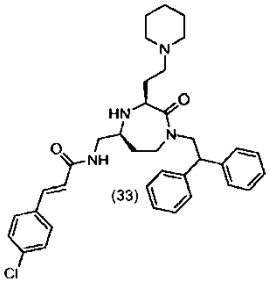
(14)

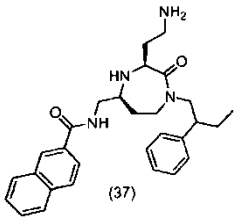


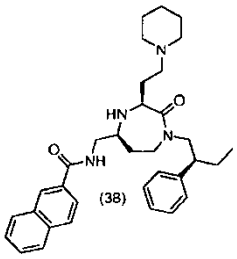
(25)

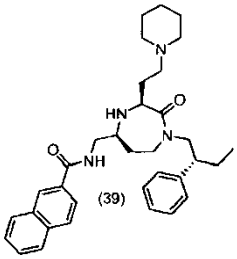


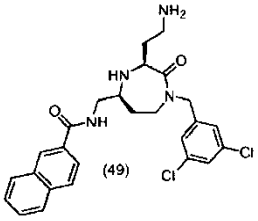
(31)

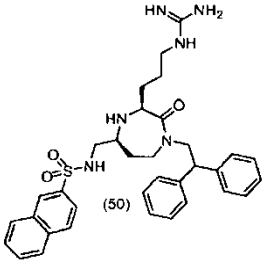

(33)

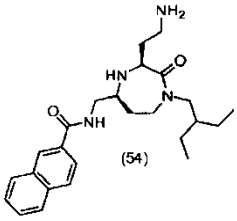

(37)

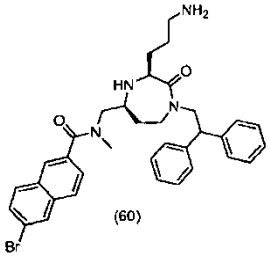

(38)

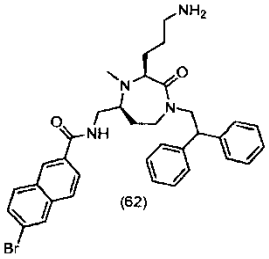

(39)

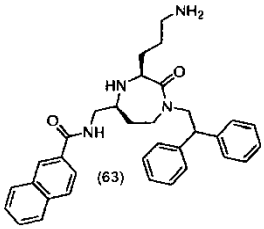

(49)

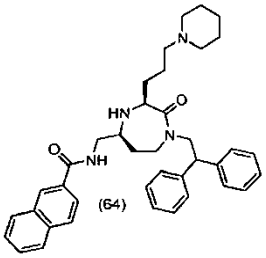

(50)

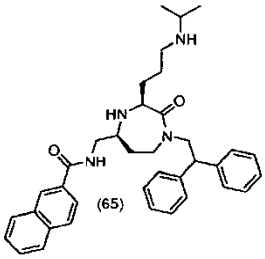

(54)

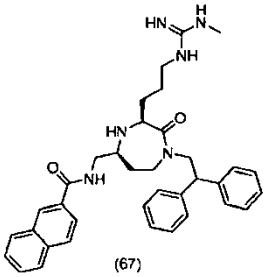

(60)

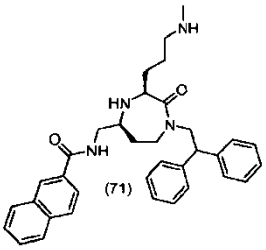

(62)

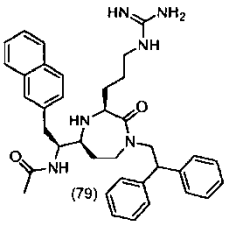

(63)

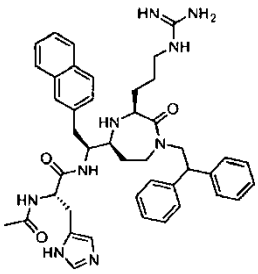

(64)

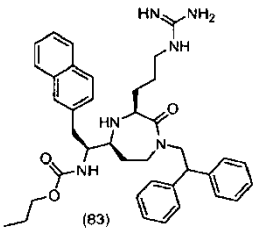

(65)

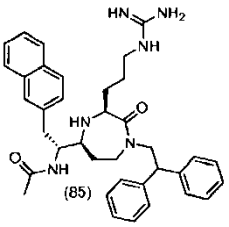

(67)

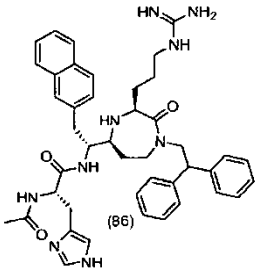

(71)

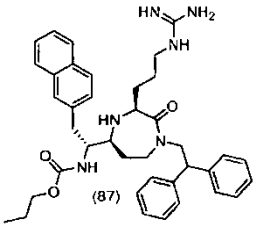

(79)

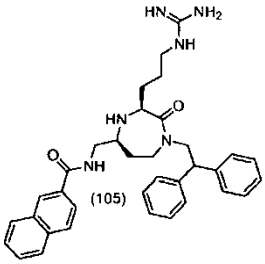

(81)

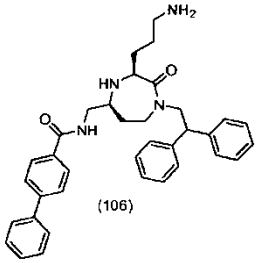

(83)

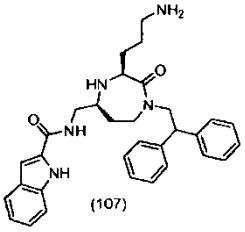

(85)

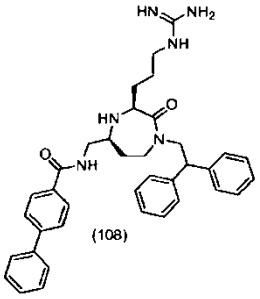

(86)

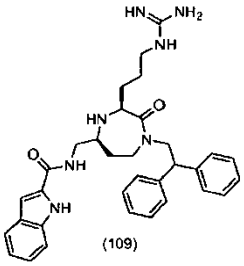

(87)

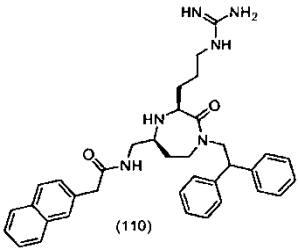

(105)

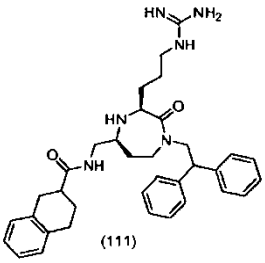

(106)

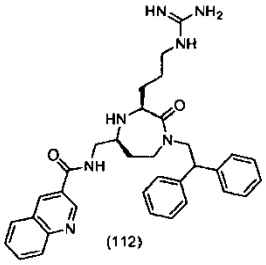

(107)

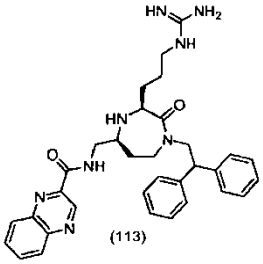

(108)

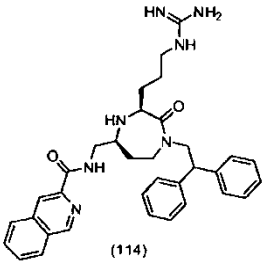

(109)

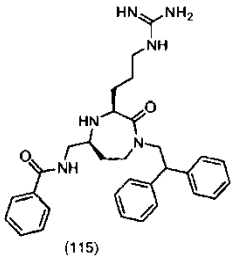

(110)

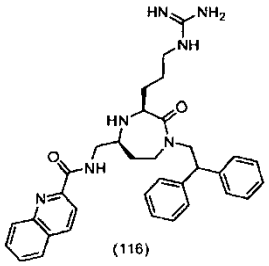

(111)

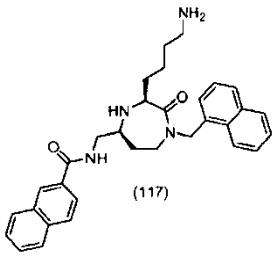

(112)

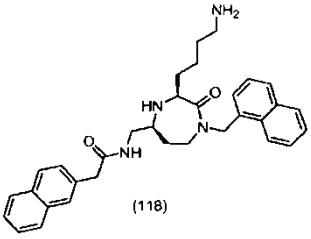

(113)

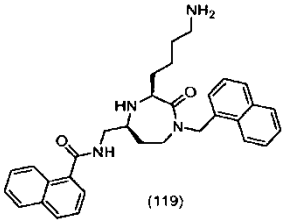

(114)

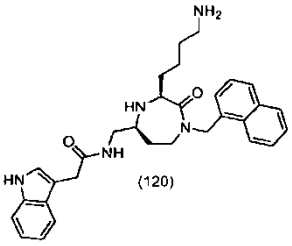

(115)

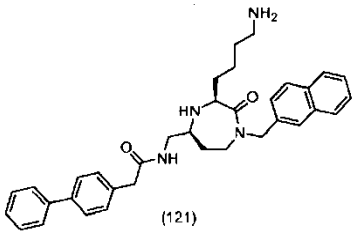

(116)

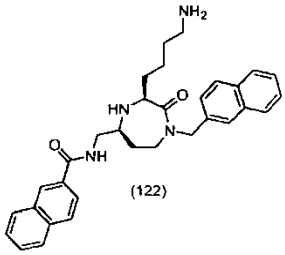

(117)

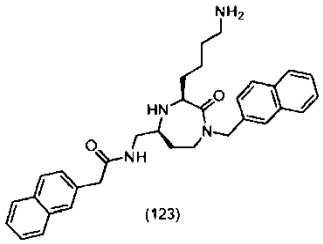

(118)

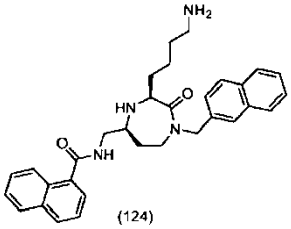

(119)

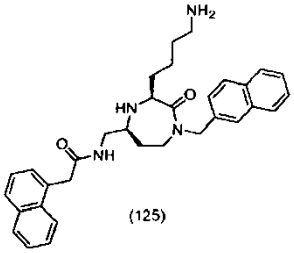

(120)

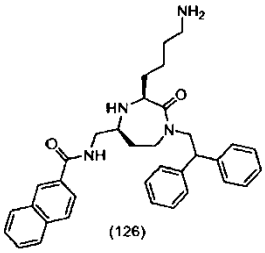

(121)

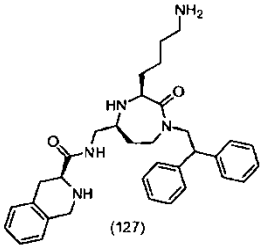

(122)

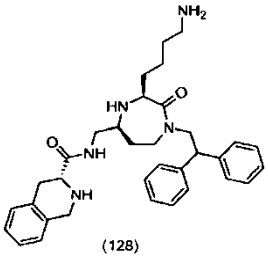

(123)

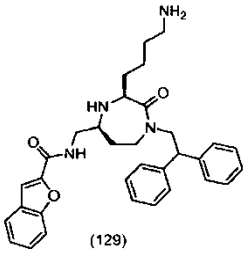

(124)

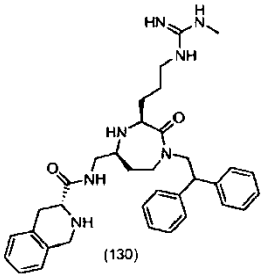

(125)

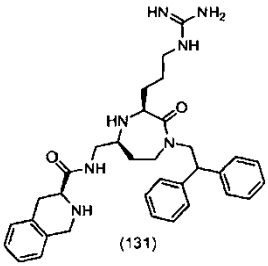

(126)

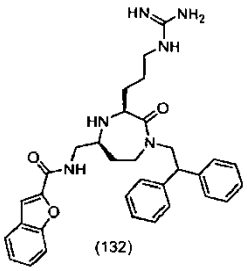

(127)

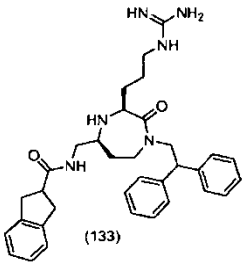

(128)

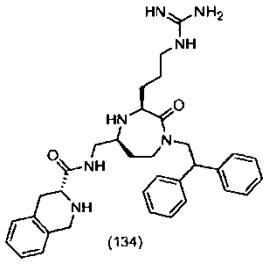

(129)

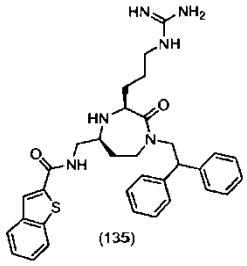

(130)

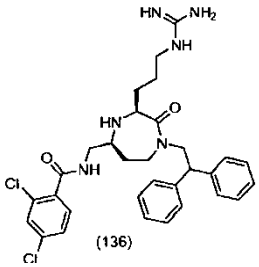

(131)

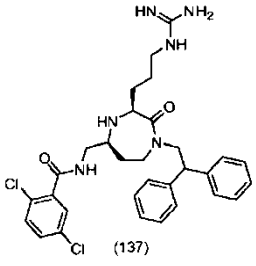

(132)

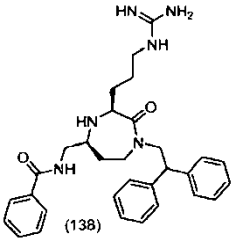

(133)

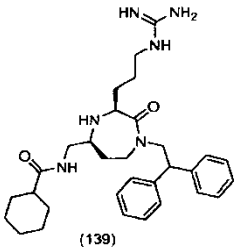

(134)

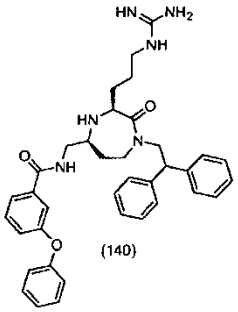

(135)

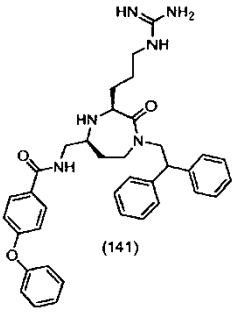

(136)

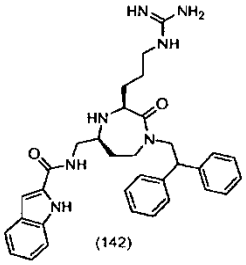

(137)

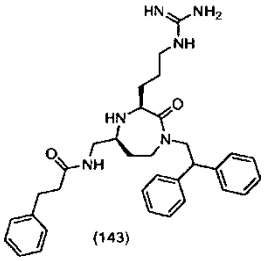

(138)

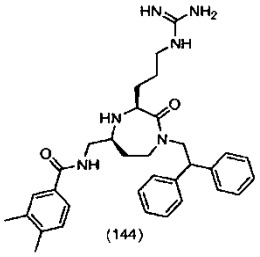

(139)

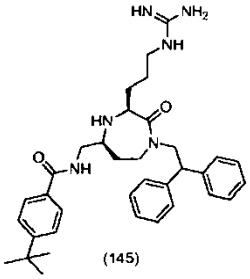

(140)

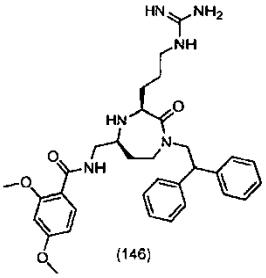

(141)

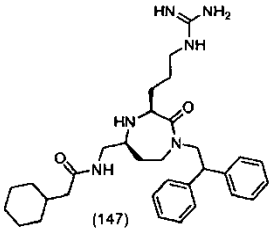

(142)

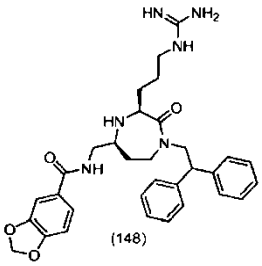

(143)

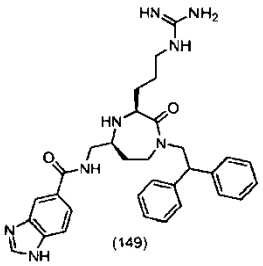

(144)

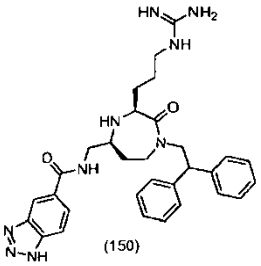

(145)

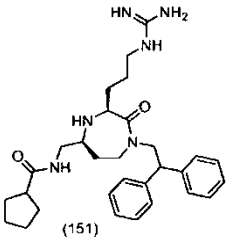

(146)

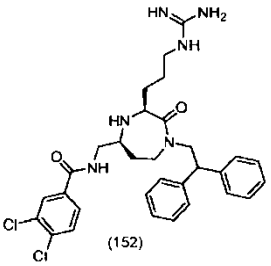

(147)

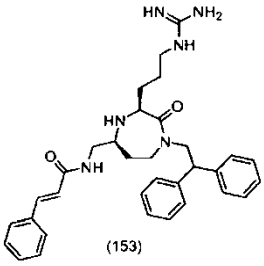

(148)

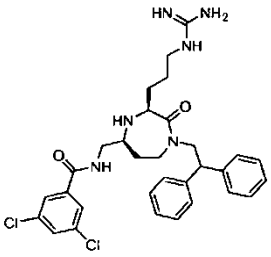

(149)

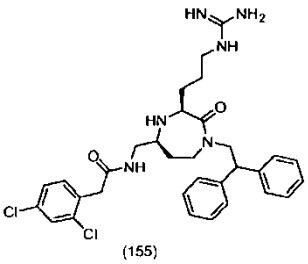

(150)

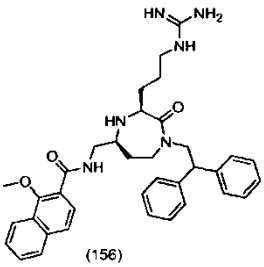

(151)

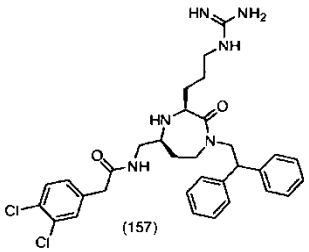

(152)

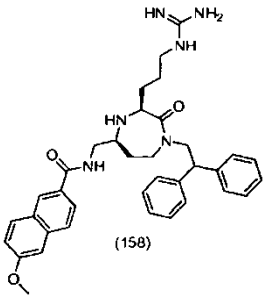

(153)

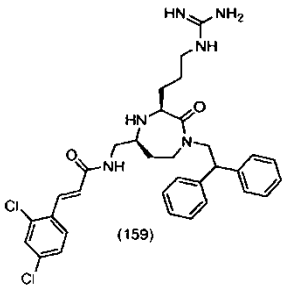

(154)

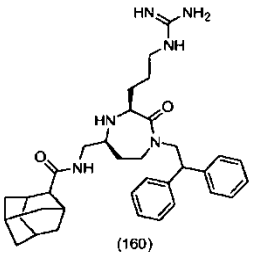

(155)

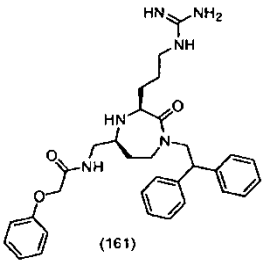

(156)

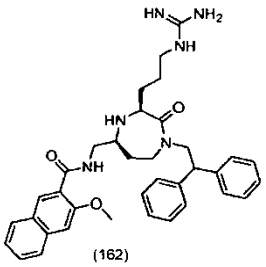

(157)

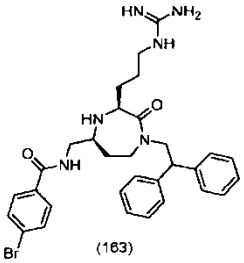

(158)

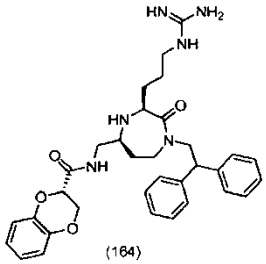

(159)

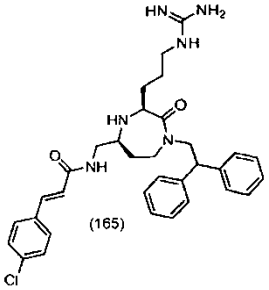

(160)

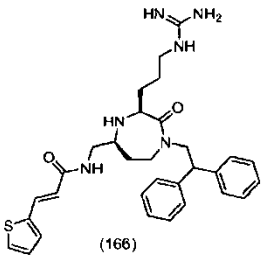

(161)

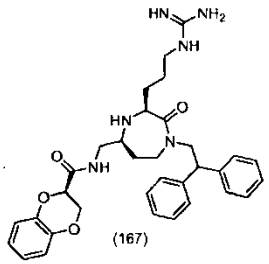

(162)

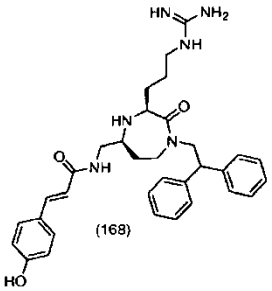

(163)

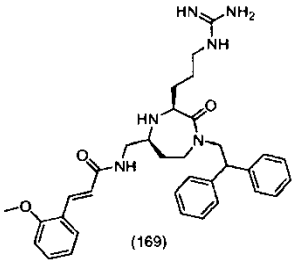

(164)

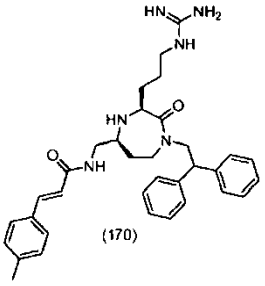

(165)

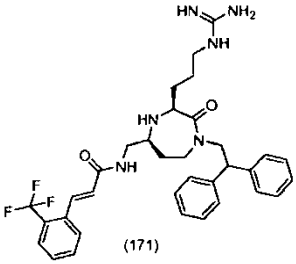

(166)

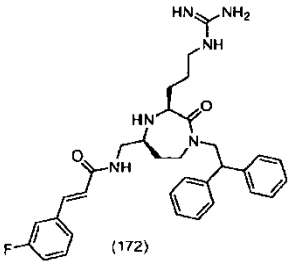

(167)

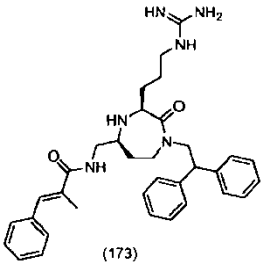

(168)

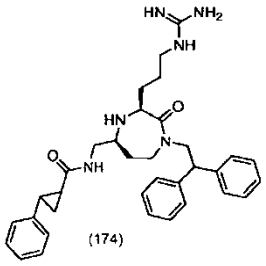

(169)

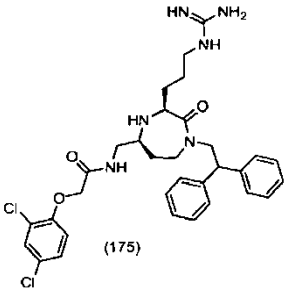

(170)

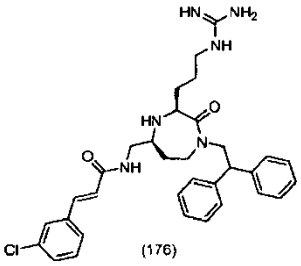

(171)

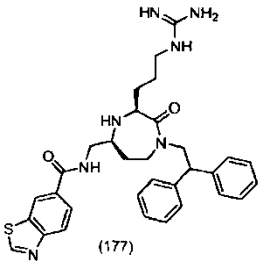

(172)

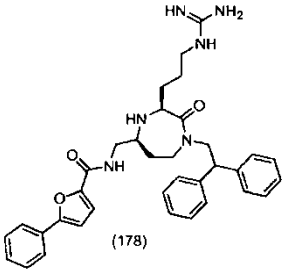

(173)

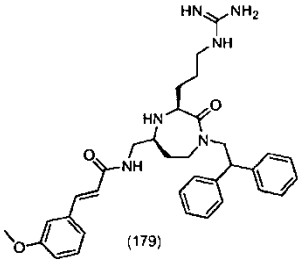

(174)

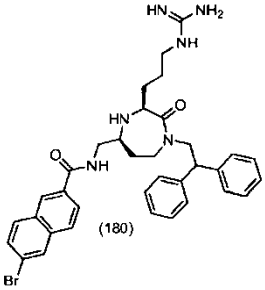

(175)

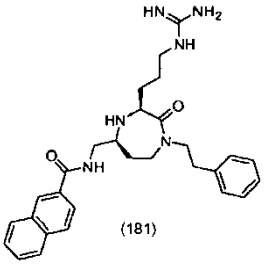

(176)

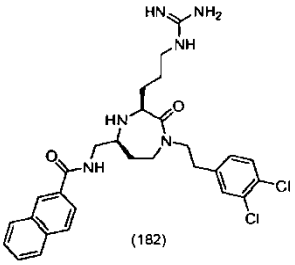

(177)

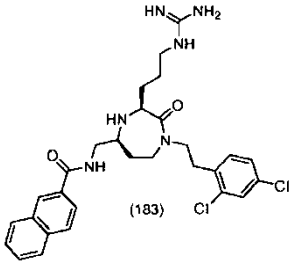

(178)

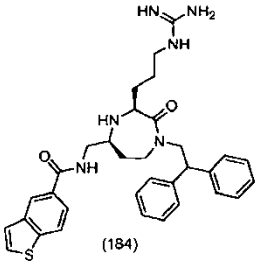

(179)

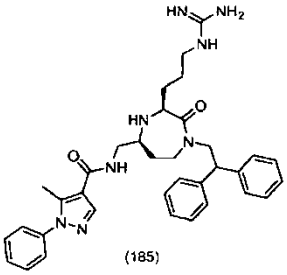

(180)

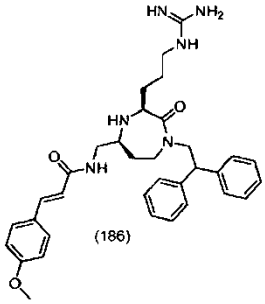

(181)

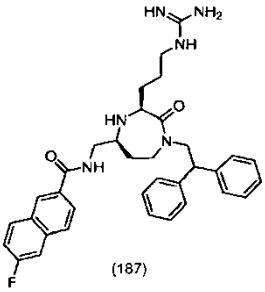

(182)

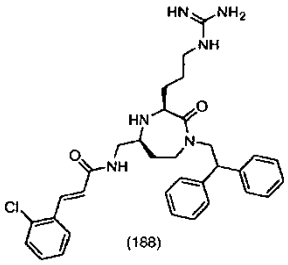

(183)

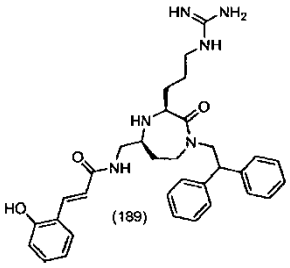

(184)

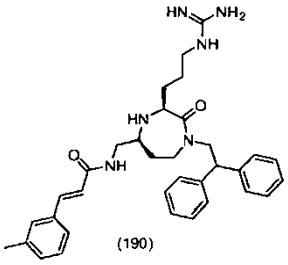

(185)

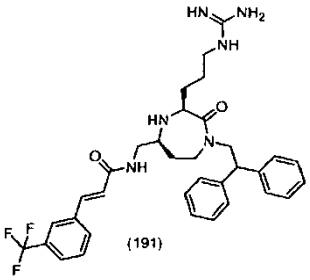

(186)

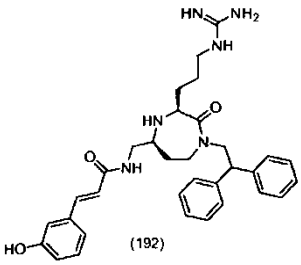

(187)

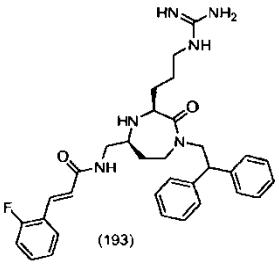

(188)

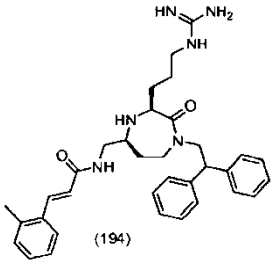

(189)

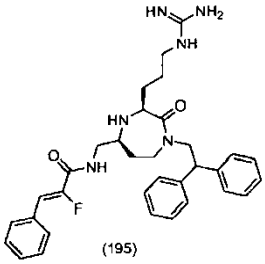

(190)

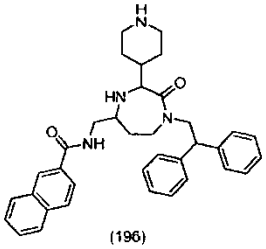

(191)

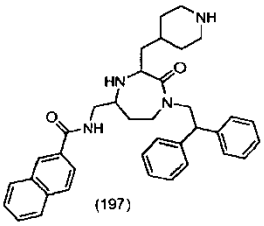

(192)

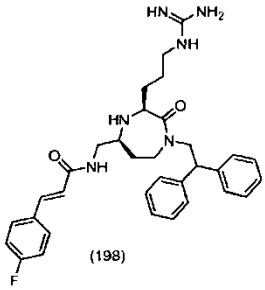

(193)

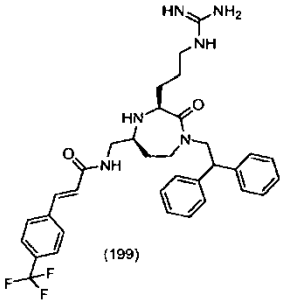

(194)

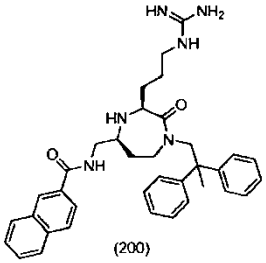

(195)

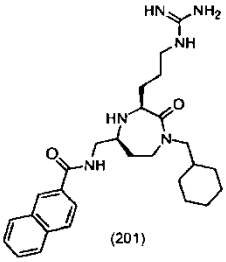

(196)

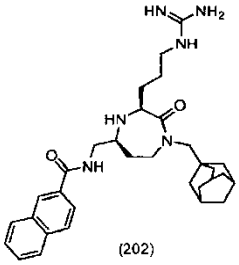

(197)

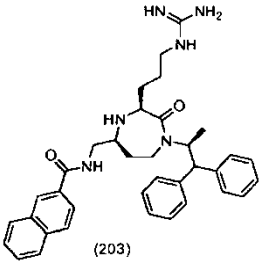

(198)

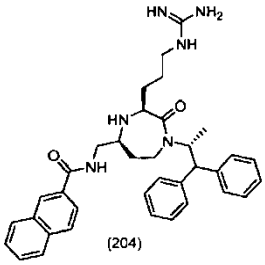

(199)

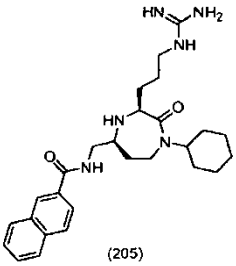

(200)

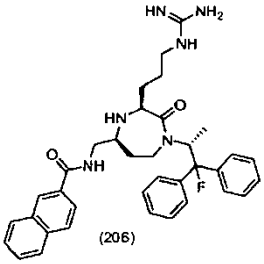

(201)

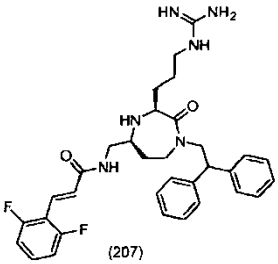

(202)

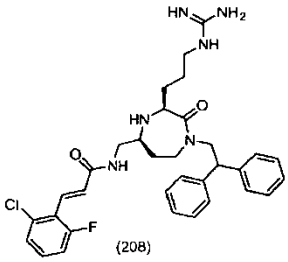

(203)

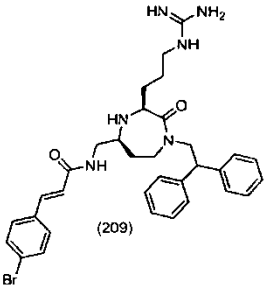

(204)

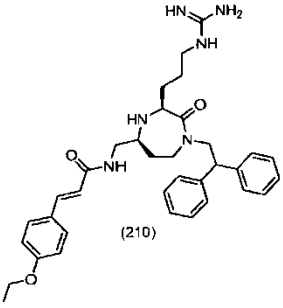

(205)

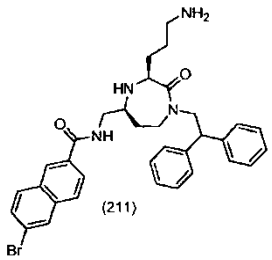

(206)

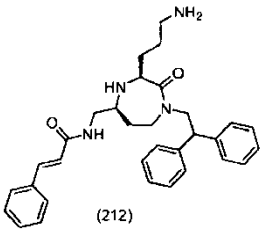

(207)

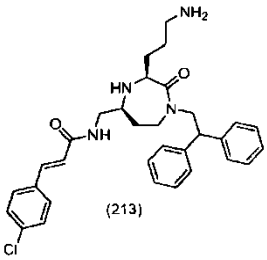

(208)

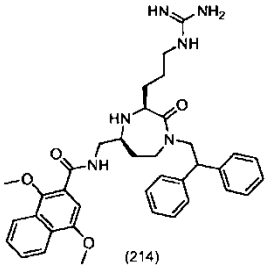

(209)

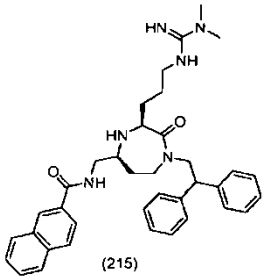

(210)

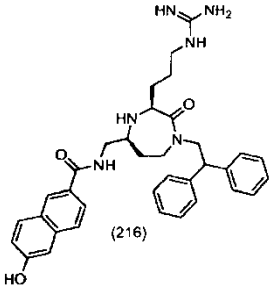

(211)

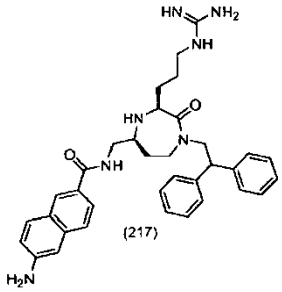

(212)

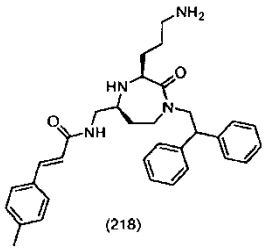

(213)

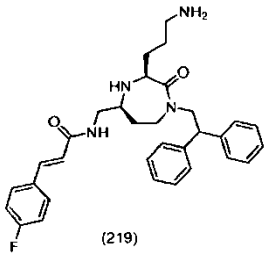

(214)

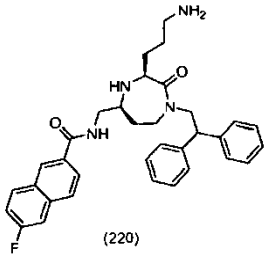

(215)

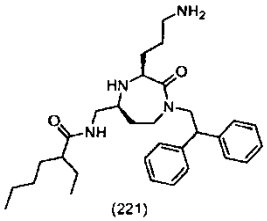

(216)

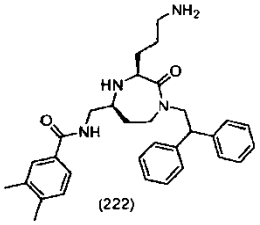

(217)

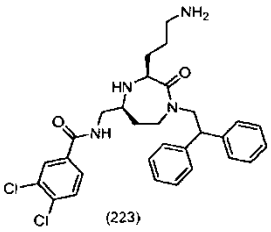

(218)

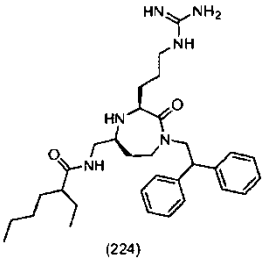

(219)

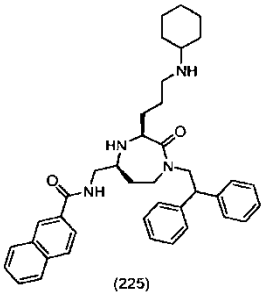

(220)

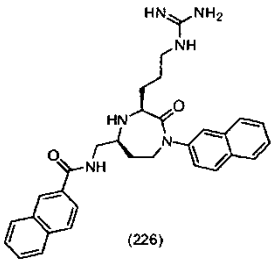

(221)

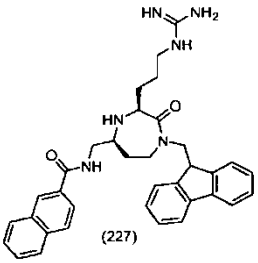

(222)

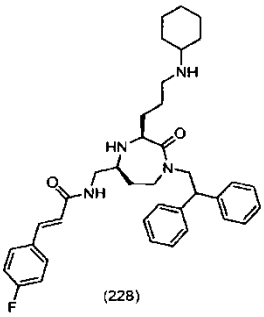

(223)

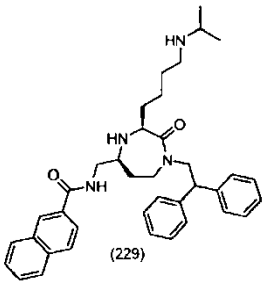

(224)

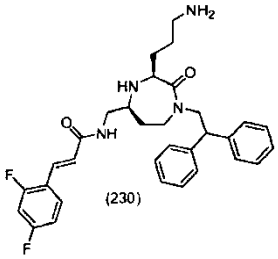

(225)

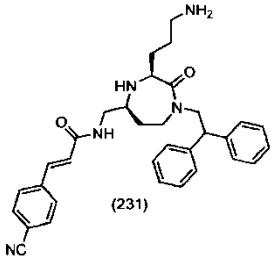

(226)

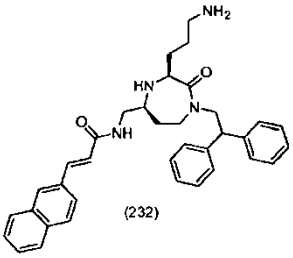

(227)

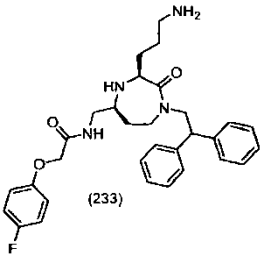

(228)

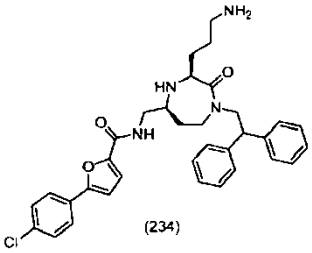

(229)

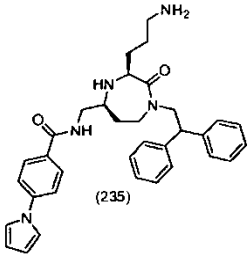

(230)

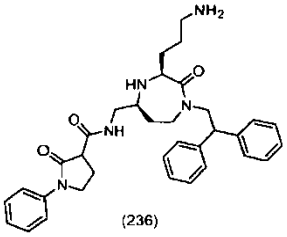

(231)

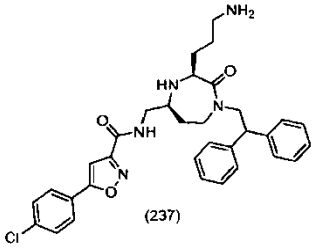

(232)

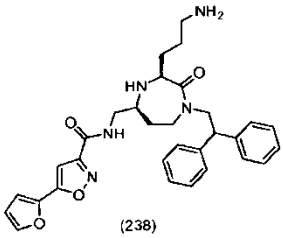

(233)

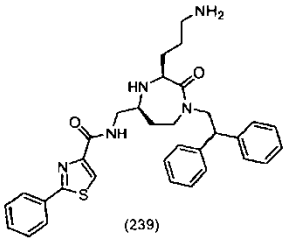

(234)

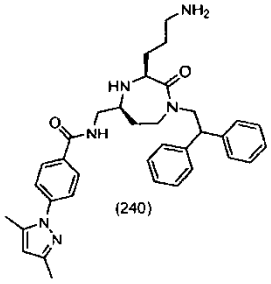

(235)

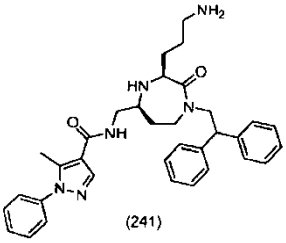

(236)

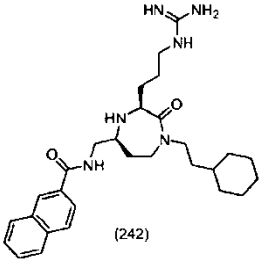

(237)

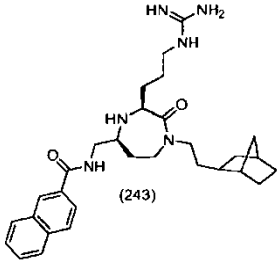

(238)

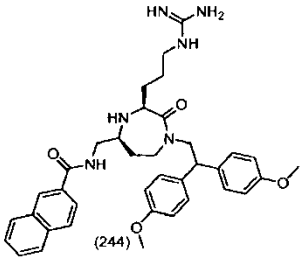

(239)

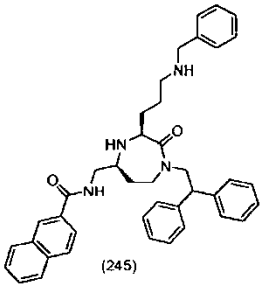

(240)

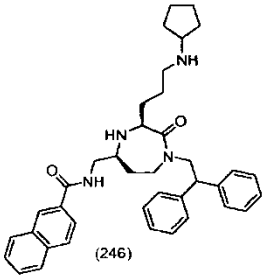

(241)

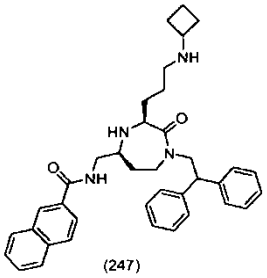

(242)

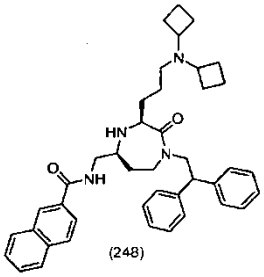

(243)

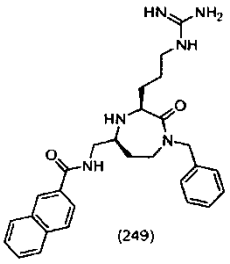

(244)

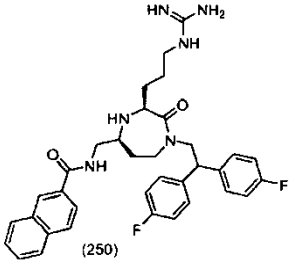

(245)

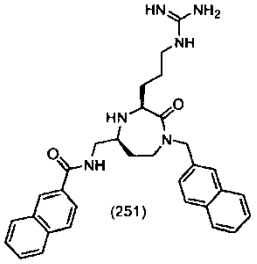

(246)

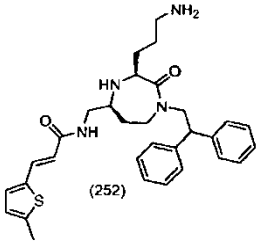

(247)

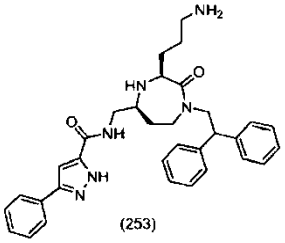

(248)

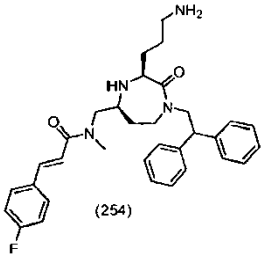

(249)

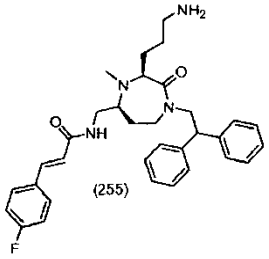

(250)

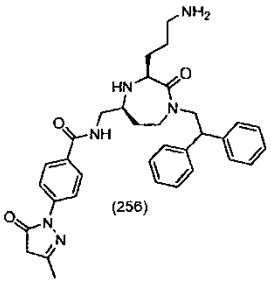

(251)

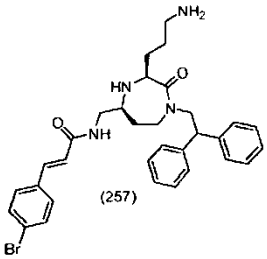

(252)

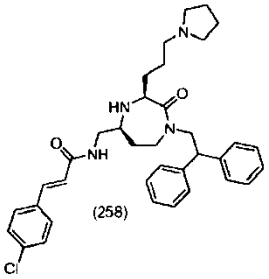

(253)

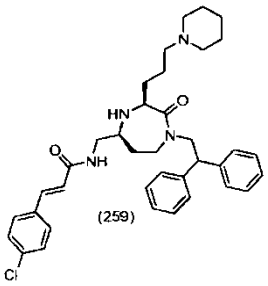

(254)

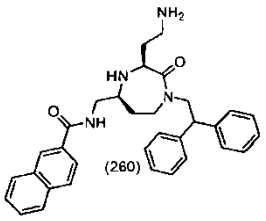

(255)

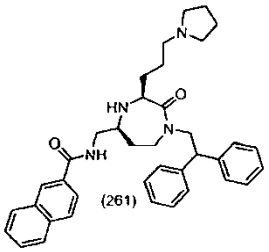

(256)

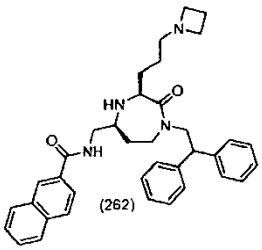

(257)

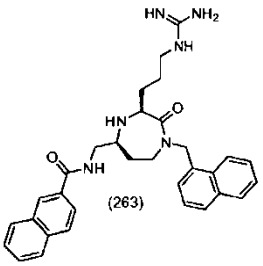

(258)

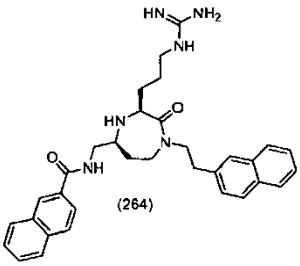

(259)

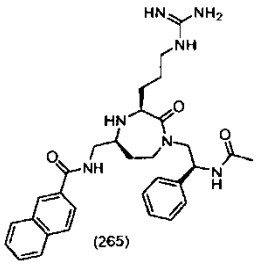

(260)

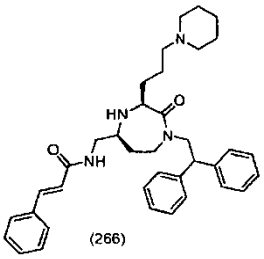

(261)

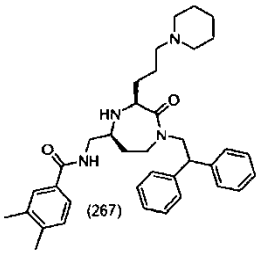

(262)

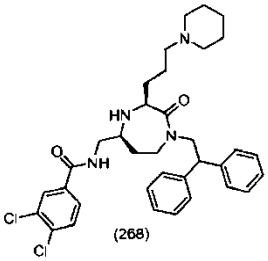

(263)

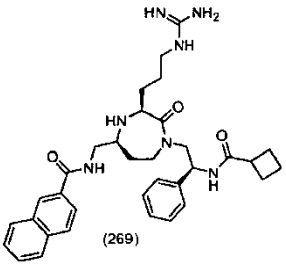

(264)

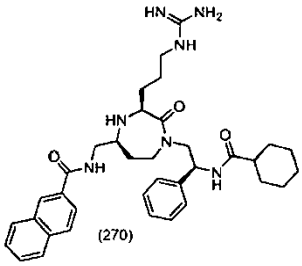

(265)

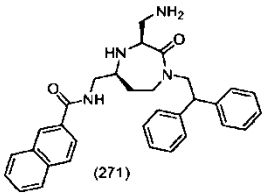

(266)

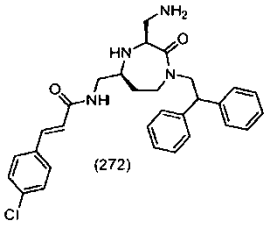

(267)

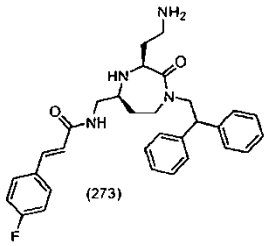

(268)

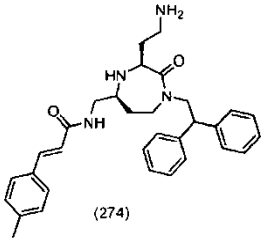

(269)

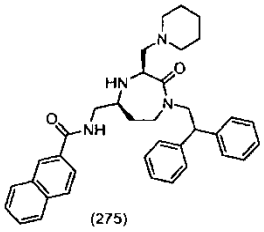

(270)

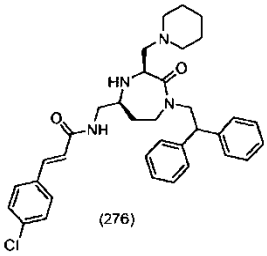

(271)

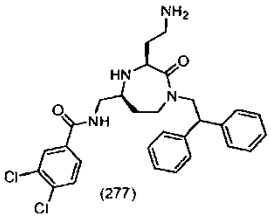

(272)

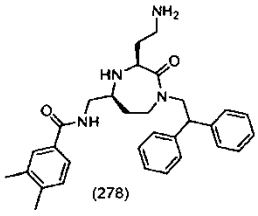

(273)

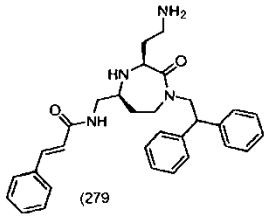

(274)

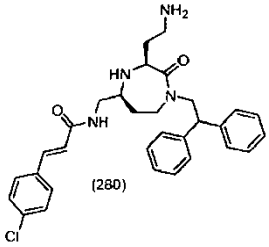

(275)

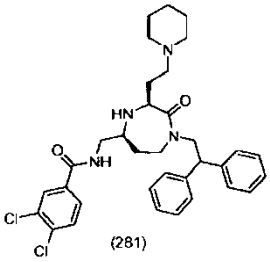

(276)

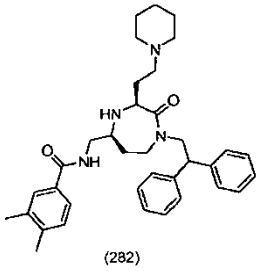

(277)

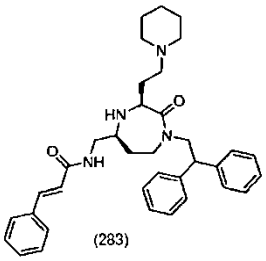

(278)

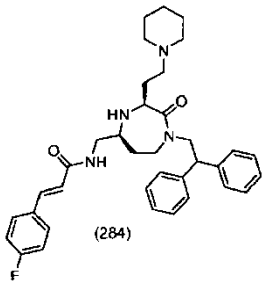

(279

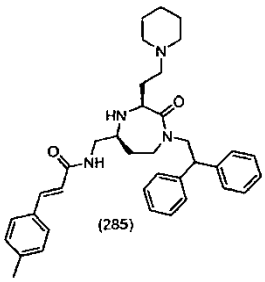

(280)

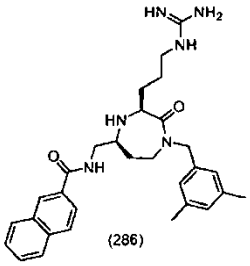

(281)

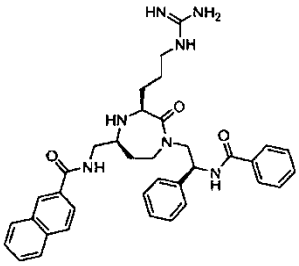

(282)

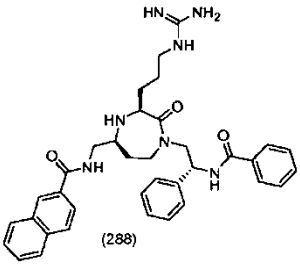

(283)

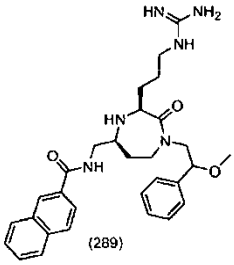

(284)

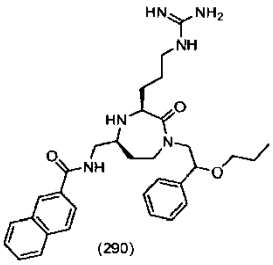

(285)

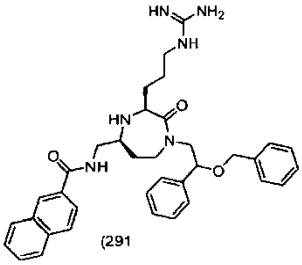

(286)

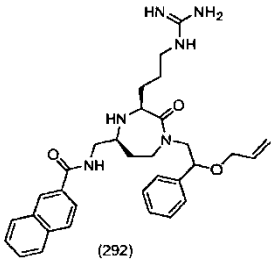

(287)

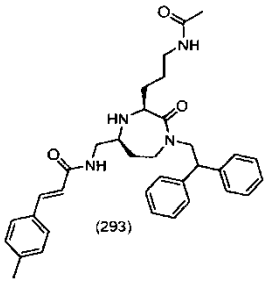

(288)

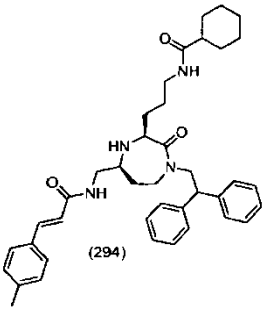

(289)

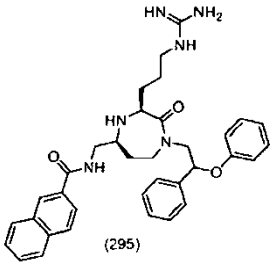

(290)

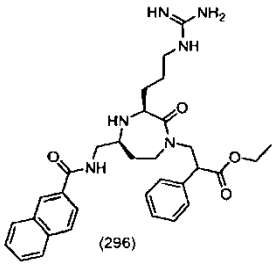

(291

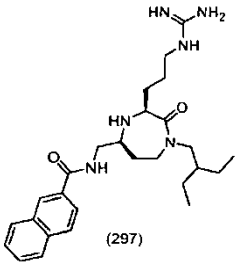

(292)

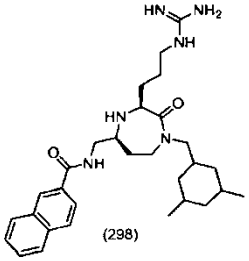

(293)

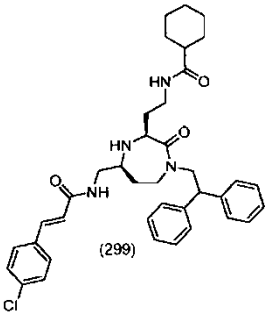

(294)

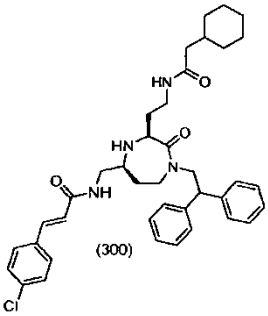

(295)

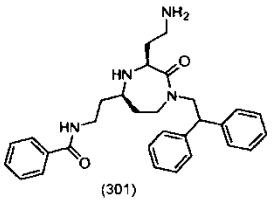

(296)

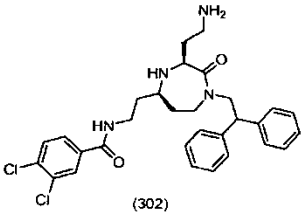

(297)

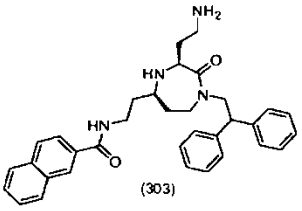

(298)

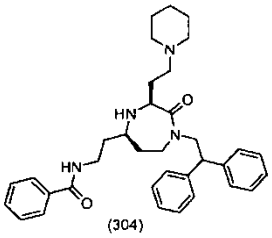

(299)

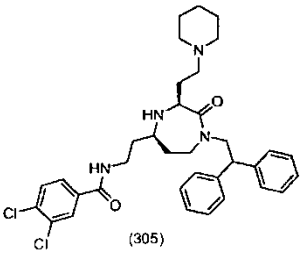

(300)

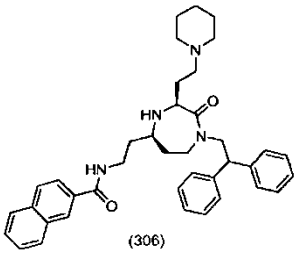

(301)

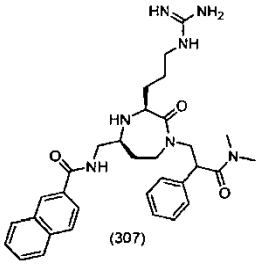

(302)

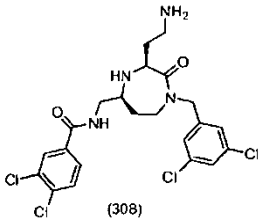

(303)

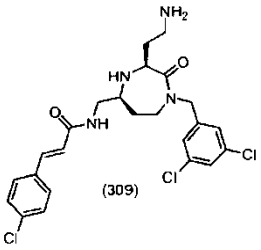

(304)

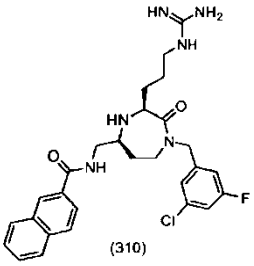

(305)

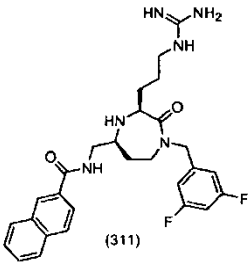

(306)

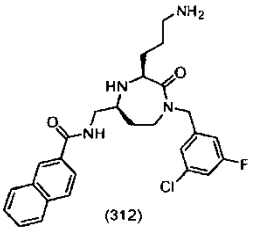

(307)

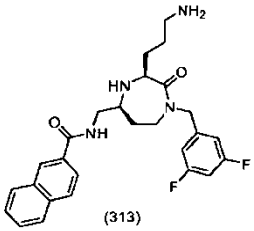

(308)

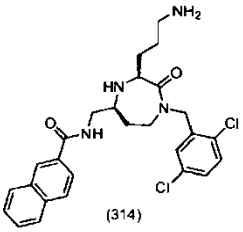

(309)

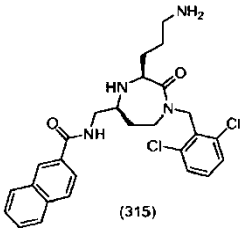

(310)

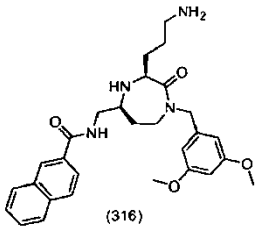

(311)

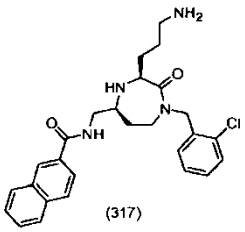

(312)

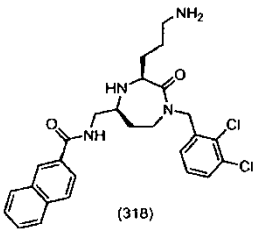

(313)

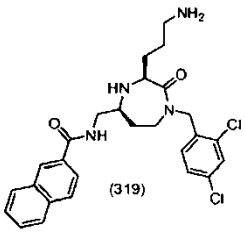

(314)

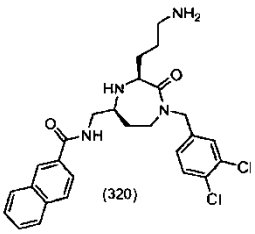

(315)

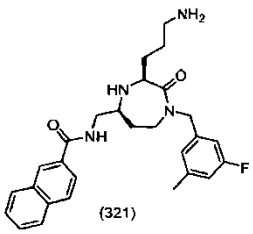

(316)

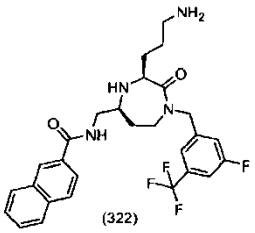

(317)

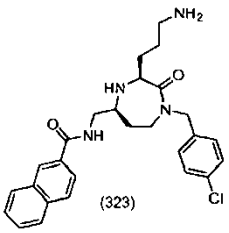

(318)

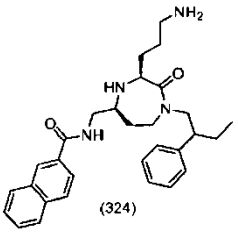

(319)

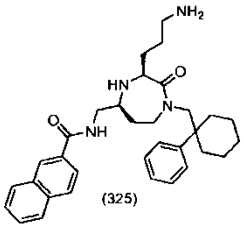

(320)

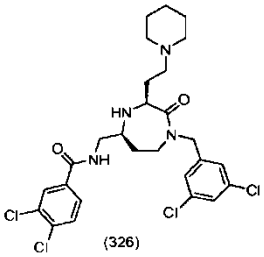

(321)

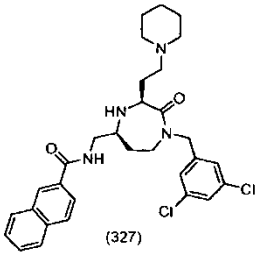

(322)

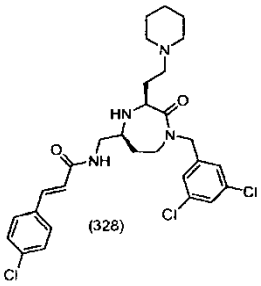

(323)

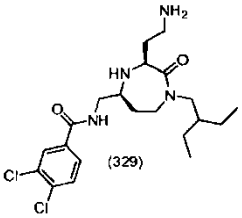

(324)

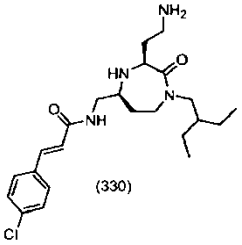

(325)

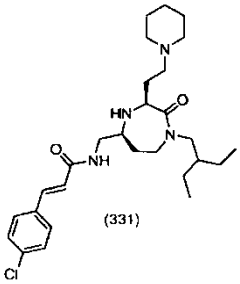

(326)

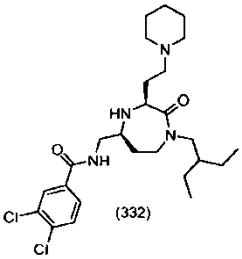

(327)

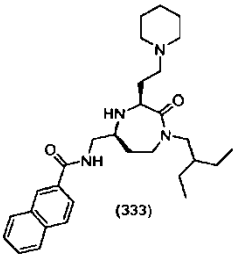

(328)

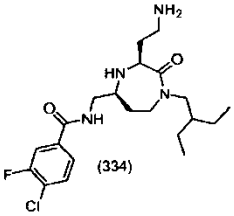

(329)

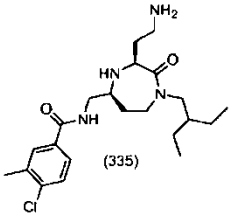

(330)

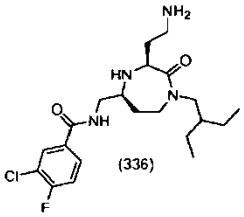

(331)

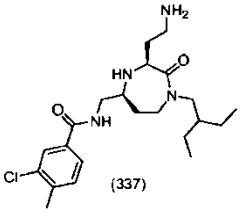

(332)

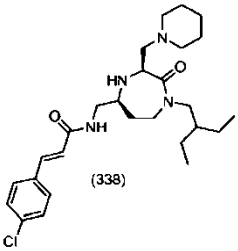

(333)

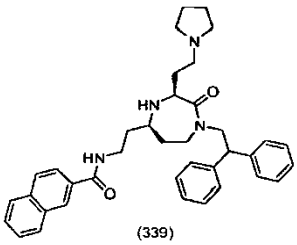

(334)

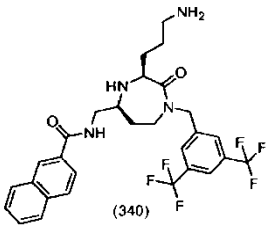

(335)

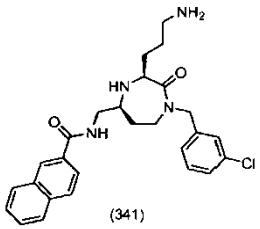

(336)

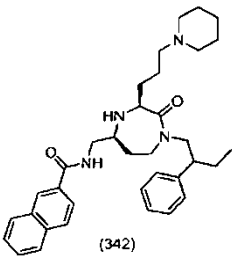

(337)

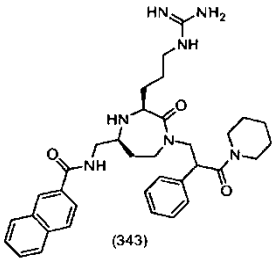

(338)

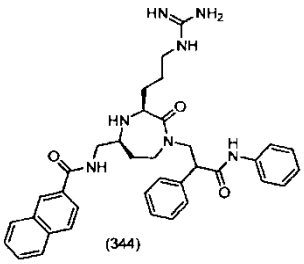

(339)

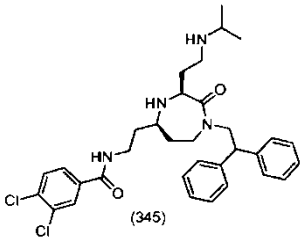

(340)

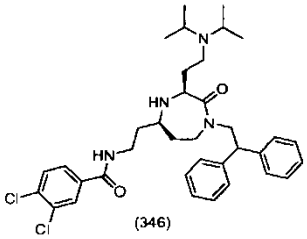

(341)

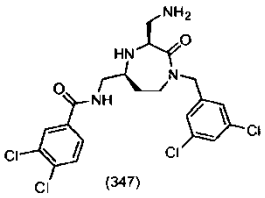

(342)

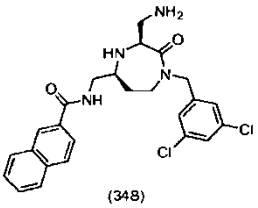

(343)

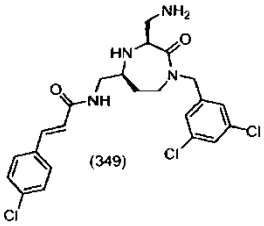

(344)

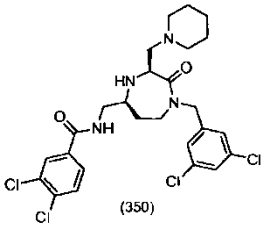

(345)

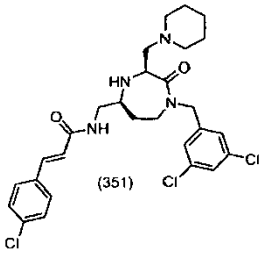

(346)

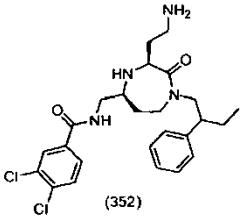

(347)

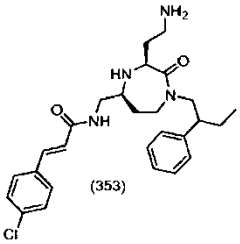

(348)

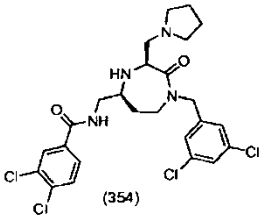

(349)

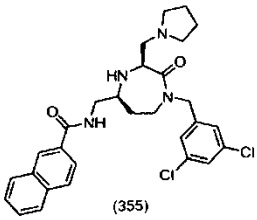

(350)

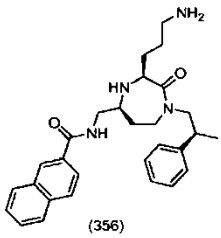

(351)

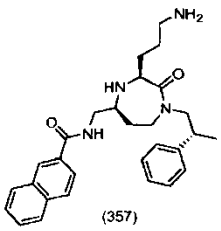

(352)

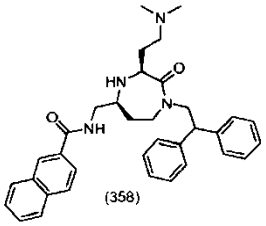

(353)

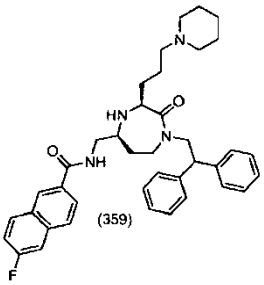

(354)

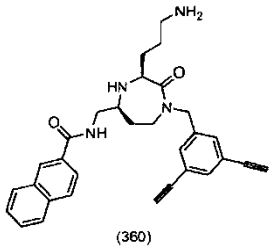

(355)

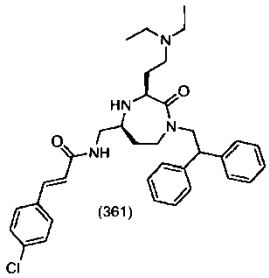

(356)

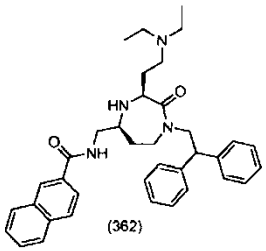

(357)

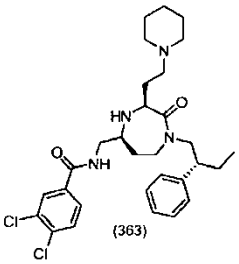

(358)

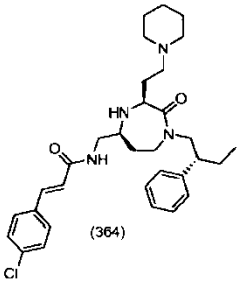

(359)

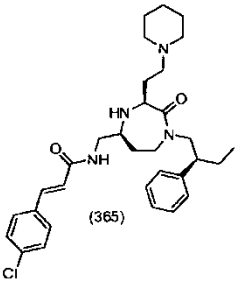

(360)

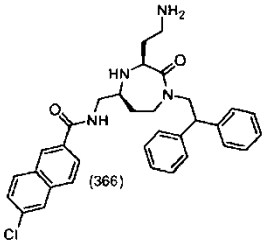

(361)

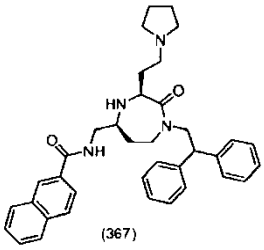

(362)

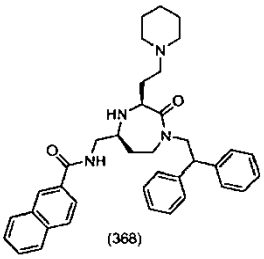

(363)

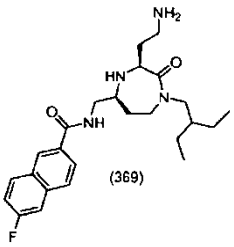

(364)

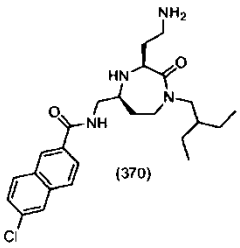

(365)

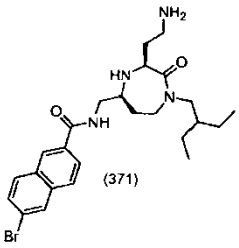

(366)

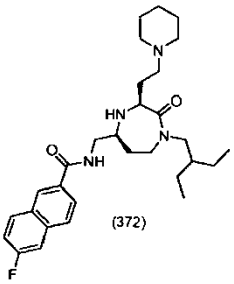

(367)

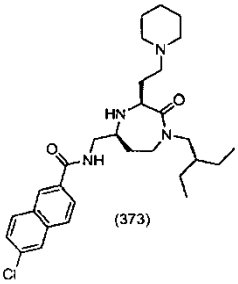

(368)

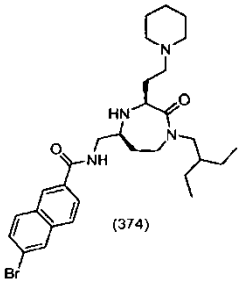

(369)

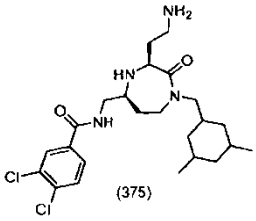

(370)

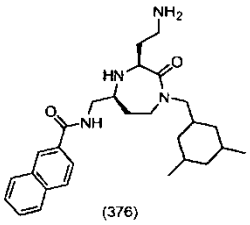

(371)

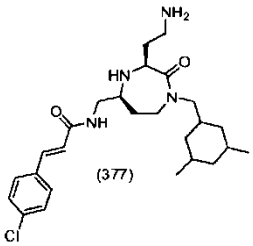

(372)

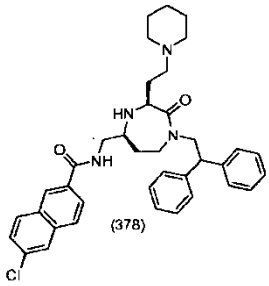

(373)

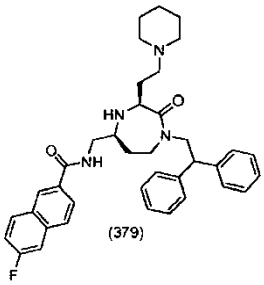

(374)

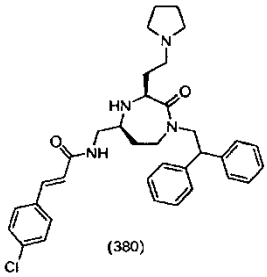

(375)

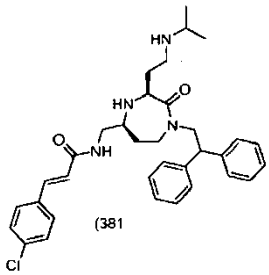

(376)

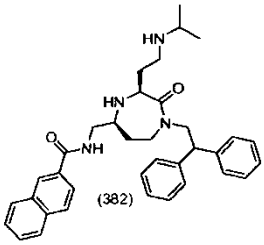

(377)

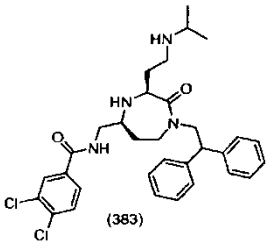

(378)

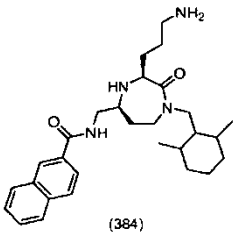

(379)

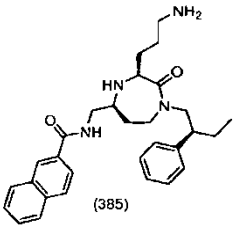

(380)

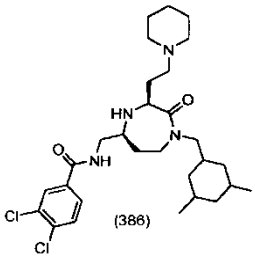

(381

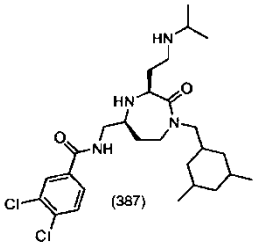

(382)

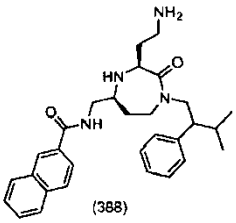

(383)

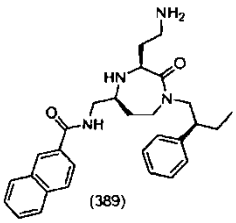

(384)

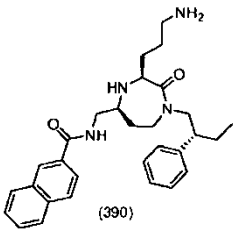

(385)

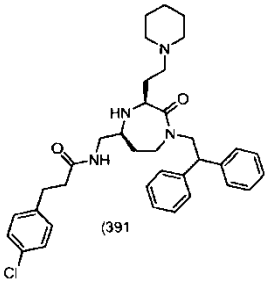

(386)

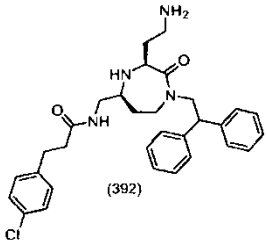

(387)

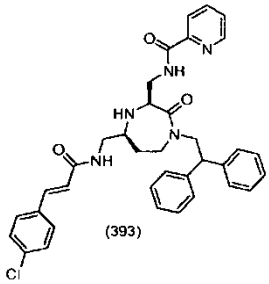

(388)

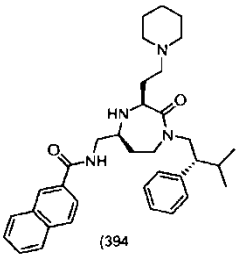

(389)

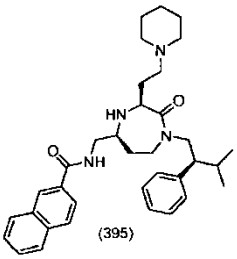

(390)

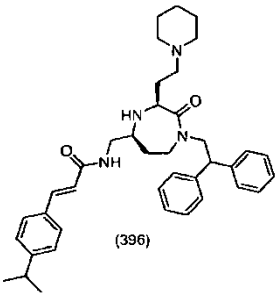

(391

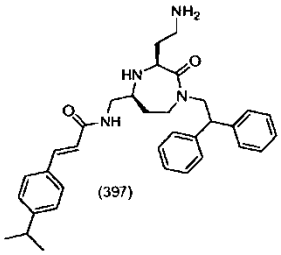

(392)

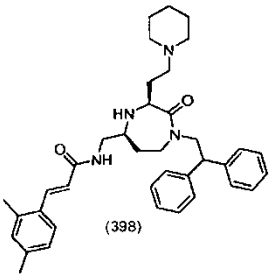

(393)

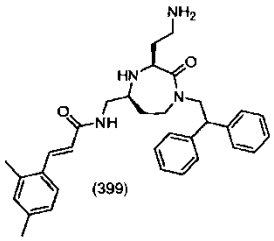

(394

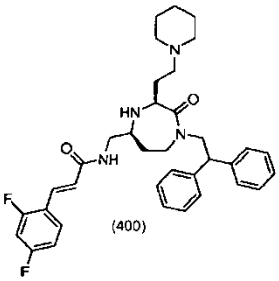

(395)

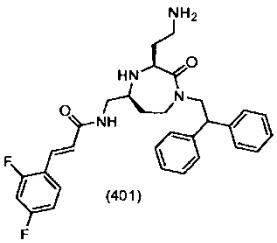

(396)

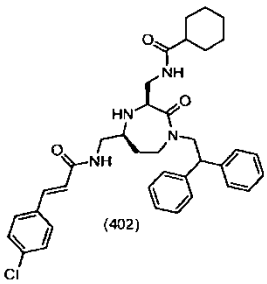

(397)

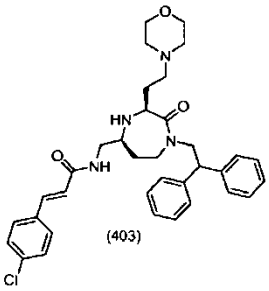

(398)

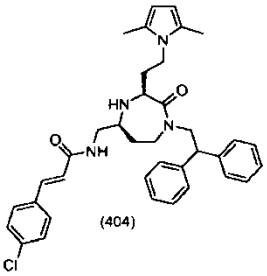

(399)

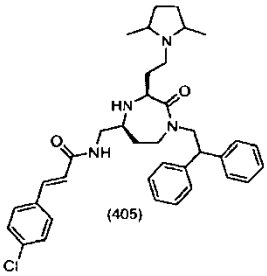

(400)

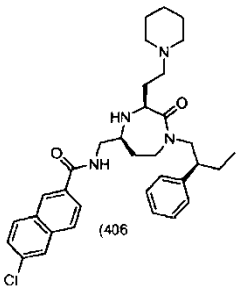

(401)

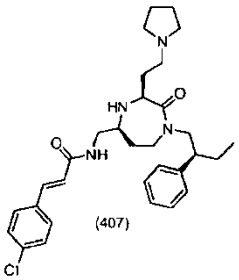

(402)

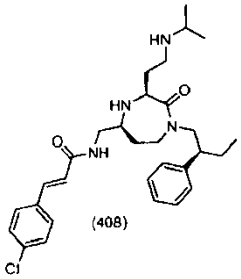

(403)

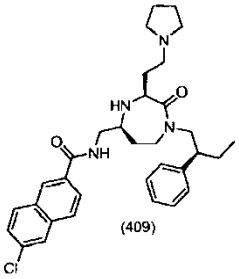

(404)

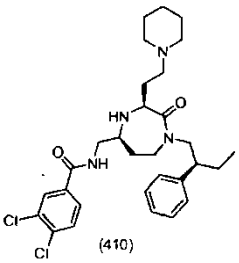

(405)

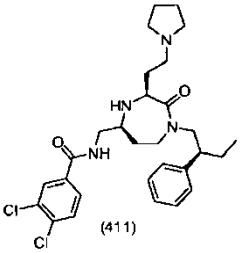

(406

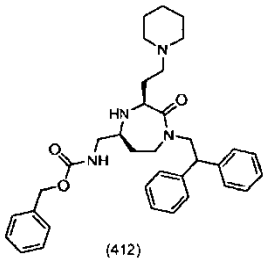

(407)

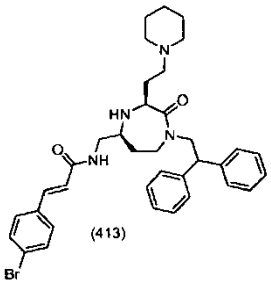

(408)

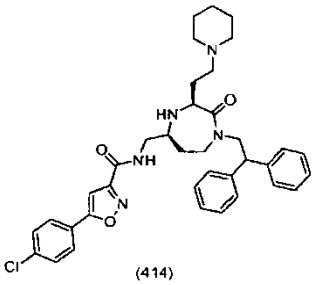

(409)

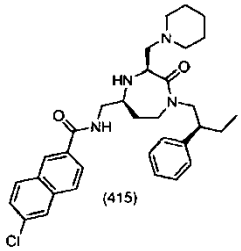

(410)

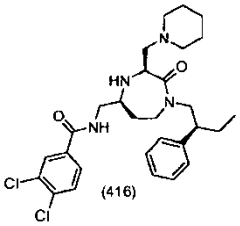

(411)

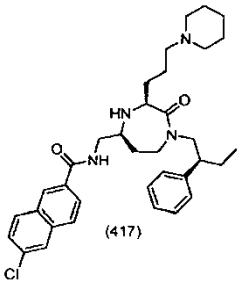

(412)

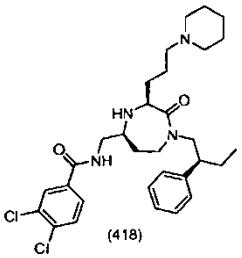

(413)

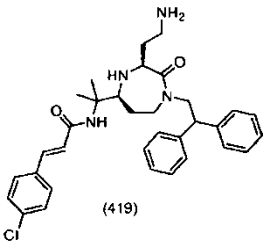

(414)

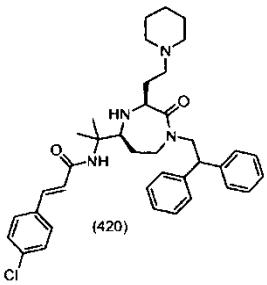

(415)

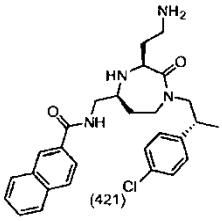

(416)

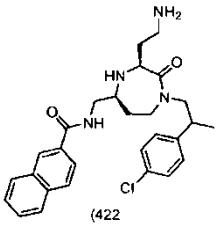

(417)

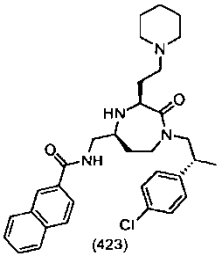

(418)

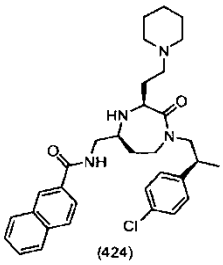

(419)

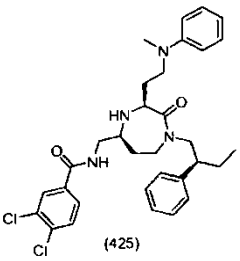

(420)

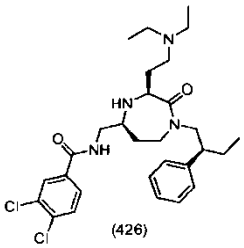

(421)

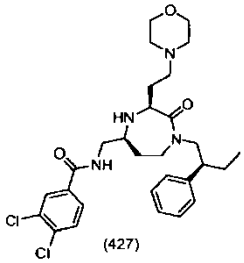

(422

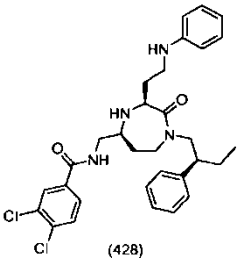

(423)

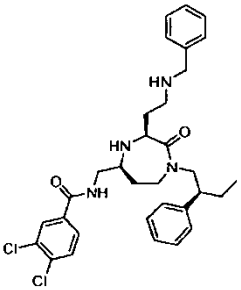

(424)

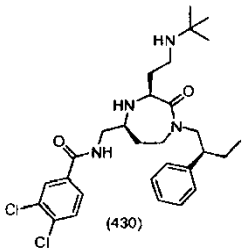

(425)

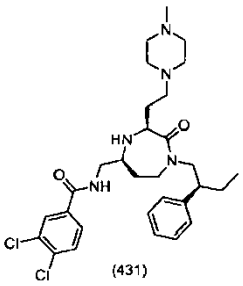

(426)

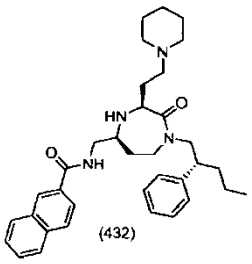

(427)

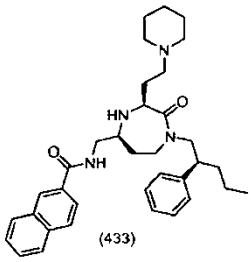

(428)

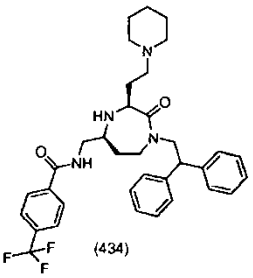

(429)

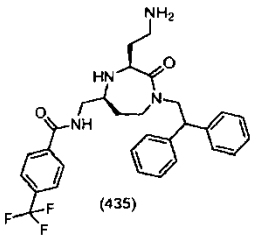

(430)

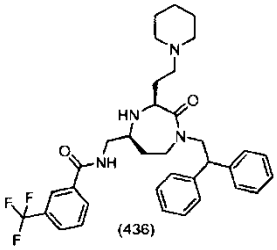

(431)

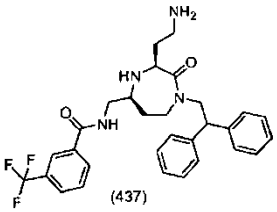

(432)

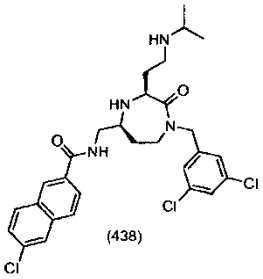

(433)

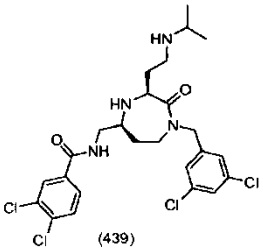

(434)

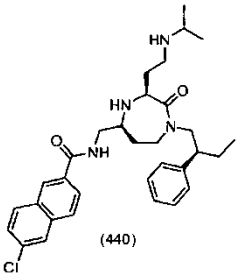

(435)

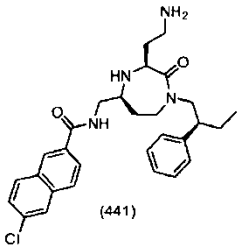

(436)

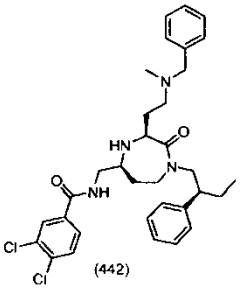

(437)

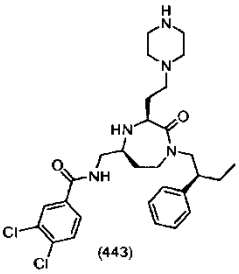

(438)

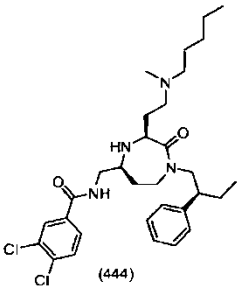

(439)

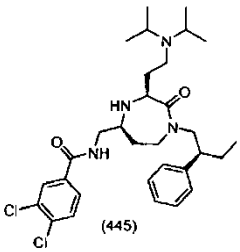

(440)

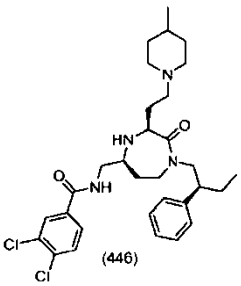

(441)

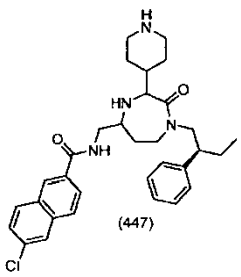

(442)

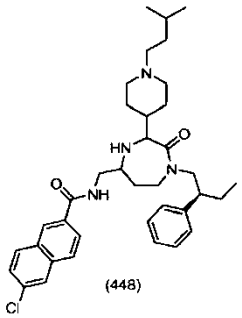

(443)

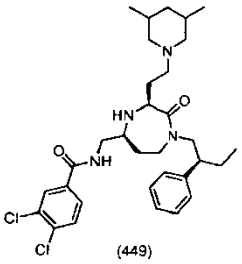

(444)

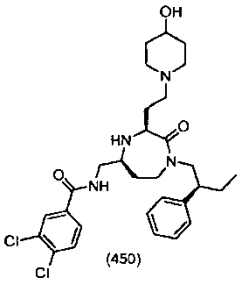

(445)

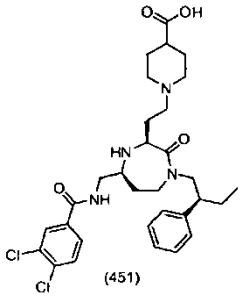

(446)

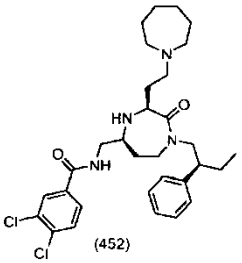

(447)

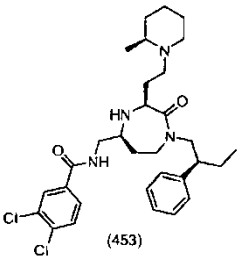

(448)

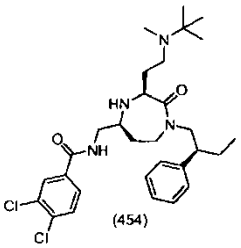

(449)

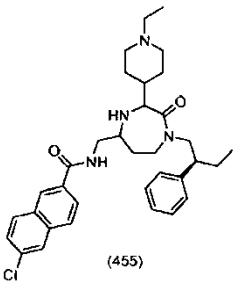

(450)

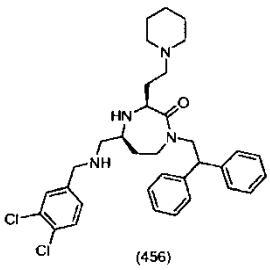

(451)

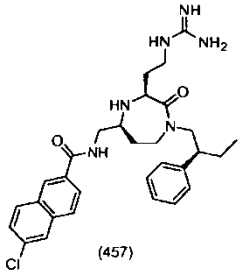

(452)

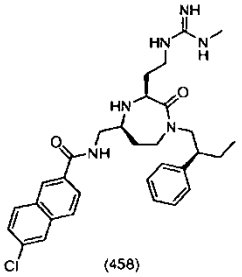

(453)

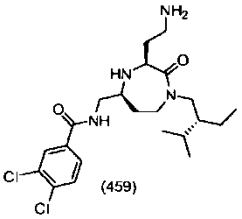

(454)

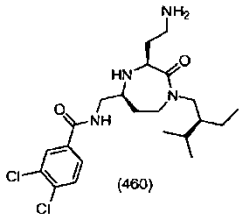

(455)

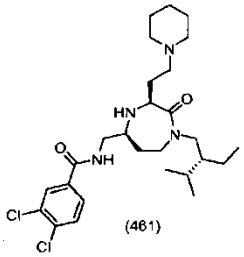

(456)

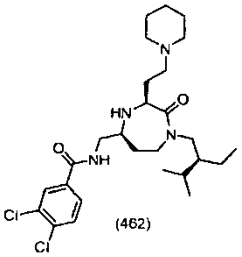

(457)

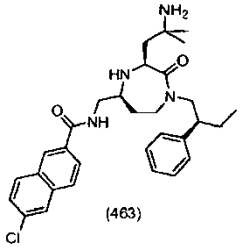

(458)

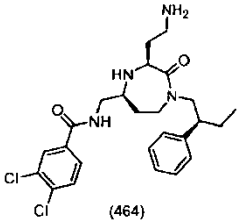

(459)

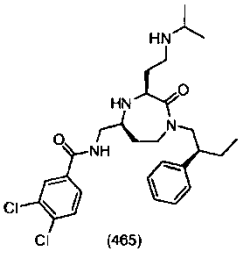

(460)

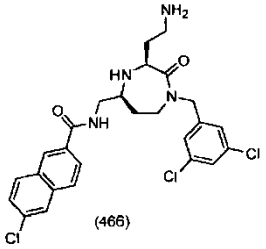

(461)

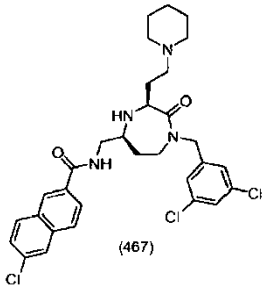

(462)

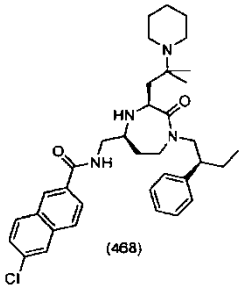

(463)

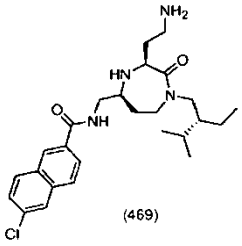

(464)

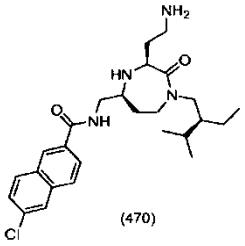

(465)

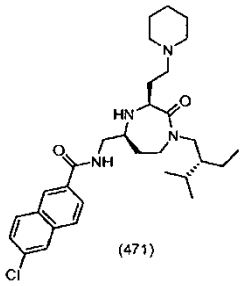

(466)

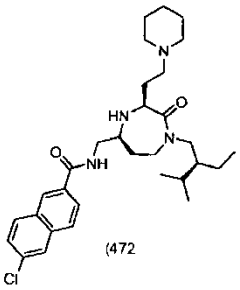

(467)

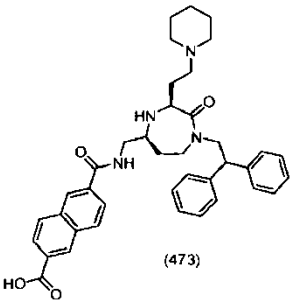

(468)

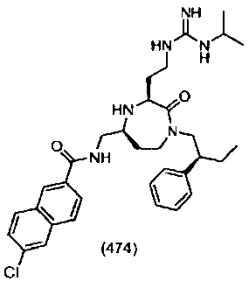

(469)

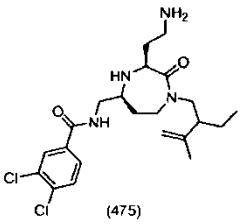

(470)

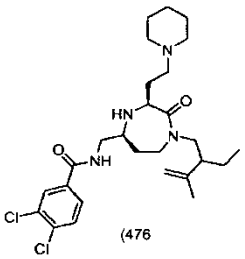

(471)

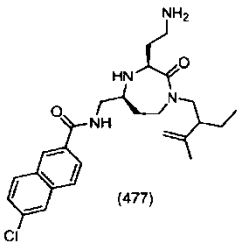

(472

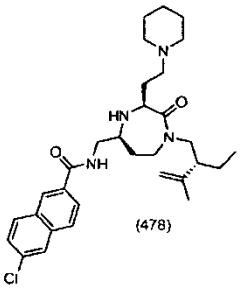

(473)

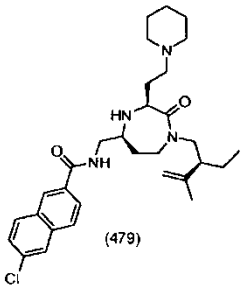

(474)

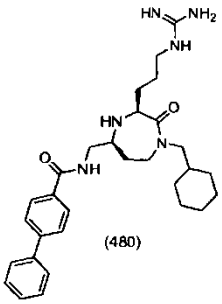

(475)

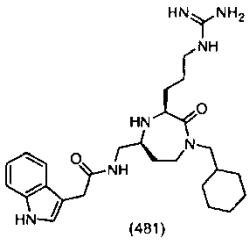

(476

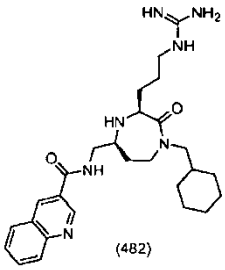

(477)

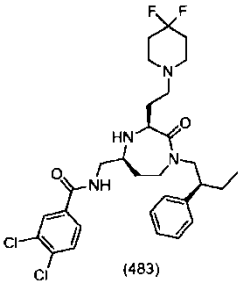

(478)

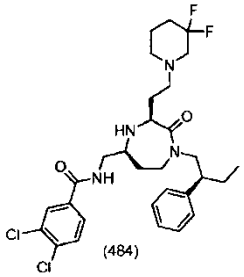

(479)

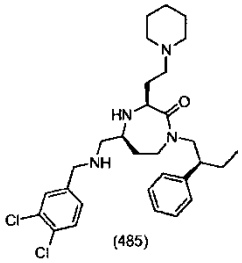

(480)

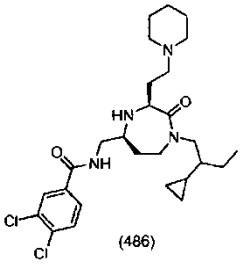

(481)

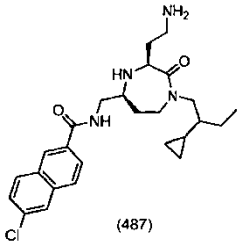

(482)

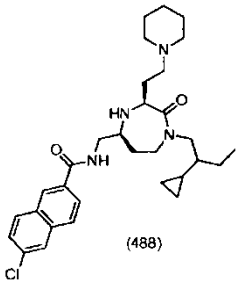

(483)

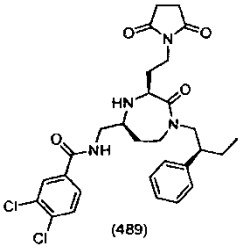

(484)

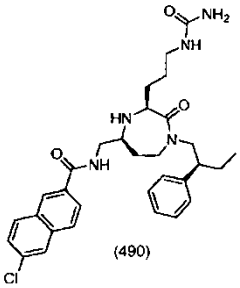

(485)

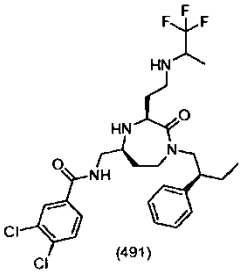

(486)

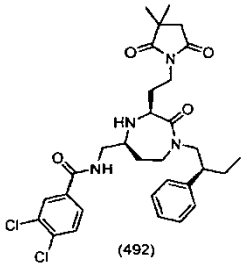

(487)

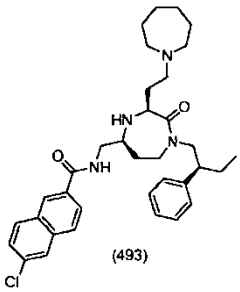

(488)

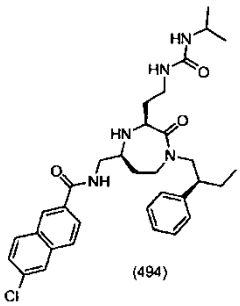

(489)

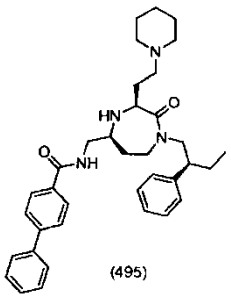

(490)

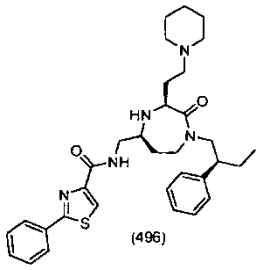

(491)

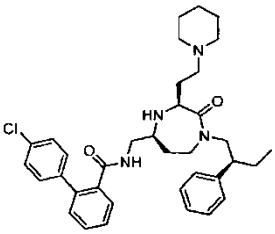

(492)

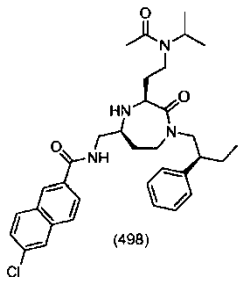

(493)

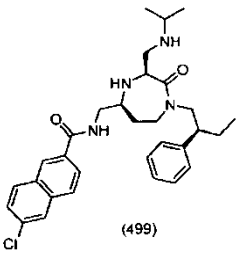

(494)

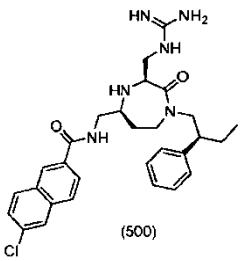

(495)

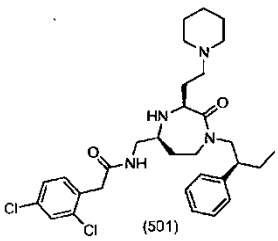

(496)

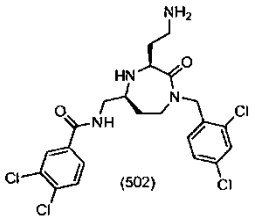

(497)

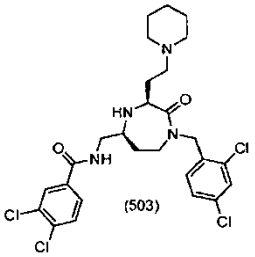

(498)

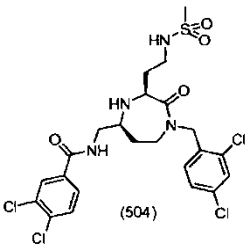

(499)

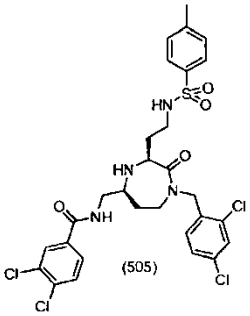

(500)

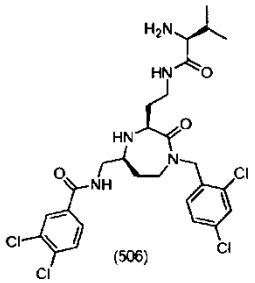

(501)

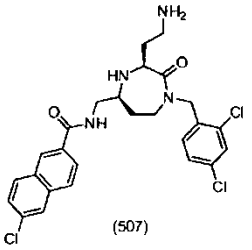

(502)

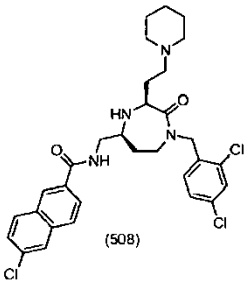

(503)

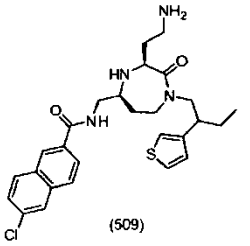

(504)

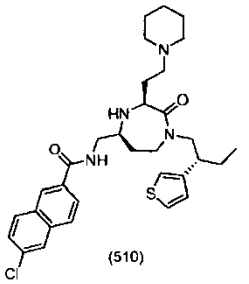

(505)

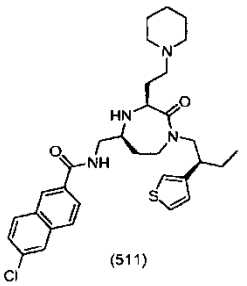

(506)

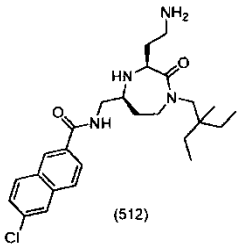

(507)

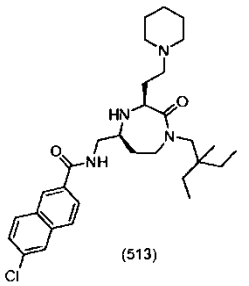

(508)

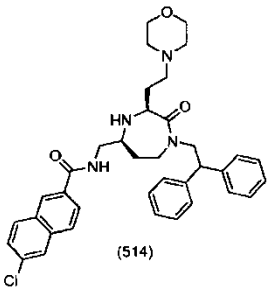

(509)

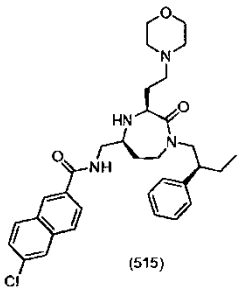

(510)

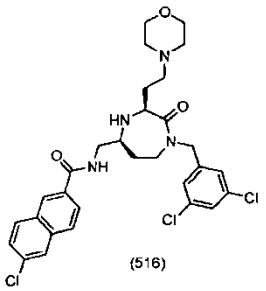

(511)

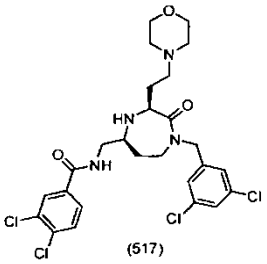

(512)

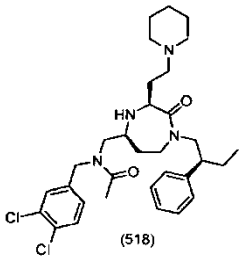

(513)

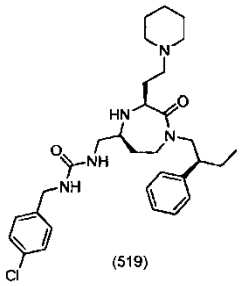

(514)

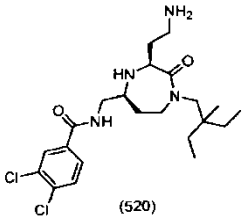

(515)

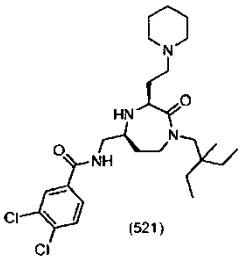

(516)

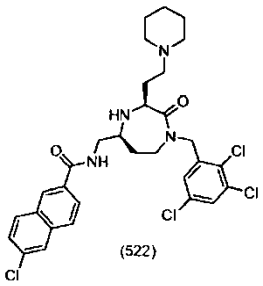

(517)

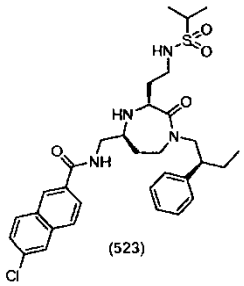

(518)

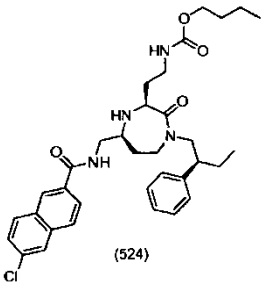

(519)

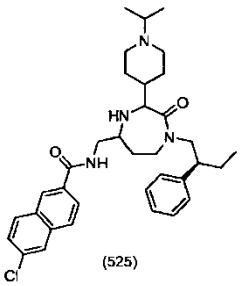

(520)

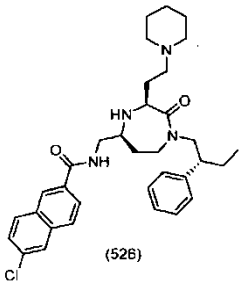

(521)

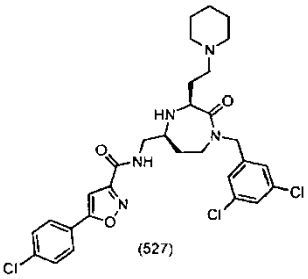

(522)

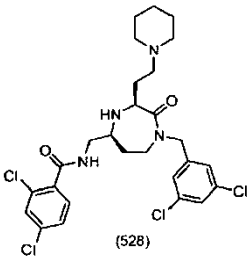

(523)

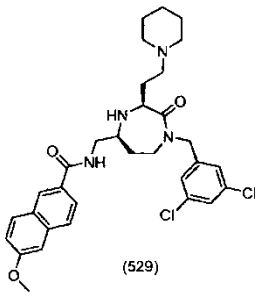

(524)

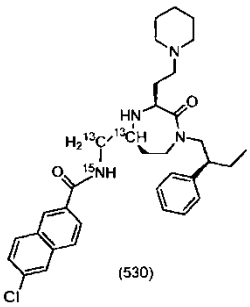

(525)

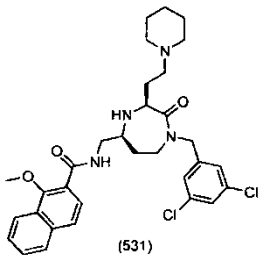

(526)

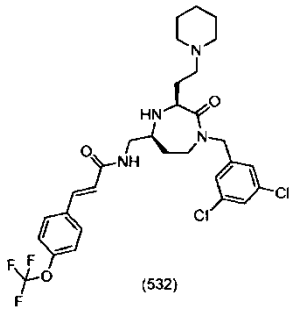

(527)

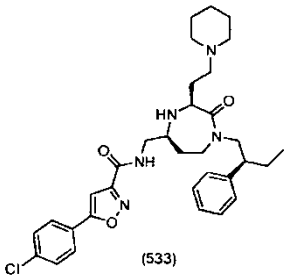

(528)

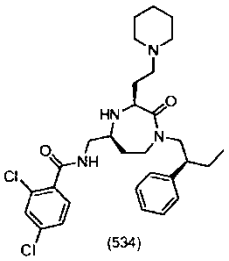

(529)

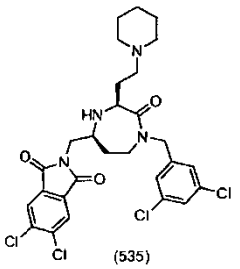

(530)

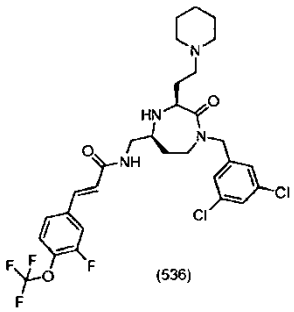

(531)

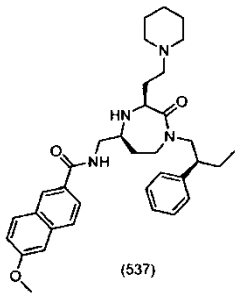

(532)

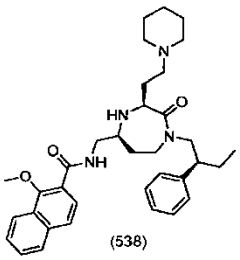

(533)

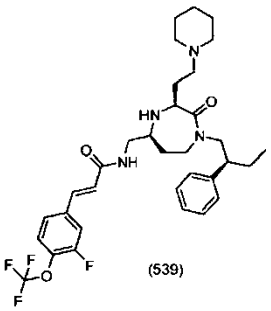

(534)

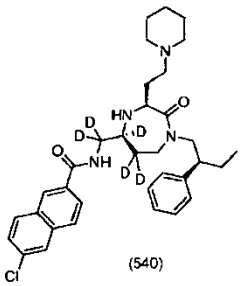

(535)


(536)


(537)


(538)


(539)


(540)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Con el fin de ayudar al lector, los nombres de los compuestos de la invención como se trata anteriormente son los siguientes:

(14) N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-3-(3-guanidinopropil)-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-diclorobencil)-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)etilcarbamato 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)etilcarbamato 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-indol-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-indol-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)quinolin-3-carboxamida

(113) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)quinoxalin-2-carboxamida

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

(127) (S)-N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida

(128) (R)-N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida

(129) N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzofurano-2-carboxamida

(130) (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-(3-metilguanidino)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida

(131) (S)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida

(132) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzofurano-2-carboxamida

(133) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxamida

(134) (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropilil)-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-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)ciclohexanocarboxamida

(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-indol-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-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2,4-dimetoxibenzamida

(147) 2-ciclohexil-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acetamida

(148) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida

(149) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

(150) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida

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

(152) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

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

(154) 3,5-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

(155) 2-(2,4-diclorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acetamida

(156) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-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)adamantano-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-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-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-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-2-carboxamida

(168) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-hidroxifenil)acrilamida

(169) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2-metoxifenil)acrilamida

(170) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolilacrilamida

(171) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)acrilamida

(172) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-fluorofenil)acrilamida

(173) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-metil-3-fenilacrilamida

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

(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-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida

(178) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-fenilfurano-2-carboxamida

(179) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-metoxifenil)acrilamida

(180) 6-bromo-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

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

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

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

(184) N-(((35,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzo[b]tiofeno-5-carboxamida

(185) N-(((35,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida

(186) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-metoxifenil)acrilamida

(187) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-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-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2-hidroxifenil)acrilamida

(190) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-m-tolilacrilamida

(191) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)acrilamida

(192) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(3-hidroxifenil)acrilamida

(193) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(2-fluorofenil)acrilamida

(194) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-o-tolilacrilamida

(195) (Z)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-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-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(198) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-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-(ciclohexilmetil)-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-ciclohexil-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-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-etoxifenil)acrilamida

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

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

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

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

(216) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-hidroxi-2-naftamida

(217) 6-amino-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(218) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolilacrilamida

(219) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-fluorofenil)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-etilhexanamida

(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-etilhexanamida

(225) N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclohexilamino)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-(ciclohexilamino)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-cianofenil)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-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(4-fluorofenoxi)acetamida

(234) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-(4-clorofenil)furano-2-carboxamida

(235) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(1H-pirrol-1-il)benzamida

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

(237) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-(4-clorofenil)isoxazol-3-carboxamida

(238) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-(furan-2-il)isoxazol-3-carboxamida

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

(240) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benzamida

(241) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida

(242) N-(((3S,5S)-1-(2-ciclohexiletil)-3-(3-guanidinopropil)-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-(bencilamino)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-bencil-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-ilmetil)-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-pirazol-5-carboxamida

(254) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-fluorofenil)-N-metilacrilamida

(255) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-4-metil-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-fluorofenil)acrilamida

(256) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)benzamida

(257) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-bromofenil)acrilamida

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

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

(263) N-(((3S,5S)-3-(3-guanidinopropil)-1-(naftalen-1-ilmetil)-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-feniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

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

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

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

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

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

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

(273) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-fluorofenil)acrilamida

(274) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolilacrilamida

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

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

(277) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletil-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida

(278) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dimetilbenzamida

(279) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)cinamamida

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

(281) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

(282) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dimetilbenzamida

(283) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)cinamamida

(284) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-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-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolilacrilamida

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

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

(288) N-(((3S,5S)-1-((R)-2-benzamido-2-feniletil)-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-(benciloxi)-2-feniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(292) N-(((3S,5S)-1-(2-(aliloxi)-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-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolilacrilamida

(294) N-(3-((2S,7S)-4-(2,2-difeniletil)-3-oxo-7-(((E)-3-p-tolilacrilamido)metil)-1,4-diazepan-2-il)propil)ciclohexanocarboxamida

(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-dimetilciclohexil)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)ciclohexanocarboxamida

(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-aminoetililo,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-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida

(309) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(3,5-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(322) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(323) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropilil-(4-clorobencil)-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-diclorobencil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

(327) N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-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-diclorobencil)-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-diclorobenzamida

(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-difeniletil)-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(trifpuorometil)bencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(341) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3-clorobencil)-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-difeniletil)-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-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)etil)benzamida

(347) N-(((3S,5S)-3-(aminometil)-1-(3,5-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida

(348) N-(((3S,5S)-3-(aminometil)-1-(3,5-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(349) (E)-N-(((3S,5S)-3-(aminometil)-1-(3,5-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida

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

(351) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-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-diclorobencil)-2-oxo-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

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

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

(357) N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-2-oxo-1-((R)-2-fenilpropil)-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-dietinilbencil)-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-(dietilamino)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-aminoetil)-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-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(379) N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-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-difeniletil)-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-difeniletil)-3-(2-(isopropilamino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida

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

(383) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-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-dimetilciclohexil)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-dimetilciclohexil)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-fenilbutil)-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-fenilbutilil)-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-(((35,5S)-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)ciclohexanocarboxamida

(403) (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(2-morfolinoetil)-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-dimetilpirrolidin-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 bencilo

(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)isoxazol-3-carboxamida

(415) 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(piperidin-1-ilmetil)-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)benzamida

(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,S5)-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-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)propan-2-il)-3-(4-clorofenil)acrilamida

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

(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-(dietilamino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

(427) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-3-(2-morfolinoetil)-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-(bencilamino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida

(430) N-(((3S,5S)-3-(2-(terc-butilamino)etil)-2-ox0-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida

(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-dtfeniletil)-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-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(trifluorometil)benzamida

(438) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-3-(2-(isopropilamino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(439) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-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-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida

(442) N-(((3S,5S)-3-(2-(bencil(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-fenilbutil)-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)piperidin-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-diclorobenzamida

(453) 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

(454) N-(((3S,5S)-3-(2-(terc-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-diclorobencilamino)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-metilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida

(460) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-((S)-2-etil-3-metilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida

(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-fenilbutil)-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-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida

(467) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-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-metilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida

(470) N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-((S)-2-etil-3-metilbutil)-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-naftoico

(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-diclorobenzamida

(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-(((35,55)-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-(ciclohexilmetil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)bifenil-4-carboxamida

(481) N-(((3S,5S)-1-(ciclohexilmetil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(1H-indol-3-il)acetamida

(482) N-(((3S,5S)-1-(ciclohexilmetil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)quinolin-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-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

(485) (3S,5S)-5-((3,4-diclorobencilamino)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-(((35,55)-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-feniltiazol-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-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida

(503) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,4-diclorobencil)-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-diclorobencil)-3-(2-(metilsulfonamido)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

(505) 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,4-diclorobencil)-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-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida

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

(508) 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2,4-diclorobencil)-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-diclorobencil)-3-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

(517) 3,4-dicloro-N-(((35,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-3-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

(518) N-(3,4-diclorobencil)-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-clorobencil)-3-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)urea

(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-triclorobencil)-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-diclorobencil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)isoxazol-3-carboxamida

(528) 2,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida

(529) N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-metoxi-2-naftamida

(530) 6-cloro-N-(([5-^{13}C,4-^{15}SN](3S,5S)2-oxo-1-((S)2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)[^{13}C]metil)-2-naftamida

(531) N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-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-diclorobencil)-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)isoxazol-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-(((35,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etilil)-1,4-diazepan-5-il)metil)isoindolin-1,3-diona

(536) (E)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-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-$^{2}H_3$](3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)[$^{2}H_2$]metil)-2-naftamida

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Utilidad industrial

Como se ha establecido previamente, los compuestos de la invención son antagonistas de MC5R y, por tanto, pueden usarse para modular la actividad de MC5R o un fragmento o análogo o equivalente funcional del mismo exponiendo MC5R, o un fragmento o análogo o equivalente funcional del mismo, a un compuesto de la invención.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de cualquier afección en la que la modulación de la actividad de MC5R, o un fragmento o análogo o equivalente funcional del mismo, conduciría a un efecto beneficioso sobre esa afección. Como tales, los compuestos de la invención pueden usarse en procedimientos para tratar, prevenir o controlar una afección asociada tanto directamente como indirectamente a la actividad de MC5R, o un fragmento o análogo o equivalente funcional del mismo, en un mamífero al que se administra una cantidad moduladora de MC5R del compuesto de la invención al mamífero. Una afección asociada a la actividad de MC5R es exceso de la secreción de sebo y afecciones relacionadas con la misma. En una realización del procedimiento, la afección está seleccionada del grupo que consiste en acné, seborrea y dermatitis seborreica. En una realización, el acné está seleccionado del grupo que consiste en acné vulgar, acné, acné conglobata y acné fulminante. En una realización específica, la afección es acné vulgar.

Por ejemplo, la regulación por disminución de MC5R conduce a una reducción de la secreción de sebo y así puede usarse en el tratamiento o profilaxis de varias afecciones en las que se observa exceso de la secreción de sebo tales como acné, seborrea y dermatitis seborreica.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento, prevención o control de varias afecciones que se refieren a procesos biológicos controlados por MC5R, tales como enfermedades relacionadas con inflamación. Los compuestos también pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de cánceres, tales como síndrome de Muir-Torre u otros cánceres de la glándula sebácea.

Debido a su impacto sobre la secreción de sebo, los compuestos de la presente invención pueden también encontrar aplicación en tratamientos en los que se desea reducida secreción de sebo tales como en tratamientos cosméticos. Los compuestos pueden así usarse en procedimientos de reducción de la secreción de sebo por un mamífero, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

La administración de compuestos dentro de la fórmula (I) a un paciente tal como seres humanos puede ser por administración tópica, por cualquiera de los modos aceptados para administración enteral tal como oral o rectal, o por administración parenteral tales como vías subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica. La inyección puede ser bolo o mediante infusión constante o intermitente. El compuesto activo se incluye normalmente en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y en una cantidad suficiente para administrar al paciente una dosis terapéuticamente eficaz.

En uso, los compuestos de la invención pueden administrarse en cualquier forma o modo que haga el compuesto biodisponible. Un experto en la materia de la preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y modo de administración apropiados dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, la afección que va a tratarse, la fase de la afección que va a tratarse y otras circunstancias relevantes. Los presentes inventores remiten al lector a Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición, Mack Publishing Co. (1995) para información adicional.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en forma de una composición farmacéutica en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención, aunque son eficaces por sí mismos, se formulan y administran normalmente en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, ya que estas formas son normalmente más estables, cristalizan más fácilmente y tienen elevada solubilidad.

Sin embargo, los compuestos se usan normalmente en forma de composiciones farmacéuticas que se formulan dependiendo del modo de administración deseado. Como tal, en otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones se preparan en modos muy conocidos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse o administrarse en combinación con uno o más fármacos adicionales. Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o varios de otros compuestos farmacéuticamente activos, tales como otros tratamientos antiacné. En una realización, el otro agente farmacéuticamente activo está seleccionado del grupo que consiste en antibióticos, retinoides, antiandrógenos y esteroides. Ejemplos de otros compuestos farmacéuticamente activos que pueden combinarse con un compuesto de fórmula (I) y administrarse en combinación concurrente o secuencial con los mismos pueden incluir, a modo de ejemplo no limitante, otros agentes antiacné tales como retinoides orales (por ejemplo, isotretinoína), retinoides tópicos (por ejemplo, isotretinoína, adapaleno, tazaroteno), antibióticos orales o tópicos (por ejemplo, clindamicina, eritromicina, minociclina, tetraciclina, peróxido de benzoílo) o terapias hormonales (por ejemplo, drospirenona, norgestimato - etinilestradiol, acetato de ciproterona). Como se ha establecido, estos componentes pueden administrarse en la misma formulación o en formulaciones separadas. Si se administra en formulaciones separadas, los compuestos de la invención pueden administrarse secuencialmente o simultáneamente con el (los) otro(s) fármaco(s).

Un compuesto de la invención se combina normalmente con el vehículo para producir una forma de dosificación adecuada para el paciente particular que está tratándose y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación prevista para administración por vía oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g del compuesto de la invención, compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 99,95 por ciento de la composición total. Formas de dosificación representativas contendrán generalmente entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg de un compuesto de la invención, normalmente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg. Los compuestos de la presente invención también pueden formularse para administración tópica en formulaciones tales como disoluciones, pomadas, lociones, geles, cremas, microemulsiones o parches transdérmicos. Por ejemplo, estas formulaciones tópicas pueden contener del 0,005 al 5 % (peso/peso o peso/vol) de un compuesto de la invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para inyección parenteral comprenden disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, además de polvos estériles para reconstitución en disoluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de uso. Ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y por el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede garantizarse por la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenolsórbico y similares. También puede desearse incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro sódico, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede provocarse por la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

Si se desea, y para distribución más eficaz, los compuestos pueden incorporarse en liberación lenta o administración elegida como sistemas diana tales como matrices de polímero, liposomas y microesferas.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de uso.

Formas de dosificación sólidas para administración por vía oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable inerte tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o sustancias de relleno tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes de tamponamiento.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, además de polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y vainas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos muy conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente opacificantes y también pueden ser de una composición que libere el (los) principio(s) activo(s) solo(s), o preferencialmente, en una cierta parte del tubo digestivo, opcionalmente de una forma retrasada. Ejemplos de composiciones de incorporación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Si se desea, y para distribución más eficaz, los compuestos pueden incorporarse en sistemas de liberación lenta o de administración dirigida tales como matrices de polímero, liposomas y microesferas.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente mencionados.

Formas de dosificación líquidas para administración por vía oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la materia tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a temperatura corporal y, por tanto, funden en el recto o cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Para administración tópica, el agente activo puede estar en forma de una pomada, crema, suspensión, loción, polvo, disolución, pasta, gel, espray, aerosol u aceite. Alternativamente, la composición puede administrarse mediante un liposoma, nanosoma, rivosoma o vehículo nutri-difusor. Alternativamente, una formulación puede comprender un parche transdérmico o apósito tal como una venda impregnada con un principio activo y opcionalmente uno o más vehículos o diluyentes. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de dosificación será, por supuesto, continua en vez de intermitente durante toda la pauta de dosificación. Los procedimientos para producir formulaciones para administración tópica se conocen en la técnica.

Las composiciones usadas para administración tópica normalmente contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable que puede ser cualquier vehículo que sea toxicológicamente y farmacéuticamente aceptable. Vehículos farmacéuticamente aceptables típicos que pueden usarse en composiciones de la presente invención incluyen agua,

etanol, acetona, alcohol isopropílico, alcohol estearílico, freones, polivinilpirrolidona, propilenglicol, polietilenglicol, fragancias, materiales productores de gel, aceite mineral, ácido esteárico, espermaceti, sorbitano, monooleato, polisorbatos, “Tweens”, sorbitol, metilcelulosa, petrolato, un aceite mineral (aceite de vaselina), que puede ser cualquier producto basado en petróleo; aceites vegetales modificados o sin modificar tales como aceite de cacahuete, aceite de germen de trigo, aceite de linaza, aceite de jojoba, aceite de hueso de albaricoque, aceite de nuez, aceite de palma, aceite de pistacho, aceite de sésamo, aceite de colza, aceite de enebro, aceite de germen de maíz, aceite de hueso de melocotón, aceite de semilla de amapola, aceite de pino, aceite de ricino, aceite de soja, aceite de alazor, aceite de coco, aceite de avellana, aceite de pepita de uva, aceite de aguacate, aceite de soja, aceite de almendra dulce, aceite de Calophyllum, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de girasol, o aceites animales tales como aceite de ballena, aceite de foca, aceite de sábalo atlántico, aceite de hígado de fletán, aceite de hígado de bacalao, bacalao, atún, sebo de tortuga, aceite de pezuña de caballo, pata de oveja, de visón, nutria, marmota y similares; aceites sintéticos tales como aceite de silicona tales como dimetilpolisiloxano; ésteres de alquilo y alquenilo de ácidos grasos tales como ésteres isopropílicos de ácidos mirístico, palmítico y esteárico, y ésteres grasos que son sólidos a temperatura ambiente; ceras tales como cera de lanolina, cera candelilla, espermaceti, manteca de cacao, manteca de karité, ceras de silicona, aceites hidrogenados que son sólidos a temperatura ambiente, sucro-glicéridos, oleatos, miristatos, linoleatos, estearatos, parafina, cera de abeja, cera carnauba, ozoquerita, cera candelilla, cera microcristalina; alcoholes grasos tales como alcoholes láurico, cetílico, miristílico, estearílico, palmítico y oleico; alcoholes grasos polioxietilados; y ésteres de cera, lanolina y sus derivados, perhidroescualeno y ésteres saturados, palmitato de etilo, palmitato de isopropilo, miristatos de alquilo tales como miristato de isopropilo, miristato de butilo y miristato de decilo, estearato de hexilo, ésteres de triglicéridos, triglicéridos de ácido octanoico y decanoico, ricinoleato de cetilo, octanoato de estearilo (aceite de PurCellin), ácidos grasos, alcoholes polihidroxilados, derivados de poliéter, monoglicéridos de ácidos grasos, polietilenglicol, propilenglicol, alquil etoxi éter sulfonatos, alquilsulfatos de amonio, jabones de ácidos grasos y poliisobuteno hidrogenado, y mezclas de ceras y aceites.

Las composiciones para administración tópica pueden formularse en numerosas formas. Sin embargo, la composición puede tomar frecuentemente la forma de una disolución o dispersión o emulsión acuosa o aceitosa, o un gel o una crema. Una emulsión puede ser una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite.

La fase aceitosa de emulsiones de agua en aceite o de aceite en agua puede comprender, por ejemplo: a) aceites de hidrocarburo tales como parafina o aceites minerales; b) ceras tales como cera de abeja o cera de parafina; c) aceites naturales tales como aceite de girasol, aceite de hueso de albaricoque, manteca de karité o aceite de jojoba; d) aceites de silicona tales como dimeticona, ciclometicona o cetildimeticona; e) ésteres de ácidos grasos tales como palmitato de isopropilo, miristato de isopropilo, maleato de dioctilo, oleato de glicerilo e isononanoato de cetoestearilo; f) alcoholes grasos tales como alcohol cetílico o alcohol estearílico, y mezclas de los mismos (por ejemplo, alcohol cetearílico); g) polipropilenglicol o éteres de polietilenglicol, por ejemplo, éter butílico de PPG-14; o h) mezclas de los mismos.

Los emulsionantes usados pueden ser cualquier emulsionante conocido en la técnica para su uso en emulsiones de agua en aceite o de aceite en agua. Emulsionantes cosméticamente aceptables conocidos incluyen: a) sesquioleatos tales como sesquioleato de sorbitano, comercialmente disponible, por ejemplo, bajo la marca registrada Arlacel 83 (ICI), o poligliceril-2-sesquioleato; b) ésteres etoxilados de derivados de aceites naturales tales como el éster polietoxilado de aceite de ricino hidrogenado comercialmente disponible, por ejemplo, bajo la marca registrada Arlacel 989 (ICI); c) emulsionantes de silicona tales como polioles de silicona comercialmente disponibles, por ejemplo, bajo la marca registrada ABIL WS08 (Th. Goldschmidt AG); d) emulsionantes aniónicos tales como jabones de ácidos grasos, por ejemplo, estearato de potasio y sulfatos de ácido graso, por ejemplo, cetoestearilsulfato de sodio comercialmente disponible bajo la marca registrada Dehydag (Henkel); e) alcoholes grasos etoxilados, por ejemplo, los emulsionantes comercialmente disponibles bajo la marca registrada Brij (ICI); f) ésteres de sorbitano, por ejemplo, los emulsionantes comercialmente disponibles bajo la marca registrada Span (ICI); g) ésteres de sorbitano etoxilados, por ejemplo, los emulsionantes comercialmente disponible bajo la marca registrada Tween (ICI); h) ésteres de ácidos grasos etoxilados tales como estearatos etoxilados, por ejemplo, los emulsionantes comercialmente disponibles bajo la marca registrada Myrj (ICI); i) mono-, di- y triglicéridos etoxilados, por ejemplo, los emulsionantes comercialmente disponibles bajo la marca registrada Labrafil (Alfa Chem.); j) ceras autoemulsionantes no iónicas, por ejemplo, la cera comercialmente disponible bajo la marca registrada Polawax (Croda); k) ácidos grasos etoxilados, por ejemplo, los emulsionantes comercialmente disponibles bajo la marca registrada Tefose (Alfa Chem.); l) ésteres de metilglucosa tales como diestearato de poliglicerol-3 y metilglucosa comercialmente disponible bajo el nombre Tegocare 450 (Degussa Goldschmidt); o m) mezclas de los mismos.

Los geles para administración tópica pueden ser acuosos o no acuosos. Se prefieren geles acuosos. El gel contendrá un espesante o gelificante con el fin de dar suficiente viscosidad al gel. Puede usarse una variedad de espesantes según la naturaleza del vehículo líquido y la viscosidad requerida y éstos se citan en lo sucesivo. Un espesante particularmente adecuado es un copolímero de acriloildimetilo-ácido táurico (o una sal del mismo), preferentemente un copolímero de ese monómero con otro monómero vinílico. Por ejemplo, el espesante es un copolímero de una sal de acriloildimetilo-ácido táurico con otro monómero vinílico. La sal puede ser una sal de un metal alcalino del grupo I, pero es más preferentemente una sal de amonio. Ejemplos de espesantes de copolímero adecuados son: i) copolímero de acriloildimetiltaurato de amonio-vinilpirrolidona, es decir, un copolímero de acriloildimetiltaurato de amonio y vinilpirrolidona (1-vinil-2-pirrolidona).

La composición puede comprender adicionalmente otros agentes activos de cuidado de la piel que son muy conocidos en la técnica que pueden ser eficaces para ayudar en el funcionamiento normal de la piel. Un grupo de composiciones preferidas comprenden proteína de la leche hidrolizada para regular la producción de sebo.

La composición puede comprender adicionalmente otros componentes que serán muy conocidos para aquellos expertos en la materia tales como emolientes, humectantes, sales estabilizadoras de la emulsión, conservantes, agentes quelantes o agentes de secuestro (secuestrantes), abrasivos, antioxidantes, estabilizadores, ajustadores del pH, tensioactivos, espesantes, diluyentes, perfumes y colorantes.

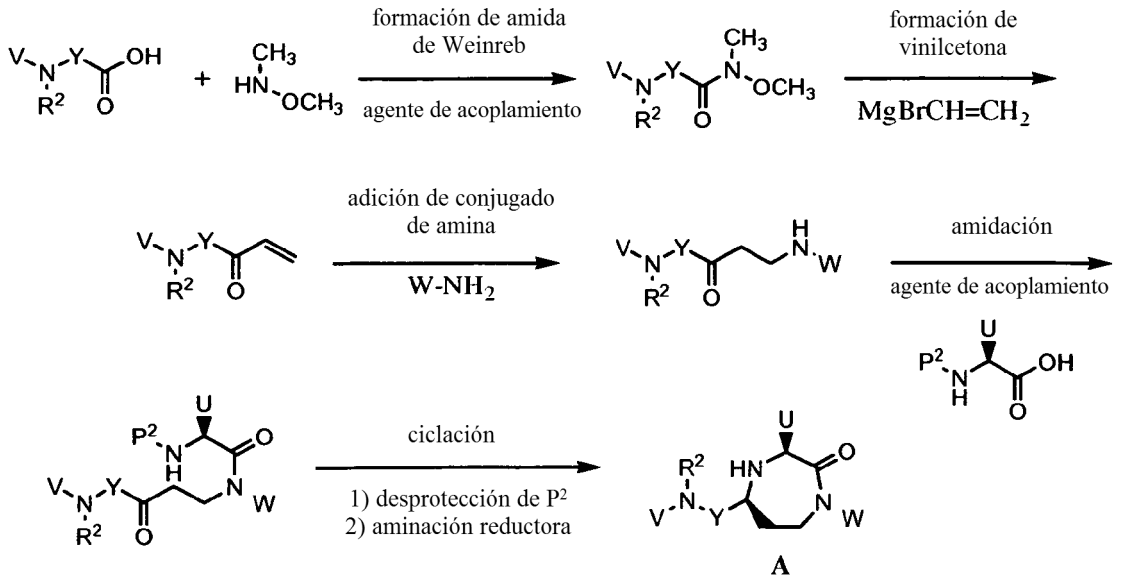
Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo mediante la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmicos incluyen sulfóxido de dimetilo y análogos relacionados.

Síntesis de compuestos de la invención

La ruta de síntesis general para los productos reivindicados avanza mediante el producto intermedio **A** clave, producido como se explica brevemente en los Esquemas 1 ó 2.

En el Esquema 1, un derivado de aminoácido V-N(R^2)-Y-CO_2H (V = R^1X o un grupo P^1 protector de amina) se convierte en una amida de Weinreb mediante activación del grupo carboxilo y amidación con *N*-metilmetoxiamina. La adición de un reactivo de Grignard de vinilo produce la aminoalquilvinilcetona, que se somete a adición de conjugado por el componente de amina de $R^6R^7R^8C$-($CR^{5a}R^{5b}$)$_r$$NH_2$ (mostrado como WNH_2 por simplicidad). La amina secundaria resultante se acila bajo condiciones de acoplamiento de péptidos convencionales con el aminoácido protegido, P^2-NHCH(U)-CO_2H, en la que U representa tanto la cadena lateral de $ZNR^{4a}R^{4b}$ final, una cadena lateral final protegida como un precursor que requiere modificación química para formar la cadena lateral de $ZNR^{4a}R^{4b}$ final. La desprotección del grupo protector P^2 va seguida de aminación reductora intramolecular de la cetona usando condiciones de reducción convencionales tales como catalizador de H_2/Pd, $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ o $NaBH(OAc)_3$, formando el producto intermedio **A** clave. Si Y = CH_2 o CH_2CH_2, **A** se forma como el diaestereómero predominante. Si V = R^1X y U = $ZNR^{4a}R^{4b}$, **A** es el producto final.

Esquema 1: Síntesis del producto intermedio A mediante aminación reductora intramolecular



en la que U = $ZNR^{4a}R^{4b}$, una forma protegida de la misma o un precursor de la misma,

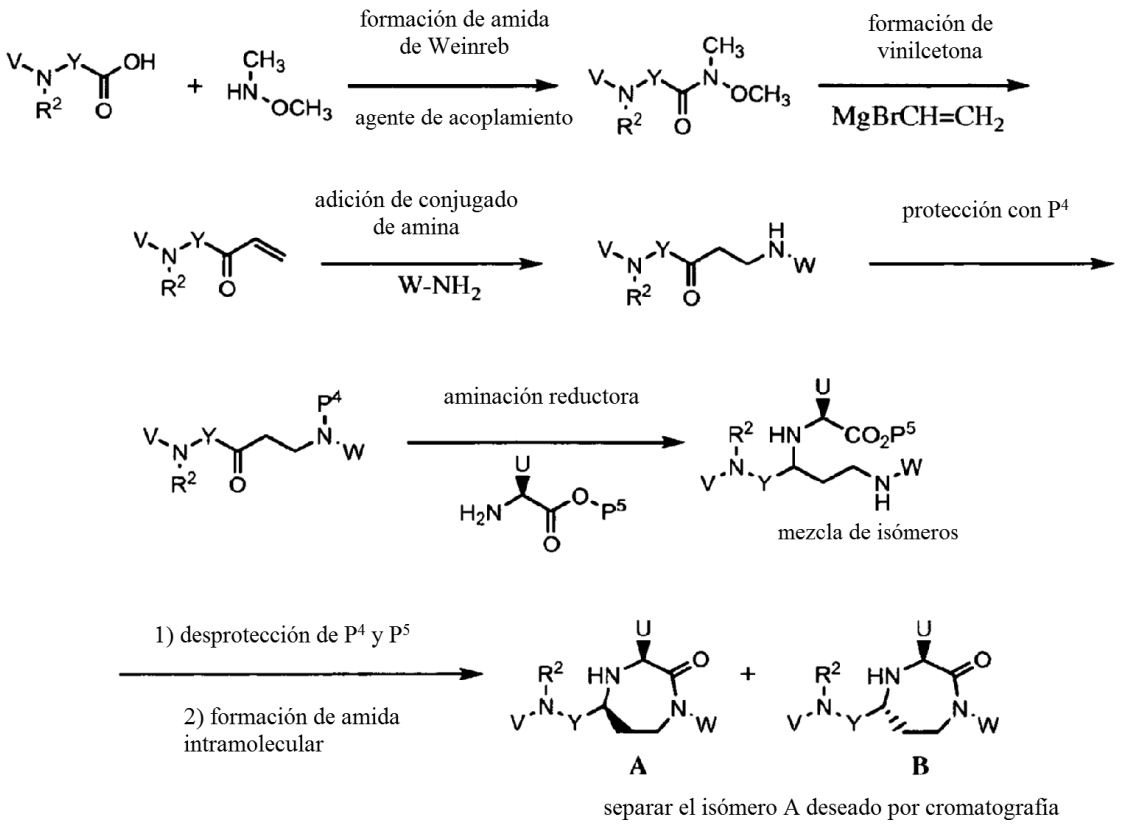
V = P^1 o R^1X, y W = $R^6R^7R^8C(CR^{5a}R^{5b})_r$-

Producto final si V = R^1X, U = $ZNR^{4a}R^{4b}$

En el Esquema 2, una ruta alternativa para el producto intermedio **A** deseado empieza con la misma formación de amida de Weinreb, adición de Grignard de vinilo y adición de conjugado de amina. En este momento, la amina secundaria se protege con un grupo protector de amina P^4. Entonces, la cetona se amina reductoramente con un éster de amino protegido, $H_2NCH(U)$-CO_2P^5, produciendo una mezcla de diaestereómeros que se llevan mediante las siguiente etapas de reacción. El sistema de anillo se genera por desprotección de los grupos protectores P^4 y P^5, seguido de formación de enlace amida usando reactivos de acoplamiento de péptidos convencionales. Alternativamente, el grupo protector P^4 se elimina y la ciclación se alcanza por ciclación térmica o inducida por base

con el éster protegido con P^5. La ciclación produce una mezcla de dos diaestereómeros, A y B, de los que el diaestereómero **A** preferido puede separarse por cromatografía.

Esquema 2: Síntesis del producto intermedio A mediante aminación reductora intramolecular



en la que U = $ZNR^{4a}R^{4b}$, una forma protegida de la misma o un precursor de la misma,

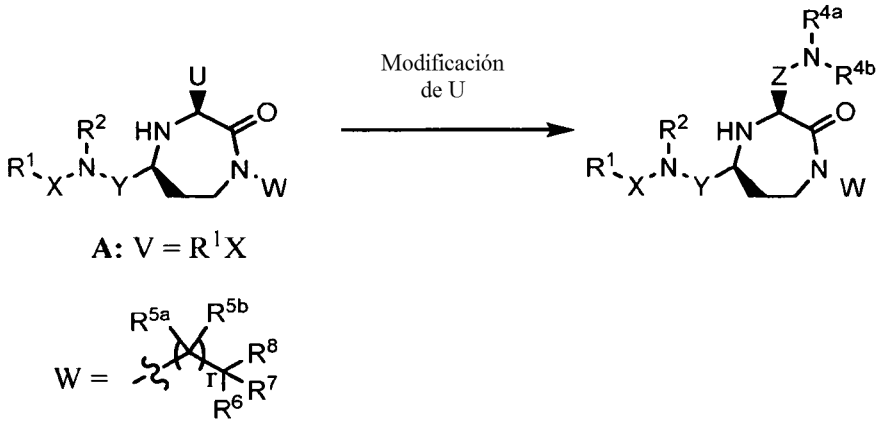
V = P^1 o R^1X, y W = $R^6R^7R^8C(CR^{5a}R^{5b})_r$-

Producto final si V = R^1X, U = $ZNR^{4a}R^{4b}$

El producto intermedio **A** clave puede ser el producto final si U = $ZNR^{4a}R^{4b}$ y V = R^1X, pero de otro modo se convierte en el producto final como se ilustra en los Esquemas 3, 4 y 5.

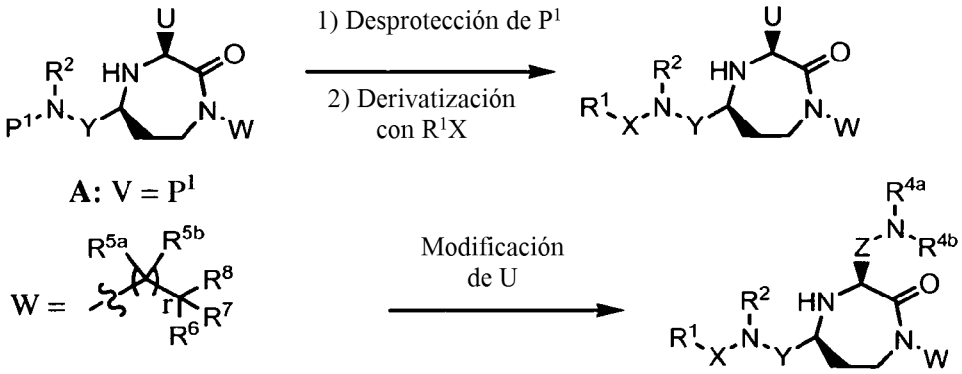
En el Esquema 3, en el que V = R^1X, el producto final se obtiene por modificación de la cadena lateral U, tal como eliminación de un grupo protector P^3, o eliminación de un grupo protector P^3 seguido de modificación química adicional.

Esquema 3: V = R^1X



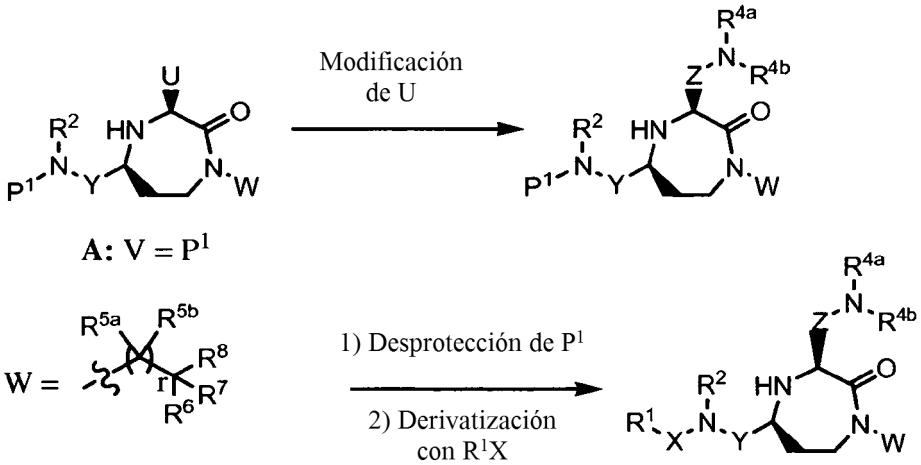
En el Esquema 4, en el que V = P^1, el producto final se obtiene por eliminación del grupo protector P^1, seguido de introducción del sustituyente R^1X. Si U = $ZNR^{4a}R^{4b}$, esto produce el producto final. Alternativamente, la cadena lateral U se modifica entonces para producir el grupo $ZNR^{4a}R^{4b}$ final como en el Esquema 3.

Esquema 4: V = P^1



En el Esquema 5, en el que V = P^1, el producto final se obtiene modificando primero la cadena lateral U para producir el grupo $ZNR^{4a}R^{4b}$ final como en el Esquema 3. Esto va seguido de eliminación del grupo protector P^1, seguido de introducción del sustituyente R^1X.

Esquema 5: V = P^1



También es posible modificar el sustituyente W, si se desea, durante estas secuencias de reacción.

Ejemplos

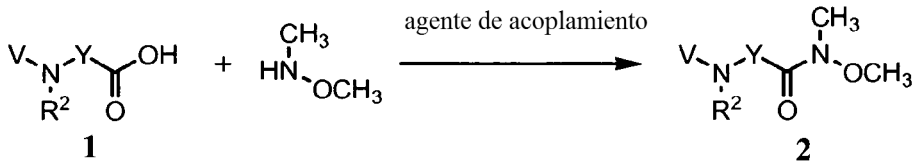
Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar las realizaciones desveladas y no deben interpretarse como que son limitaciones a las mismas. Compuestos adicionales, distintos de aquellos descritos más adelante, pueden hacerse usando los siguientes esquemas de reacción descritos como se trata anteriormente, o variaciones o modificaciones apropiadas de los mismos. Todos los materiales de partida descritos en los ejemplos más adelante están comercialmente disponibles o se sintetizan fácilmente por aquellos expertos en la materia.

Instrumentación

Se llevaron a cabo análisis de HPLC en un sistema de purificación Agilent serie 1100 con una columna de HPLC analítica Phenomenex Synergi 4µ Max-RP 80A, 50 x 2,00 mm, con detección de picos por UV. El análisis convencional emplea una velocidad de flujo de 1 ml/min de 0,05 % de ácido trifluoroacético (TFA) en agua (disolvente A) y 0,05 % de TFA en 90:10 de acetonitrilo:agua (disolvente B), usando un gradiente del 5 % de B (inicial) al 95 % de B durante 9 min. Los espectros de masas se ejecutaron en un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo de CL/EML/EM de Applied Biosystems MDS Sciex API 2000 y se analizaron por espectrometría de masas por pulverización iónica (ISMS). Se llevó a cabo HPLC a escala preparativa en un sistema de HPLC Waters Delta Prep 3000 con detección de picos por UV (detector de absorbancia ajustable modelo 486 de Waters) usando columnas de HPLC Phenomenex Luna 10µ C5 100A, 250 x 21,20 mm (escala de 20 mg), Phenomenex Luna 15µ C8(2) 100A, 250 x 30,00 mm (escala de 50 mg), o Phenomenex Luna 15µ C8(2) 100A, 250 x 50,00 mm (escala de 100 mg). El sistema de disolvente empleó diversos gradientes de 0,05 % de TFA en agua (disolvente A) y 0,05 % de TFA en 90:10 de acetonitrilo:agua (disolvente B).

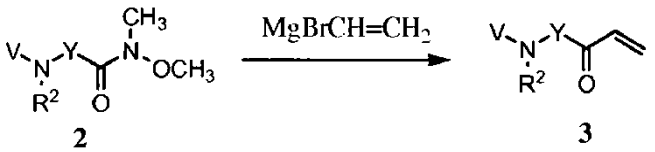
Los siguientes Ejemplos 1 a 7 proporcionan procedimientos de síntesis generales que pueden seguirse con el fin de llevar a cabo las transformaciones descritas en los Esquemas 1 a 5. Con el fin de preparar diferentes productos finales usando estos procedimientos es necesario tanto variar un grupo variable sobre el material de partida como variar un grupo variable sobre uno de los reactivos dependiendo de la naturaleza de la reacción. Será evidente para un destinatario experto de una lectura de los procedimientos generales cómo variar tanto el material de partida como los reactivos usados en el procedimiento para producir diferentes productos finales. Además, dependiendo de los materiales de partida y los reactivos puede ser necesario y/o deseable hacer ligeras modificaciones a los procedimientos generales descritos con el fin de proporcionar la síntesis más fácil del producto final deseado.

<u>Ejemplo 1</u> - Procedimiento general - Formación de amida de Weinreb



Se añade reactivo BOP (100 mmoles) y diisopropiletilamina (DIPEA) (100 mmoles) a una disolución con agitación del aminoácido (1) (100 mmoles) en diclorometano (DCM) (100 ml). La disolución se agita entonces a temperatura ambiente durante 10 min antes de la adición de una disolución premezclada de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (100 mmoles) y DIPEA (100 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, el DCM se elimina mediante evaporación rotatoria y el residuo se recoge en acetato de etilo (EtOAc) (200 ml). La fase orgánica se lava entonces con HCl 1 N (3 x 100 ml), H_2O (3 x 100 ml), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (3 x 100 ml) y salmuera (1 x 10 ml). Entonces, la fase orgánica se seca ($MgSO_4$) y el EtOAc se elimina dando la amida de Weinreb (2) como un sólido blanco o un aceite.

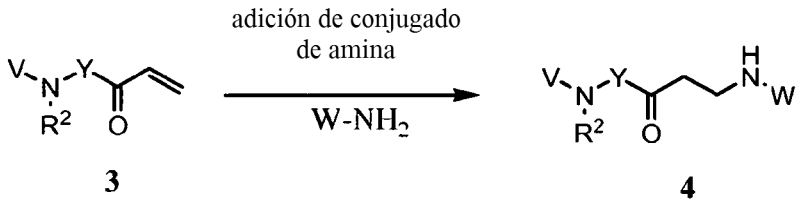
<u>Ejemplo 2</u> - Procedimiento general - Adición de Grignard de vinilo a amida de Weinreb para formar cetonas α,β-insaturadas de fórmula (3)



A la amida de Weinreb **(2)** (15 mmoles) en DCM (10 ml) a 0 ºC se añade bromuro de vinilmagnesio (45 mmoles) en THF (45 ml). La reacción se agita durante 2 h y se monitoriza por HPLC. La reacción se inactiva entonces añadiéndola a una mezcla de hielo y HCl 1 M (200 ml). La mezcla acuosa se extrae con DCM (3 x 100 ml) y las fases orgánicas se combinan y se lavan con HCl 1 M (2 x 200 ml) y H_2O (3 x 100 ml). La fase orgánica se seca ($MgSO_4$) proporcionando una disolución de la cetona α,β-insaturada (3). La cetona α,β-insaturada **(3)** puede aislarse mediante evaporación rotatoria o puede usarse en disolución sin más purificación. Si la intención es usar la cetona α,β-insaturada **(3)** en disolución el volumen se reduce a 100 ml mediante evaporación rotatoria y se guarda para posterior uso.

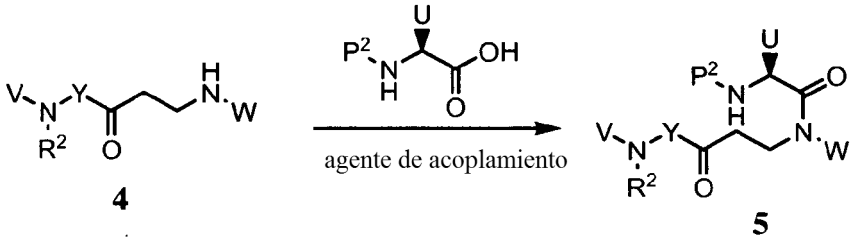
<u>Ejemplo 3</u> Procedimiento general - Adición de conjugado de amina a cetonas α,β-insaturadas de fórmula (3)

para producir compuestos de fórmula (4)



A la amina W-NH_2 (7,4 mmoles) en DCM (10 ml) se añade una disolución de la cetona α,β-insaturada **(3)** (5,7 mmoles) en DCM (50 ml). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 15 min, o hasta que el análisis indica que todo **(3)** se ha consumido. La disolución del compuesto **(4)** se usa inmediatamente sin purificación para la posterior reacción.

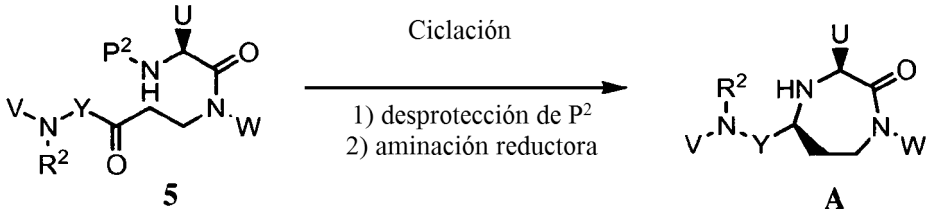
Ejemplo 4 Procedimiento general - Acilación de aminocetona (4)



El aminoácido P^2-NHCH(U)CO_2H (15 mmoles) y DIC (15 mmoles) se añaden a una disolución de DCM que contiene 10 mmoles del aducto de adición de conjugado **4**. La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El DCM se elimina mediante evaporación rotatoria y el residuo se somete entonces a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando alcohol de petróleo:EtOAc dando **5**.

Como alternativa, el DIC puede sustituirse con HATU (15 mmoles) y DIPEA (15 mmoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El DCM se elimina mediante evaporación rotatoria y el residuo se recoge en EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lava con disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml), disolución saturada de cloruro de amonio (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml). La fase orgánica se seca y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc dando **5**.

Ejemplo 5 Procedimiento general - Desprotección de P^2 y ciclación



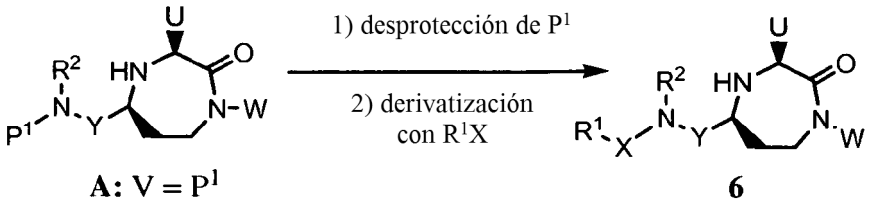
El procedimiento adoptado para la eliminación del grupo protector P^2 variará dependiendo de la naturaleza exacta del grupo protector. Como será apreciado por un destinatario experto, puede usarse un gran número de posibles grupos protectores y un trabajador experto en la materia podrá determinar fácilmente un procedimiento apropiado para la eliminación de cualquier grupo protector particular a partir de procedimientos conocidos en la técnica. Sin embargo, con el fin de ayudar al lector, se proporcionan procedimientos generales para la eliminación de los grupos protectores más comunes.

P^2 = Fmoc: Para el compuesto **5** (2 mmoles) en DCM (3 ml) se añade dietilamina (20 mmoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se eliminan el DCM y la dietilamina mediante evaporación rotatoria. Luego se añaden DCM (5 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (3 mmoles) y la reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La fase orgánica se lava con disolución saturada de bicarbonato sódico (25 ml), se seca ($MgSO_4$) y el DCM se elimina dando el producto ciclado **A**. Éste puede purificarse por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice o usarse sin purificación.

P^2 = Boc: Para el compuesto **5** (2 mmoles) en DCM (3 ml) se añade TFA (3 ml) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces se eliminan el DCM y la TFA mediante evaporación rotatoria. Luego se añade DCM (5 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (3 mmoles), y la reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La fase orgánica se lava con disolución saturada de bicarbonato sódico (25 ml), se seca ($MgSO_4$) y el DCM se elimina dando el producto ciclado **A**. Éste puede purificarse por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice o usarse sin purificación.

P^2 = Cbz: Una mezcla de **5** en bruto (1 mmol) y 5 % de Pd/C (200 mg) en 2-propanol (15 ml) se agita a temperatura ambiente bajo hidrógeno (30 psi (0,21 MPa)) durante 24 h. La mezcla se filtra entonces a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentra a presión reducida dando un producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (100 % de EtOAc) puede usarse para dar **A**.

Ejemplo 6 Procedimiento general - Desprotección de P^1 y derivatización con R^1X



El procedimiento adoptado para la eliminación del grupo protector P^1 variará dependiendo de la naturaleza exacta del grupo protector. Como será apreciado por un destinatario experto, puede usarse un gran número de posibles grupos protectores y un trabajador experto en la materia podrá determinar fácilmente un procedimiento apropiado para la eliminación de cualquier grupo protector particular a partir de procedimientos conocidos en la técnica. Sin embargo, con el fin de ayudar al lector, se proporcionan procedimientos generales para la eliminación de los grupos protectores más comunes.

Desprotección, P^1 = Cbz:

Al producto ciclado **A** (1 mmol) en metanol (5 ml) se añade Pd/C catalítico. La reacción se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite y el metanol se elimina mediante evaporación rotatoria dando la amina libre. La amina puede usarse en la siguiente reacción sin purificación.

Desprotección, P^1 = Boc:

Al producto ciclado **A** (1 mmol) en DCM (1 ml) se añade TFA (1 ml) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se elimina mediante evaporación rotatoria dando la sal de TFA de amina, que puede usarse en la siguiente reacción sin purificación.

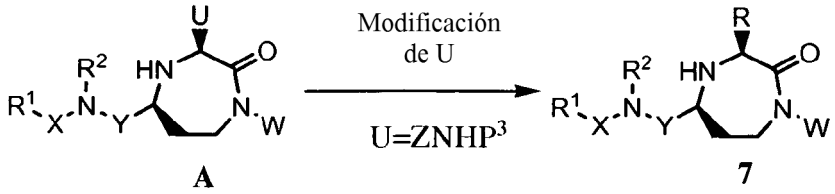
Desprotección, P^1 = Alloc:

Al producto ciclado **A** (1 mmol) en DCM (6 ml) se añade ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (0,2 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (10 mg). La reacción se evacúa y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. El DCM se elimina a presión reducida dando la amina libre en bruto, que puede usarse en la siguiente reacción sin purificación.

Derivatización con R^1X cuando X = C(=O):

A la amina libre (1 mmol) en DCM (5 ml) se añade DIPEA (1 mmol), reactivo BOP (1,5 mmoles) y componente ácido R^1CO_2H (1,5 mmoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La evaporación rotatoria y HPLC preparativa dan el producto purificado.

Ejemplo 7 Procedimiento general - Modificación de U mediante desprotección de P^3 y dialquilación con dibromuro



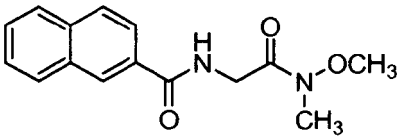
El procedimiento adoptado para la modificación de U mediante desprotección y derivatización variará dependiendo de la naturaleza exacta del grupo U. Como será apreciado por un destinatario experto, son posibles un gran número de modificaciones, y un trabajador experto en la materia podrá determinar fácilmente un procedimiento apropiado para la conversión en un grupo R deseado. Sin embargo, con el fin de ayudar al lector, se proporciona un procedimiento de modificación general comúnmente empleado para varios los siguientes ejemplos.

P^3 = Boc:

A la amina protegida (1 mmol) en DCM (5 ml) se añade TFA (5 ml) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade DCM (20 ml) y la disolución se lava con disolución saturada de bicarbonato sódico (20 ml), se seca ($MgSO_4$) y se evapora dando la amina en bruto. A la amina en bruto se añade DMF (0,5 ml), carbonato de potasio (50 mg) y 1,5-dibromopentano (5 mmoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h, después de añadir DCM (20 ml), la fase orgánica se lava con disolución saturada de bicarbonato sódico (20

ml) y H_2O (20 ml), se seca ($MgSO_4$) y se evapora. El residuo puede purificarse por HPLC preparativa dando el producto de piperidinilo. El producto purificado se aísla como la sal de TFA, pero se convierte fácilmente en la base libre mediante neutralización con $NaHCO_3$ acuoso y extracción en un disolvente orgánico, o se convierte adicionalmente en la sal de HCl por acidificación con HCl 1 N.

Ejemplo 8 - Síntesis del compuesto 8 N-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)-2-naftamida



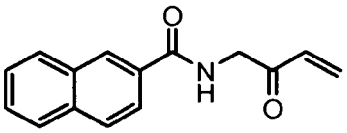
8

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

2-oxoetil)-2-naftamida

A una mezcla de ácido 2-naftoico (5,8 g, 33,7 mmoles), 2-amino-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (amida de Weinreb de Gly; preparada a partir de amida de Weinreb de Boc-Gly 15 como en el Ejemplo 44) (3,8 g, 32,1 mmoles) y DIPEA (12,0 ml, 68,9 mmoles) en DCM (70 ml) se añadió BOP (14,9 g, 33,7 mmoles) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h, luego se añadió disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se lavó con salmuera (5 x 60 ml) y HCl 1 N (2 x 30 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida dando el producto en bruto, que se usó en la siguiente reacción sin más purificación.

Ejemplo 9 - Síntesis del compuesto 9 N-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)-2-naftamida



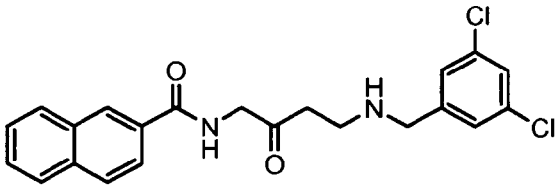
9

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

2-naftamida

A una disolución de **8** (3,5 g, 12,85 mmoles) en THF seco (10 ml) se añadió una disolución de bromuro de vinilmagnesio en THF (1 M, 31 ml) lentamente a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se vertió en una disolución glacial de HCl 1 N (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 80 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el producto en bruto. **EM (ESI)** 240 (M+1); t_R **de HPLC** 5,46 min.

Ejemplo 10 - Síntesis del compuesto 10 N-(4-(3,5-diclorobencilamino)-2-oxobutil)-2-naftamida



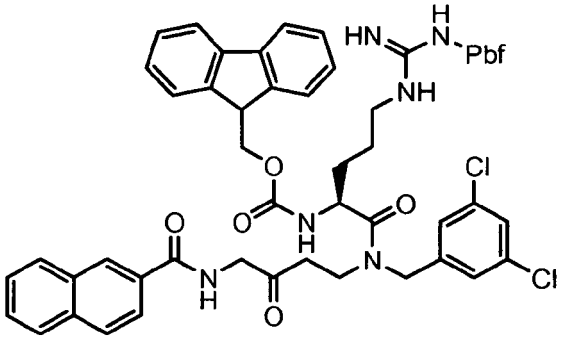
10

N-(4-(3,5-diclorobencilamino)-

2-oxobutil)-2-naftamida

A una disolución de 3,5-diclorobencilamina (12 mg, 0,068 mmoles) en DCM (0,2 ml) se añadió una disolución de **9** (13 mg, 0,054 mmoles) en DCM (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó hasta que todo **9** se había consumido (en el plazo de una h) y luego se usó directamente en la siguiente reacción. **EM (ESI)** 415 (M+1); t_R **de HPLC** 6,00 min.

<u>Ejemplo 11</u> - Síntesis del compuesto 11 (S)-N-(4-(5-(3-Pbf-guanidino)-2-(Fmoc-amino)-N-(3,5-diclorobencil)pentanamido)-2-oxobutil)-2-naftamida



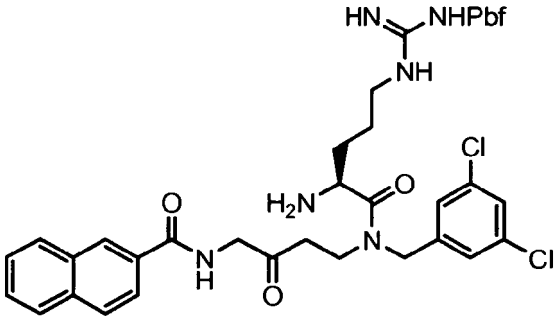
11

(S)-N-(4-(5-(3-Pbf-guanidino)-2-(Fmoc-amino)-

N-(3,5-diclorobencil)pentanamido)-2-oxobutil)-2-naftamida

A una disolución de la aminocetona **10** recientemente preparada en DCM (2 ml) se añadió Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (53 mg, 0,082 mmoles) seguido de DIC (12,5 µl, 0,082 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h, el disolvente se eliminó luego a presión reducida. El residuo se filtró mediante un tapón corto de gel de sílice eluyendo con DCM, seguido de EtOAc, dando el producto deseado **11** como un sólido blanco. Se usó en la siguiente etapa sin más purificación. **EM (ESI)** 1045 (M+1); t_R **de HPLC** 9,99 min.

<u>Ejemplo 12</u> - Síntesis del compuesto 12 (S)-N-(4-(5-(3-Pbf-guanidino)-2-amino-N-(3,5-diclorobencil)pentanamido)-2-oxobutil)-2-naftamida



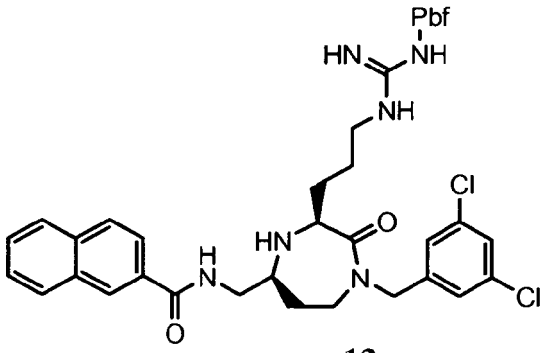
12

(*S*)-N-(4-(5-(3-Pbf-guanidino)-2-amino-*N*-

(3,5-diclorobencil)pentanamido)-2-oxobutil)-2-naftamida

Se añadió dietilamina (0,5 ml) a **11** protegida con Fmoc (56 mg, 0,054 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. La cantidad en exceso de la dietilamina se eliminó a presión reducida dando la amina **12** libre deseada. Se usó en la siguiente etapa sin más purificación. **EM (ESI)** 823 (M+1); t_R **de HPLC** 7,49 min.

Ejemplo 13 - Síntesis del compuesto 13 N-(((3S,5S)-3-(3-(3-Pbf-guanidino)propil)-1-(3,5-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida



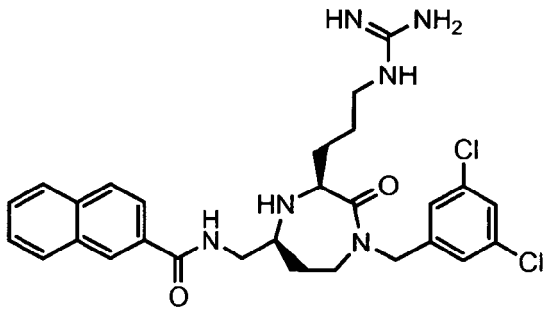
13

N-(((3*S*,5*S*)-3-(3-(3-Pbf-guanidino)propil)-1-

(3,5-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

La aminocetona **12** (44 mg, 0,053 mmoles) en DCM (2 ml) se cicló mediante la adición de $NaBH(OAc)_3$ (40 mg, 0,18 mmoles) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h, seguido de la adición de disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (3 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 3 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se filtró mediante un tapón corto de gel de sílice eluyendo con DCM, seguido de EtOAc, luego EtOAc/IPA (9:1) dando el producto deseado **13** como un sólido blanco. Se usó en la siguiente etapa sin más purificación. **EM (ESI)** 807 (M+1); t_R **de HPLC** 7,75 min.

Ejemplo 14 - Síntesis del compuesto 14 N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida



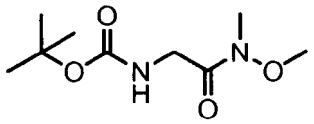
14

N-(((3*S*,5*S*)-1-(3,5-diclorobencil)-3-(3-guanidinopropil)-

2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

Una disolución de TFA/DCM (2:1) (1 ml) con 5 % de H_2O se añadió a **13** a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 4 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep (100 % de H_2O a acetonitrilo/H_2O 9:1, gradiente) dando **14** (7,6 mg) como un sólido blanco (sal de TFA). El rendimiento global (de **9**) fue de aprox. el 18 %. **EM (ESI)** 556,2 (M+1); t_R **de HPLC** 5,74 min.

Ejemplo 15 - Síntesis del compuesto 15 2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo (amida de Weinreb de Boc-Gly)



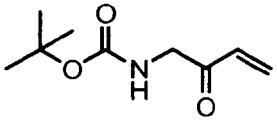
15

2-(metoxi(metil)amino)-

2-oxoetilcarbamato de *terc*-butilo

A una mezcla con agitación de Boc-Gly-OH (20 g, 114,1 mmoles), DIPEA (19,8 ml, 114,1 mmoles) y BOP (50,5 g, 114,1 mmoles) en DCM (20 ml) se añadió una disolución premezclada de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (11,2 g, 114,1 mmoles) y DIPEA (19,8 ml, 114,1 mmoles) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h, luego se lavó con HCl 1 N (3 x 120 ml), H_2O (3 x 120 ml), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (3 x 120 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida dando **15** como un sólido blanco (20 g, 80 %), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. **EM (ESI)** 219 (M+1); t_R **de HPLC** 4,12 min.

<u>Ejemplo 16</u> - Síntesis del compuesto 16 2-oxobut-3-enilcarbamato de terc-butilo

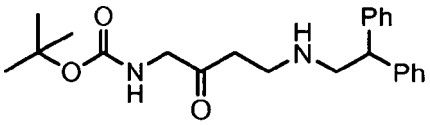


16

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

A 0 ºC una disolución de bromuro de vinilmagnesio en THF (184 ml, 1 M) se añadió en una porción a la amida de Weinreb **15** (20 g, 91,6 mmoles) bajo nitrógeno con agitación. La mezcla resultante se dejó con agitación durante 2 h, y se vertió en una mezcla de HCl 1 N/hielo (400 ml). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (5 x 100 ml), el extracto de DCM combinado se lavó con HCl 1 N (2 x 100 ml), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y salmuera (100 ml), luego se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se eliminó a presión reducida dando la cetona **16** (12,9 g, 76 %) como un aceite amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. **EM (ESI)** 186 (M+1); t_R **de HPLC** 4,19 min.

<u>Ejemplo 17</u> - Síntesis del compuesto 17 4-(2,2-difeniletilamino)-2-oxobutilcarbamato de terc-butilo



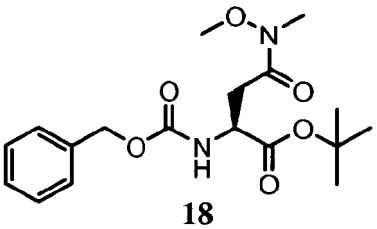
17

4-(2,2-difeniletilamino)-

2-oxobutilcarbamato de *terc*-butilo

A una disolución con agitación de 2,2-difeniletilamina (0,33 g, 1,66 mmoles) en DCM (10 ml) se añadió cetona α,β-insaturada **16** (0,31 g, 1,66 mmoles) a temperatura ambiente. La agitación continuó durante 2 h; la mezcla de reacción en bruto de **17** se usó en la siguiente etapa sin purificación. **EM (ESI)** 383 (M+1); t_R **de HPLC** 5,98 min

<u>Ejemplo 18</u> - Síntesis del compuesto 18 3-metil-4,8-dioxo-10-fenil-2,9-dioxa-3,7-diazadecano-6-carboxilato de (S)-terc-butilo



18

3-metil-4,8-

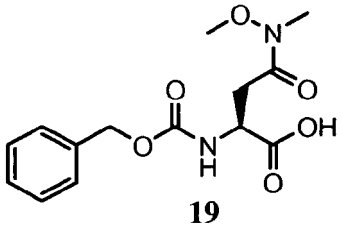
dioxo-10-fenil-2,9-dioxa-3,7-

diazadecano-6-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo

A una suspensión de sal de DCHA de Cbz-L-Asp-OtBu (10,1 g, 20,0 mmoles), N,O-dimetilhidroxilamina-HCl (5,9 g, 60,5 mmoles) y DIPEA (12,0 ml, 68,9 mmoles) en DCM (150 ml) se añadió BOP (10,6 g, 24,0 mmoles) en una porción a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante 3 h, luego se añadió H_2O (100 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (2 x 100 ml), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml) y luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida dando el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de PET/ EtOAc 1:2) dio **18** (6,4 g, 87 %) como un

aceite incoloro. **EM (ESI)** 367 (M+1); t_R **de HPLC** 6,87 min.

Ejemplo 19 - Síntesis del compuesto 19 ácido (S)-3-metil-4,8-dioxo-10-fenil-2,9-dioxa-3,7-diazadecano-6-carboxílico



19

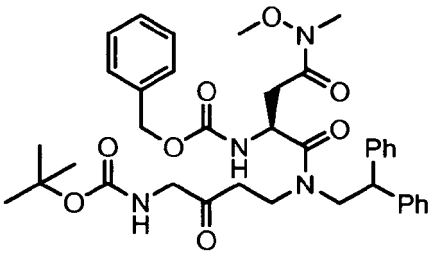
ácido (*S*)-3-metil-4,8-dioxo-10-

fenil-2,9-dioxa-3,7-

diazadecano-6-carboxílico

El compuesto **18** (300 mg, 0,82 mmoles) se disolvió en una disolución de TFA/DCM (1:1) (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se redisolvió en DCM (10 ml). Esta disolución se lavó con HCl 1 N (1 x 10 ml) y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida dando el producto en bruto **19** (235 mg, 92 %), que se usó en la siguiente reacción sin más purificación. **EM (ESI)** 311 (M+1); t_R **de HPLC** 4,96 min.

Ejemplo 20 - Síntesis del compuesto 20 8-(2,2-difeniletil)-3,16,16-trimetil-4,7,11,14-tetraoxo-2,15-dioxa-3,8,13-triazaheptadecan-6-ilcarbamato de (S)-bencilo



20

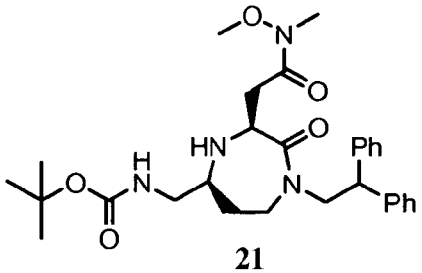
8-(2,2-difeniletil)-3,16,16-

trimetil-4,7,11,14-tetraoxo-2,15-dioxa-3,8,13-

triazaheptadecan-6-ilcarbamato de (*S*)-bencilo

El compuesto **20** se preparó a partir del compuesto **17** y **19** siguiendo el procedimiento del Ejemplo **4**. **EM (ESI)** 675 (M+1); t_R **de HPLC** 8,31 min.

Ejemplo 21 - Síntesis del compuesto 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



21

((3*S*,5*S*)-1-(2,2-difeniletil)-3-

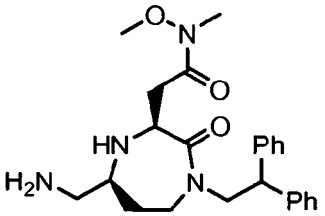
(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)-

2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamato de *terc*-butilo

Una mezcla de **20** en bruto (350 mg) y 5 % de Pd/C (200 mg) en 2-propanol (15 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (30 psi (0,21 MPa)) durante 24 h. La mezcla se filtró entonces a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida dando el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (100 % de de EtOAc) dio **21** (175 mg, 65 % durante 3 etapas) como un sólido blanco.

EM (ESI) 525 (M+1); t_R **de HPLC** 6,24 min.

Ejemplo 22 - Síntesis del compuesto 22 2-((2S,7S)-7-(aminometil)-4-(2,2-difeniletil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)-N-metoxi-N-metilacetamida



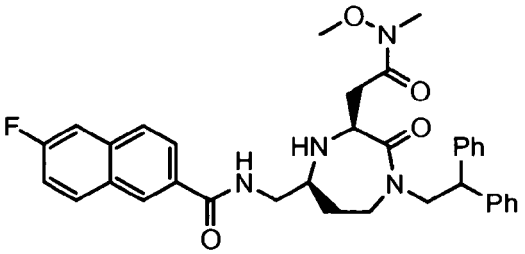
22

2-((2*S*,7*S*)-7-(aminometil)-4-(2,2-difeniletil)

-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida

El compuesto **21** (175 mg, 0,333 mmoles) se disolvió en una disolución de TFA/DCM (1:1) (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se redisolvió en EtOAc (20 ml). Se añadieron disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y salmuera (10 ml) a la disolución anterior y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (9 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el producto en bruto **22** (120 mg, 85 %) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente reacción sin más purificación. **EM (ESI)** 425 (M+1); t_R **de HPLC** 5,20 min.

Ejemplo 23 - Síntesis del compuesto 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



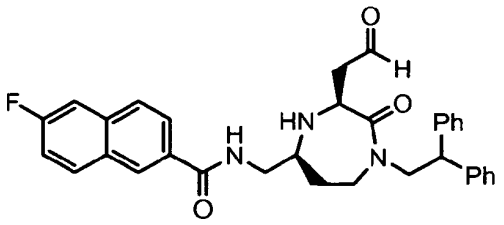
23

N-(((3*S*,5*S*)-1-(2,2-difeniletil)-3-(2-(metoxi(metil)amino)-

2-oxoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida

A una disolución de **22** (50 mg, 0,118 mmoles) y ácido 6-fluoro-2-naftoico (27 mg, 0,142 mmoles) en DCM (4 ml) se añadió DIC (22 µl, 0,142 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h, luego el disolvente se eliminó a presión reducida dando el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo:EtOAc (1:1), luego EtOAc) dio **23** (29 mg, 41 %) como un sólido blanco. **EM (ESI)** 597 (M+1); t_R **de HPLC** 6,75 min.

Ejemplo 24 - Síntesis del compuesto 24 N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-oxoetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida

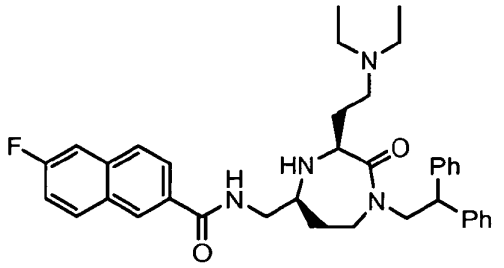


24

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

A una disolución de **23** (29 mg, 0,049 mmoles) en THF seco (1 ml) se añadió $LiAlH(OtBu)_3$ (38 mg, 0,145 mmoles) en una porción a temperatura ambiente y la suspensión resultante se agitó durante la noche. Esta suspensión se vertió entonces lentamente en una disolución acuosa de $KHSO_4$ 0,4 M fría (0 ºC) (2 ml, 0,8 mmoles) y la mezcla resultante se diluyó con EtOAc (3 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (3 x 6 ml), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (1 x 6 ml) y salmuera (1 x 6 ml). La disolución orgánica se secó entonces sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida dando el producto en bruto **24** (24 mg, 91 %), que se usó en la siguiente reacción sin más purificación. **EM (ESI)** 538 (M+1); t_R **de HPLC** 6,41 min.

Ejemplo 25 - Síntesis del compuesto 25 N-(((3S,5S)-3-(2-(dietilamino)etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida

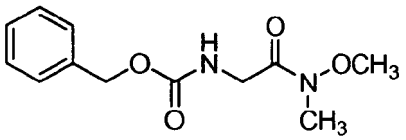


25

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

A una disolución de **24** (24 mg, 0,044 mmoles) en DCM (2 ml) se añadió dietilamina (55 µl, 0,532 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 min se añadió $NaBH(OAc)_3$ (20 mg, 0,090 mmoles) a la disolución anterior en una porción y la suspensión resultante se agitó durante otros 10 min. Se añadió disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (4 ml) a la suspensión y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 4 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por HPLC prep (100 % de H_2O a 90:10 de acetonitrilo:H_2O, gradiente) dando **25** como un sólido blanco (sal de TFA). **EM (ESI)** 595,3 (M+1); t_R **de HPLC** 6,22 min.

Ejemplo 26 - Síntesis del compuesto 26 2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato de bencilo



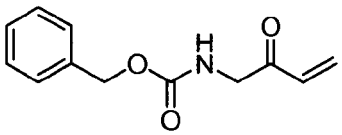
26

2-(metoxi(metil)amino)-2-

oxoetilcarbamato de bencilo

A Cbz-glicina (10 g, 47,8 mmoles, Aldrich) en DCM (100 ml) se añadió el reactivo BOP (21,5 g, 48,6 mmoles) y DIPEA (6,5 ml, 46,0 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (4,9 g, 50,2 mmoles) y DIPEA (6,5 ml, 46,0 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El DCM se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se recogió en EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con H_2O (3 x 100 ml), disolución saturada de bicarbonato sódico (3 x 100 ml), H_2O (3 x 100 ml), ácido clorhídrico 1 M (3 x 100 ml), salmuera (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y el EtOAc se eliminó dando la amida de Weinreb **26** como un sólido blanco (7,78 g, 64 %).

<u>Ejemplo 27</u> - Síntesis del compuesto 27 2-oxobut-3-enilcarbamato de bencilo



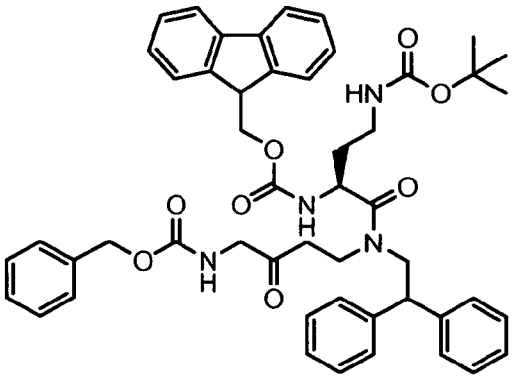
27

2-oxobut-3-

enilcarbamato de bencilo

A la amida de Weinreb **26** (3,89 g, 15,42 mmoles) en DCM (10 ml) a 0 ºC se añadió bromuro de vinilmagnesio (45 mmoles) en THF (45 ml). La reacción se agitó durante 2 h y se monitorizó por HPLC. La reacción se añadió a una mezcla de hielo y ácido clorhídrico 1 M (200 ml). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3x 100 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1 M (2 x 200 ml) y H_2O (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y el volumen se redujo a 100 ml mediante evaporación rotatoria. La cetona α,β-insaturada **27** se guardó y se usó en disolución sin purificación.

<u>Ejemplo 28</u> - Síntesis del compuesto 28 10-(2,2-difeniletil)-2,2-dimetil-18-fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecan-8-ilcarbamato de (S)-9-fluorenilmetilo



28

10-(2,2-difeniletil)-2,2-dimetil-18-

fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecan-8-

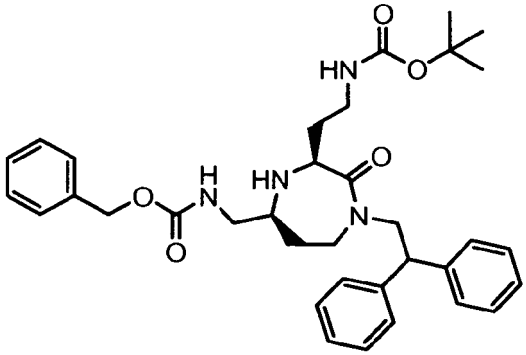
ilcarbamato de (*S*)-9-fluorenilmetilo

A 2,2-difeniletilamina (0,95 g, 7,4 mmoles) en DCM (10 ml) se añadió la cetona α,β-insaturada **27** (5,7 mmoles) en DCM (75 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min se añadieron ácido Fmoc-L-2,4-diaminobutírico(Boc)-OH (2,4 g, 8,55 mmoles) y DIC (0,87 ml, 5,6 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El DCM se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc (1:1 a 0:1) dando 28 (1,5 g, 31 %)

Alternativamente, a 2,2-difeniletilamina (0,97 g, 7,4 mmoles) en DCM (20 ml) se añadió la cetona α,β-insaturada **27** (5,95 mmoles) en DCM (40 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min se añadieron ácido Fmoc-L-2,4-diaminobutírico(Boc)-OH (2,4 g, 8,55 mmoles), DIPEA (2,5 ml) y HATU (2,3 g, 6,0 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El DCM se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se recogió en EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml), disolución saturada de cloruro de amonio (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó y el

disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc (3:1 a 1:1 a 0:1) dando **28** (0,86 g, 17 %).

Ejemplo 29 - Síntesis del compuesto 29 (3S,5S)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-5-(benciloxicarbonilaminometil)-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona



29

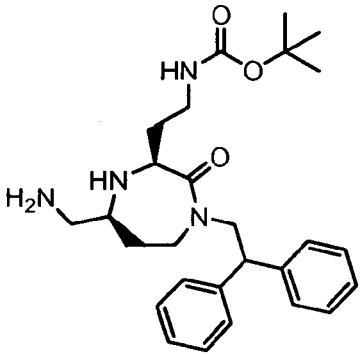
(3*S*,5*S*)-3-(2-*terc*-butoxicarbonilaminoetil)-5

-(benciloxicarbonilaminometil)-

1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona

Para el compuesto **28** (1,5 g, 1,8 mmoles) en DCM (3 ml) se añadió dietilamina (1,5 ml, 14,5 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminaron el DCM y la dietilamina mediante evaporación rotatoria. Se añadió DCM (5 ml), triacetoxiborohidruro de sodio (0,4 g, 1,9 mmoles), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (25 ml), se secó ($MgSO_4$) y el DCM se eliminó dando el producto ciclado **29**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Ejemplo 30 - Síntesis del compuesto 30 (3S,5S)-3-(2-*terc*-butoxicarbonilaminoetil)-5-aminometil-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona



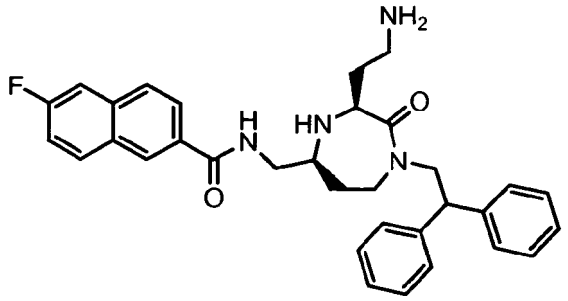
30

(3*S*,5*S*)-3-(2-*terc*-butoxicarbonilaminoetil)-

5-aminometil-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona

Al producto ciclado **29** en metanol (5 ml) se añadió Pd/C catalítico. La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el metanol se eliminó mediante evaporación rotatoria dando la amina **30** (0,7 g, 83 % de **28**).

Ejemplo 31 - Síntesis del compuesto 31 N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida



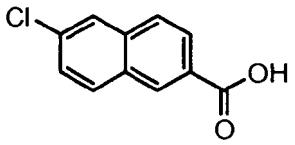
31

N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-

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

A la amina **30** (0,08 g, 0,17 mmoles) en DCM (1 ml) se añadió DIPEA (0,25 ml), reactivo BOP (0,08 g, 0,18 mmoles) y ácido 6-fluoro-2-naftoico (0,06 g, 0,32 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió TFA (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La evaporación rotatoria y HPLC preparativa dieron **31** (0,05 g, 54 %). **EM (ESI)** 539,3 (M+1); t_R **de HPLC** min 5,92.

Ejemplo 32 - Síntesis del compuesto 32 ácido 6-cloro-2-naftoico

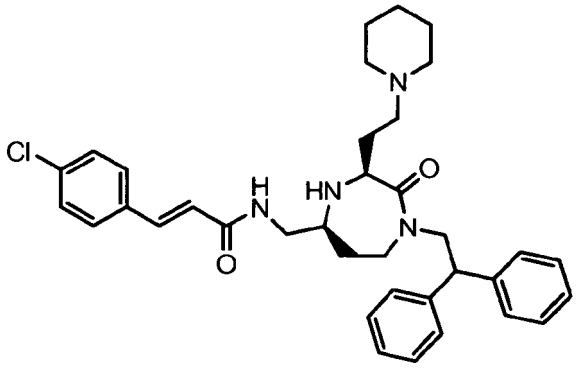


32

ácido 6-cloro-2-naftoico

Una suspensión de ácido 6-bromo-2-naftoico (3,0 g, 11,47 mmoles), CuCl (11,7 g, 114,64 mmoles) y CuI (2,19 g, 11,50 mmoles) en DMF desgasificada (45 ml) se calentó a reflujo bajo argón en la oscuridad durante 4 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la disolución se decantó en H_2O (200 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Entonces, las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (4 x 500 ml), seguido de salmuera (1 x 500 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida a sequedad. El residuo se trituró con CH_3CN y el sólido luego obtenido se recristalizó en EtOAc dando el producto en bruto **32** (2,2 g, 93 %) como un sólido blanquecino. t_R **de HPLC** 6,47 min.

Ejemplo 33 - Síntesis del compuesto 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



33

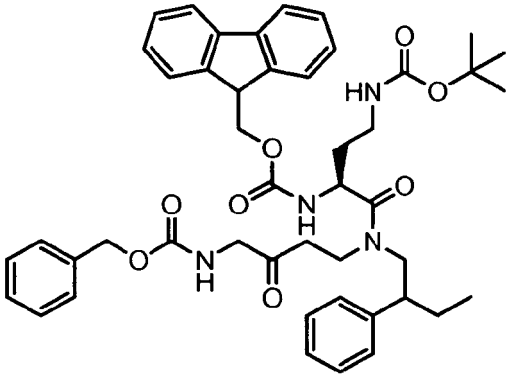
(*E*)-3-(4-clorofenil)-N-(((3*S*,5*S*)-1-

(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-

diazepan-5-il)metil)acrilamida

A la 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 mmoles) en DMF (0,25 ml) se añadió K_2CO_3 (5 mg) y 1,5-dibromopentano (0,066 ml, 0,5 mmoles). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó bajo alto vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando 8 mg (~30 %) de **33** como la sal de TFA. **EM (ESI)** 599,4 (M+1)); t_R **de HPLC** min 6,31

<u>Ejemplo 34</u> - Síntesis del compuesto 34 10-(2-fenilbutil)-2,2-dimetil-18-fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecan-8-ilcarbamato de (S)-9-fluorenilmetilo



34

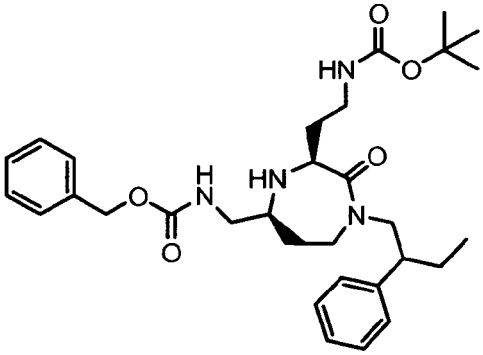
10-(2-fenilbutil)-2,2-dimetil-18-fenil-

4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecan-8-

ilcarbamato de (*S*)-9-fluorenilmetilo

A clorhidrato de 2-fenilbutilamina (0,26 g, 1,4 mmoles) en DCM (10 ml) y DIPEA (0,25 ml, 1,8 mmoles) se añadió la cetona α,β-insaturada **27** (1,06 mmoles) en DCM (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min se añadieron ácido Fmoc-diaminobutírico(Boc)-OH (0,7 g, 1,56 mmoles) y DIC (0,25 ml, 1,61 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El DCM se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc (1:1 a 0:1), proporcionando el compuesto **34** como una mezcla de diaestereómeros (0,17 g, 21 %).

<u>Ejemplo 35</u> - Síntesis del compuesto 35 (3S,5S)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-5-(benciloxicarbonilaminometil)-1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-2-ona



35

(3*S*,5*S*)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-5-

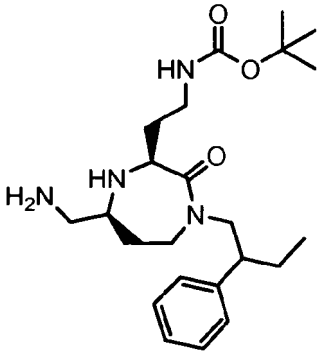
(benciloxicarbonilaminometil)-

1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-2-ona

Al compuesto **34** (0,17 g, 0,2 mmoles) en DCM (3 ml) se añadió dietilamina (1,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminaron el DCM y la dietilamina mediante evaporación rotatoria. Se añadieron DCM (5 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,1 g, 0,47 mmoles) y la reacción se agitó durante la noche a

temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (25 ml), se secó ($MgSO_4$) y el DCM se eliminó dando el producto ciclado **35** como una mezcla de diaestereómeros (0,11 g, 100 %).

<u>Ejemplo 36</u> - Síntesis del compuesto 36 (3S,5S)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-5-(aminometil)-1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-2-ona



36

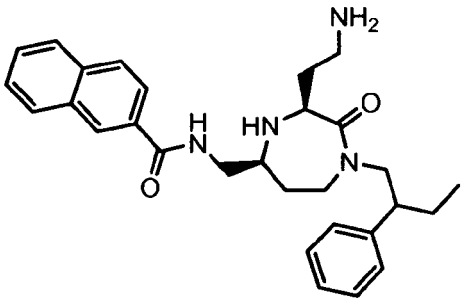
(3*S*,5*S*)-3-(2-*terc*-butoxicarbonilaminoetil)-5-

(aminometil)-

1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-2-ona

Al producto ciclado 35 (0,11 g) en metanol (5 ml) se añadió Pd/C catalítico. La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el metanol se eliminó mediante evaporación rotatoria dando la amina **36** como una mezcla de diaestereómeros (0,11 g, 100 %).

<u>Ejemplo 37</u> - Síntesis del compuesto 37 (3S,5S)-3-(2-aminoetil)-5-(*N*-2-naftamidometil)-1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-2-ona



37

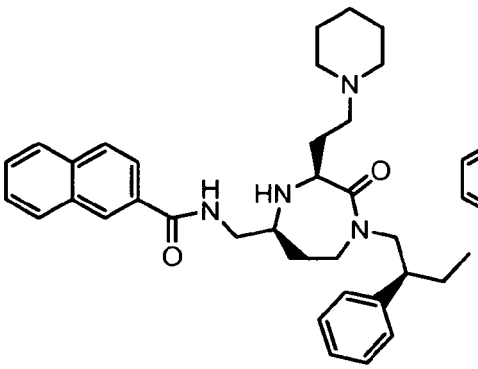
(3*S*,5*S*)-3-(2-aminoetil)-5-

(2-naftamidometil)-

1-(2-fenilbutil)-1,4-diazepan-2-ona

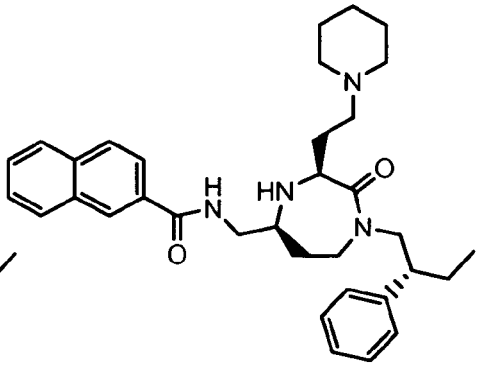
A la amina **36** (0,02 mg, 0,05 mmoles) en DCM (1 ml) se añadió DIPEA (0,1 ml, 0,7 mmoles), reactivo BOP (0,02 mg, 0,045 mmoles) y ácido 2-naftoico (0,015 mg, 0,09 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió TFA (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La evaporación rotatoria y la HPLC preparativa dieron **37** como una mezcla de diaestereómeros (13,4 mg, 57 %). **EM (ESI)** 473,4 (M+1); t_R **de HPLC** 5,59 min.

Ejemplo 38 - Síntesis de los compuestos 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 y N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida



38

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

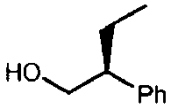


39

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

Se prepararon a partir del compuesto **37** por alquilación como en el Ejemplo 33. La purificación por HPLC preparativa separó los dos diaestereómeros. La configuración correcta se asignó por resíntesis de los compuestos usando (*S*)-2-fenilbutilamina **43** o (*R*)-2-fenilbutilamina. **38: EM (ESI)** 541,3 (M+1); t_R **de HPLC** 5,78 min; **39: EM (ESI)** 541,3 (M+1); t_R **de HPLC** 5,67 min.

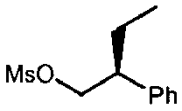
Ejemplo 39 - Síntesis del compuesto 40 (*S*)-2-fenilbutanol



40

A una suspensión de borohidruro de sodio (2,36 g, 62,4 mmoles) en THF (50 ml) se añadió una disolución de ácido (*S*)-2-fenilbutírico (4,27 g, 26,0 mmoles) en THF (40 ml) lentamente a 0 ºC. La mezcla se agitó hasta que cesó el desprendimiento de gas. Entonces se añadió lentamente una disolución de yodo (6,60 g, 26,0 mmoles) en THF (40 ml) a 0 ºC. Después de la adición, la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una h. Entonces, la disolución de reacción se vertió lentamente en una disolución de HCl 1 N (280 ml) y la mezcla resultante se diluyó con EtOAc (250 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml x 3) y entonces las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (ac), $Na_2S_2O_3$ 0,5 M (ac) y salmuera. Esta disolución orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida dando el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc 4:1) dio el producto deseado **40** como un aceite incoloro con rendimiento cuantitativo. t_R **de HPLC** 5,24 min.

Ejemplo 40 - Síntesis del compuesto 41 (*S*)-1-mesiloxi-2-fenilbutano

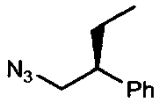


41

A una mezcla de **40** (3,9 g, 26,0 mmoles) y trietilamina (5,5 ml, 39,5 mmoles) en DCM (90 ml) se añadió una disolución de cloruro de metanosulfonilo (4,47 g, 39,0 mmoles) en DCM (30 ml) lentamente a 0 ºC. Después de la

adición, la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Entonces se añadió HCl 1 N (70 ml) a la mezcla anterior y la fase acuosa se extrajo con DCM (1 x 70 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el producto en bruto **41** como un aceite incoloro. Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. t_R **de HPLC** 6,48 min.

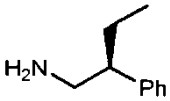
Ejemplo 41 - Síntesis del compuesto 42 (*S*)-1-azido-2-fenilbutano



42

Una suspensión de **41** (5,93 g, 26,0 mmoles) y azida de sodio (5,7 g, 78,0 mmoles) en DMF (60 ml) se calentó a 85 ºC durante 3 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (250 ml). Entonces, la fase orgánica se lavó con H_2O (4 x 150 ml), seguido de salmuera (150 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida dando el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (100 % de éter de petróleo como eluyente) dio el producto puro **42** (4,03 g, 88 %) como un aceite incoloro. t_R **de HPLC** 7,67 min.

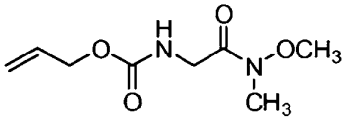
Ejemplo 42- Síntesis del compuesto 43 (*S*)-2-fenilbutilamina



43

Una mezcla de **42** (4,0 g, 22,8 mmoles) y catalizador de Lindlar (1,5 g) en EtOAc (50 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo H_2 (40 psi (0,28 MPa)) durante la noche. La mezcla se filtró entonces a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida dando el producto en bruto **43** (3,4 g, 100 %) como un aceite amarillento claro. Este producto en bruto se usó para las reacciones de adición de conjugado sin más purificación. **EM (ESI)** 150 (M+1); t_R **de HPLC** 1,84 min.

Ejemplo 43 - Síntesis del compuesto 44 2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato de alilo



44

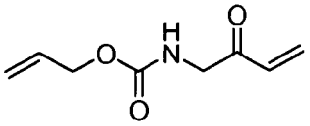
2-(metoxi(metil)

amino)-2-oxoetilcarbamato de alilo

A Alloc-glicina (1,45 g, 9,1 mmoles) en DCM (20 ml) se añadió reactivo BOP (3,3 g, 7,46 mmoles) y DIPEA (1,5 ml, 10,7 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,8 g, 8,2 mmoles) y DIPEA (1,5 ml, 10,7 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El DCM se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se recogió en EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con H_2O (3 x 100 ml), disolución saturada de bicarbonato sódico (3 x 50 ml), H_2O (3 x 50 ml), ácido clorhídrico 1 M (3 x 50 ml), salmuera (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y el EtOAc se eliminó dando la amida de Weinreb **44** como un sólido blanco (0,43 g, 23 %).

Alternativamente, 2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato de *terc*-butilo **16** (amida de Weinreb de Boc-Gly, 1,4 g, 6,4 mmoles) en DCM (5 ml) y TFA (3 ml) se agitaron a temperatura ambiente 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, seguido de adición de DCM (20 ml) y luego DIPEA hasta que fue básico. La disolución se enfrió a 0 ºC y se añadió cloroformiato de alilo (1,4 ml, 13,2 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc (1:1 a 0:1), proporcionando **44** (0,86 g, 66 %).

Ejemplo 44 - Síntesis del compuesto 45 2-oxobut-3-enilcarbamato de alilo



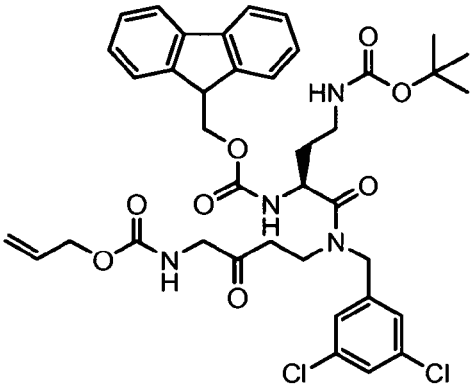
45

2-oxobut-3-

enilcarbamato de alilo

A la amida de Weinreb **44** (0,43 g, 2,1 mmoles) en DCM (5 ml) a 0 ºC se añadió bromuro de vinilmagnesio (10 mmoles) en THF (10 ml). La reacción se agitó durante 2 h y se monitorizó por HPLC. La reacción se añadió a una mezcla de hielo y ácido clorhídrico 1 M (100 ml). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1 M (2 x 100 ml) y H_2O (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y el volumen se redujo a 50 ml mediante evaporación rotatoria. La cetona α,β-insaturada **45** se guardó y se usó en disolución sin más purificación.

<u>Ejemplo 45</u> - Síntesis del compuesto 46 10-(3,5-diclorobencil)-2,2-dimetil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaiscos-19-en-8-ilcarbamato de (S)-9-fluorenilmetilo



46

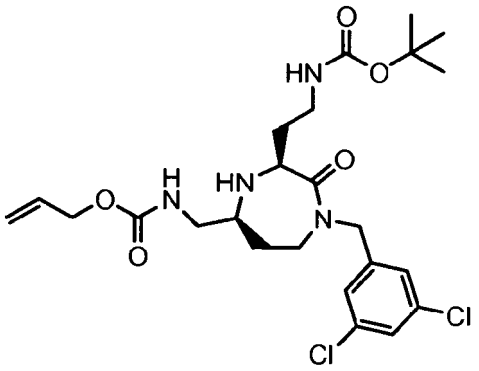
10-(3,5-diclorobencil)-2,2-dimetil-

4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaiscos-19-en-8-

ilcarbamato de (*S*)-9-fluorenilmetilo

A 3,5-diclorobencilamina (0,49 g, 2,8 mmoles) en DCM (5 ml) se añadió la cetona α,β-insaturada **45** (2,12 mmoles) en DCM (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min se añadió ácido Fmoc-diaminobutírico(Boc)-OH (1,35 g, 3,1 mmoles) y DIC (0,5 ml, 3,2 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El DCM se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc (1:1 a 0:1), proporcionando el compuesto **46** (0,48 g, 22 %).

<u>Ejemplo 46</u> - Síntesis del compuesto 47 (3S,5S)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-5-(aliloxicarbonilaminometil)-1-(3,5-diclorobencill)-1,4-diazepan-2-ona



47

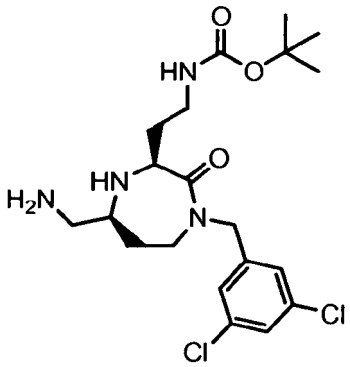
(3*S*,5*S*)-3-(2-*terc*-butoxicarbonilaminoetil)-5-

(aliloxicarbonilaminometil)-

1-(3,5-diclorobencill)-1,4-diazepan-2-ona

Al compuesto **46** (0,48 g, 0,63 mmoles) en DCM (3 ml) se añadió dietilamina (1,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminaron el DCM y la dietilamina mediante evaporación rotatoria. Se añadió DCM (5 ml), triacetoxiborohidruro de sodio (0,2 g, 0,94 mmoles), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (25 ml), se secó ($MgSO_4$) y el DCM se eliminó dando el producto ciclado **47** (0,24 g, 72 %).

<u>Ejemplo 47</u> - Síntesis del compuesto 48 (3S,5S)-3-(2-*terc*-butoxicarbonilaminoetil)-5-aminometil-1-(3,5-diclorobencil)-1,4-diazepan-2-ona



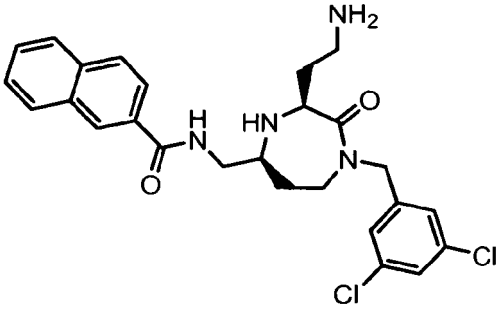
48

(3*S*,5*S*)-3-(2-*terc*-butoxicarbonilaminoetil)-5-aminometil-

1-(3,5-diclorobencil)-1,4-diazepan-2-ona

Al producto ciclado **47** (0,24 g, 0,45 mmoles) en DCM (3 ml) se añadió ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (13 mg, 0,08 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5 mg). La reacción se evacuó y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El DCM se eliminó a presión reducida dando el producto en bruto **48** (0,15 g, 75 %) que se usó en la siguiente reacción sin purificación.

<u>Ejemplo 48</u> - Síntesis del compuesto 49 (3S,5S)-3-(2-aminoetil)-5-(2-naftoilaminometil)-1-(3,5-diclorobencil)-1,4-diazepan-2-ona



49

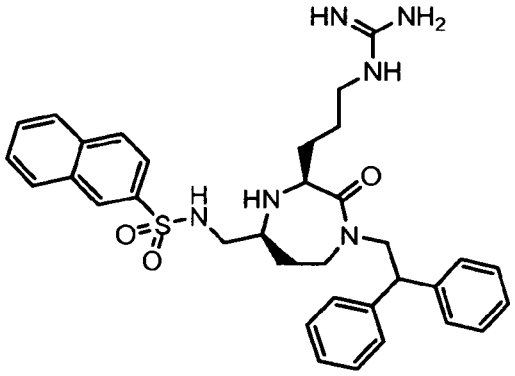
(3*S*,5*S*)-3-(2-aminoetil)-5-(2-

naftoilaminometil)-1-(3,5-diclorobencil)-

1,4-diazepan-2-ona

A la amina **48** (0,05 mg, 0,11 mmoles) en DCM (1 ml) se añadió DIPEA (0,1 ml, 0,7 mmoles), reactivo BOP (0,05 mg, 0,11 mmoles) y ácido 2-naftoico (0,04 mg, 0,23 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió TFA (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La evaporación rotatoria y HPLC preparativa dieron **49** (48 mg, 90 %). **EM (ESI)** 499,3 (M+1); t_R **de HPLC** 5,77 min.

<u>Ejemplo 49</u> - Síntesis del compuesto 50 N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftaleno-2-sulfonamida



50

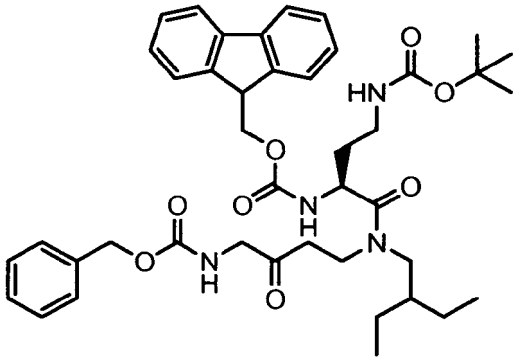
N-(((3*S*,5*S*)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-

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)$_2$-OH y 2,2-difeniletilamina según los procedimientos de los Ejemplos 46-48, con la siguiente modificación: el grupo Boc se eliminó con TFA durante el procedimiento de desprotección/ciclación del Ejemplo **47**, en vez de usando dietilamina para la eliminación de Fmoc. Tras la desprotección de Alloc mediante el procedimiento del Ejemplo 48, la amina libre se disolvió en DCM al que se añadió cloruro de naftaleno-2-sulfonilo (10 mg) y DIPEA (20 µl) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió dietilamina (1 ml) y se agitó durante la noche para eliminar la protección de Fmoc, y la reacción se evaporó a sequedad. La HPLC preparativa dio el compuesto del título **50** (13 mg). **EM (ESI)** 613,5 (M+1). t_R 5,89 min.

<u>Ejemplo 50</u> - Síntesis del compuesto 51 10-(2-etilbutil)-2,2-dimetil-18-fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecan-8-ilcarbamato de (S)-9-fluorenilmetilo



51

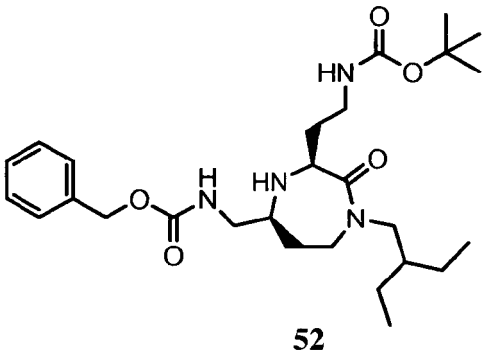
10-(2-etilbutil)-2,2-dimetil-18-fenil-

4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecan-8-

ilcarbamato de (*S*)-9-fluorenilmetilo

A 2-etilbutilamina (0,15 g, 1,48 mmoles) en DCM (10 ml) se añadió la cetona α,β-insaturada **27** (1,47 mmoles) en DCM (30 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min se añadieron ácido Fmoc-diaminobutírico(Boc)-OH (0,95 g, 2,16 mmoles) y DIC (0,34 ml, 2,19 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El DCM se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc (1:1 a 0:1), proporcionando el compuesto **51** (0,5 g, 46 %).

<u>Ejemplo 51</u> - Síntesis del compuesto 52 (3S,5S)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-5-(benciloxicarbonilaminometil)-1-(2-etilbutil)-1,4-diazepan-2-ona



52

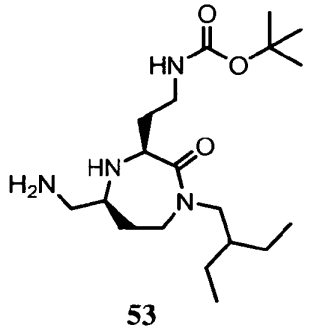
(3*S*,5*S*)-3-(2-*terc*-butoxicarbonilaminoetil)-5-

(benciloxicarbonilaminometil)-

1-(2-etilbutil)-1,4-diazepan-2-ona

Al compuesto **51** (0,5 g, 0,67 mmoles) en DCM (3 ml) se añadió dietilamina (1,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El DCM y la dietilamina se eliminaron mediante evaporación rotatoria. Se añadieron DCM (5 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,2 g, 0,94 mmoles) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (25 ml), se secó ($MgSO_4$) y el DCM se eliminó dando el producto ciclado en bruto **52** (0,4 g).

<u>Ejemplo 52</u> - Síntesis del compuesto 53 (3S,5S)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-5-(aminometil)-1-(2-etilbutil)-1,4-diazepan-2-ona



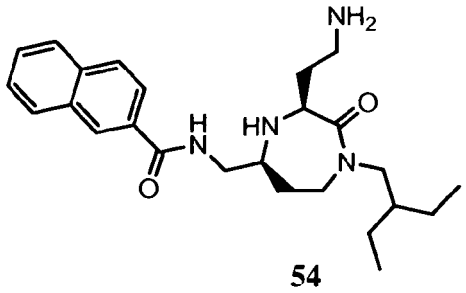
53

(3*S*,5*S*)-3-(2-*terc*-butoxicarbonilaminoetil)-5-

(aminometil)-1-(2-etilbutil)-1,4-diazepan-2-ona

Al producto ciclado **52** (0,4 g) en metanol (5 ml) se añadió Pd/C catalítico. La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el metanol se eliminó mediante evaporación rotatoria dando la amina **53** (0,17 g, 68 % de **51**).

Ejemplo 53 - Síntesis del compuesto 54 N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etilbutil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida



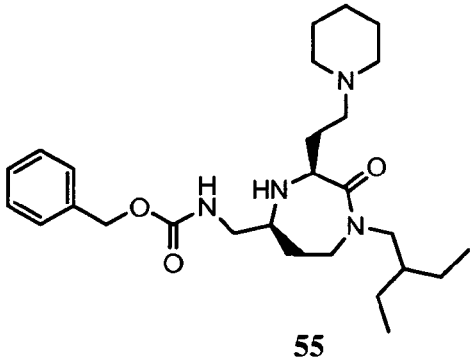
54

N-(((3*S*,5*S*)-3-(2-aminoetil)-1-(2-etilbutil)-

2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

A la amina **53** (0,030 g, 0,08 mmoles) en DCM (1 ml) se añadió DIPEA (0,1 ml, 0,7 mmoles), reactivo BOP (0,03 g, 0,07 mmoles) y ácido 2-naftoico (0,025 g, 0,14 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió TFA (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La evaporación rotatoria y HPLC preparativa dieron el compuesto 54 (23 mg, 68 %). **EM (ESI)** 425,7 (M+1); t_R **de HPLC** 5,27

Ejemplo 54 - Síntesis del compuesto 55 (3S,5S)-3-[2-(piperidin-1-il)etil]-5-(benciloxicarbonilaminometil)-1-(2-etilbutil)-1,4-diazepan-2-ona



55

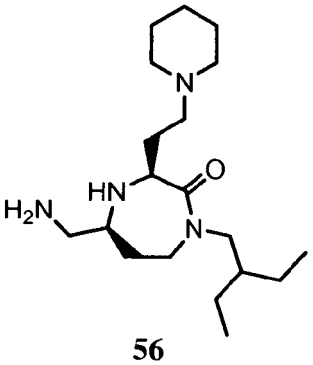
(3*S*,5*S*)-3-[2-(piperidin-1-il)etil]-5-

(benciloxicarbonilaminometil)-

1-(2-etilbutil)-1,4-diazepan-2-ona

Al compuesto **54** (0,25 g, 0,5 mmoles) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1,5 ml), agitándose la disolución a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió DCM (20 ml) y la disolución se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (20 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó dando la amina en bruto (0,16 g). A ésta se añadió DMF (0,25 ml), carbonato de potasio (10 mg) y 1,5-dibromopentano (0,35 ml, 2,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, después de lo cual se añadió DCM (20 ml), la fase orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y H_2O (20 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó dando el bruto **55**, que se usó en la siguiente reacción sin purificación.

<u>Ejemplo 55</u> - Síntesis del compuesto 56 (3S,5S)-3-[2-(piperidin-1-il)etil]-5-aminometil-1-(2-etilbutil)-1,4-diazepan-2-ona



56

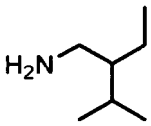
(3*S*,5*S*)-3-[2-(piperidin-1-il)etil]-5-

aminometil-

1-(2-etilbutil)-1,4-diazepan-2-ona

Al producto ciclado **55** (0,4 g) en metanol (5 ml) se añadió Pd/C catalítico. La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el metanol se eliminó mediante evaporación rotatoria dando la amina 56 (0,12 g).

<u>Ejemplo 56</u> - Síntesis del compuesto 57 2-etil-3-metilbutan-1-amina

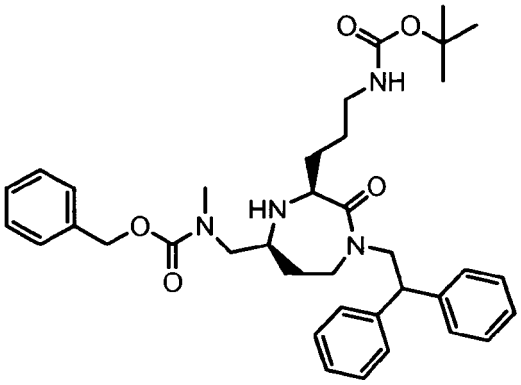


57

2-etil-3-metilbutan-1-amina

Una disolución de ácido 3,3-dimetilacrílico (2,00 g, 20 mmoles) en THF (30 ml) se añadió gota a gota a una disolución de LDA (44 mmoles) en THF/hexano (60 ml) a -78 ºC. Después de calentar a - 10 ºC y agitar durante 20 min, la reacción se volvió a enfriar a -78 ºC y se añadió una disolución de yoduro de etilo (6,86 g, 44 mmoles)) en THF (30 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución naranja oscura resultante se añadió HCl 1 M hasta que fue ácida. La fase orgánica se separó, se lavó con H_2O y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró dando un aceite marrón de ácido 2-etil-3-metilbut-3-enoico (3,08 g), que se usó en bruto en la siguiente reacción. Para reducir el grupo ácido, el producto en bruto se disolvió en THF (70 ml) y se enfrió a 0 ºC. A ésta se añadió $LiAlH_4$ (2280 mg, 60 mmoles). El procesamiento dio 2,7 g de un aceite amarillo pálido, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 10 % de EtOAC en éter de petr.) dando 1,70 g de 2-etil-3-metilbut-3-en-1-ol como un aceite. El alcohol (560 mg, 4,91 mmoles) se convirtió en un mesilato disolviendo en DCM (25 ml) a 0 ºC, luego añadiendo MsCl (675 mg, 5,9 mmoles) seguido de Et_3N (595 mg, 5,9 mmoles). Después de 30 min la reacción se repartió entre DCM y HCl 0,1 N, la fase acuosa se extrajo con DCM (2x), y las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se filtraron y se concentraron dando 200 mg de un aceite amarillo pálido. El mesilato en bruto (4,91 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (20 ml) y se añadió NaN_3 (957 mg, 14,7 mmoles). Después de 1 h se añadió DMF (6,5 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 h, luego se enfrió. Se añadieron EtOAc (40 ml) y disolución de $NaHCO_3$ y la fase orgánica se lavó con H_2O (2x), salmuera (1x) y se secó, luego se filtró dando una disolución amarilla pálida de 3-(azidometil)-2-metilpent-1-eno que se usó en bruto en la siguiente reacción. Una suspensión de la azida (4,91 mmoles) en 50 ml de EtOAC se hidrogenó a 40 psi (0,28 MPa) sobre catalizador de Lindlar (460 mg) durante 16 h, luego se filtró a través de Celite dejando una disolución incolora. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 1-5 % de MeOH en DCM) produjo 120 mg de amina pura **57**, con otros 95 mg de material impuro.

<u>Ejemplo 57</u> - Síntesis del compuesto 58 (3S,5S)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminopropil)-5-[benciloxicarbonil(metilamino)metil]-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona



58

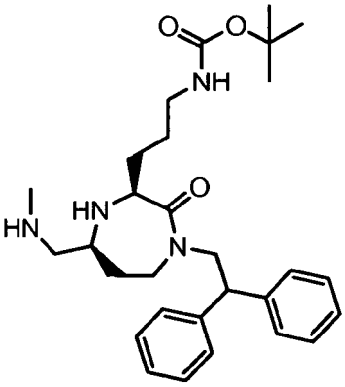
(3S,5S)-3-(2-*terc*-butoxicarbonilaminopropil)

-5-[benciloxicarbonil(metilamino)metil]-

1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona

Se preparó a partir de Cbz-Sar, 2,2-difeniletilamina y Fmoc-L-Orn(Boc) según los procedimientos de los Ejemplos 26-29.

<u>Ejemplo 58</u> - Síntesis del compuesto 59 (3S,5S)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminopropil)-5-(metilamino)metil-1-(2,2-difeniletil)-1,4 diazepan-2-ona



59

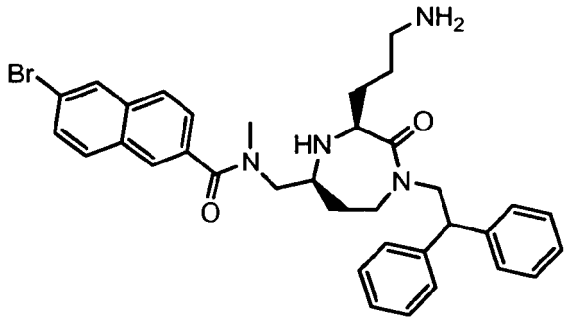
(3*S*,5*S*)-3-(2-*terc*-butoxicarbonilaminopropil)-

5-(metilamino)metil-

1-(2,2-difeniletil)-1,4 diazepan-2-ona

El producto ciclado **58** (1,9 g) se disolvió en metanol (10 ml) con Pd/C catalítico y se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno (40 psi (0,28 MPa)) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el metanol se eliminó mediante evaporación rotatoria dando la amina **59** (1,86 g, 97 %).

<u>Ejemplo 59</u> - Síntesis del compuesto 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

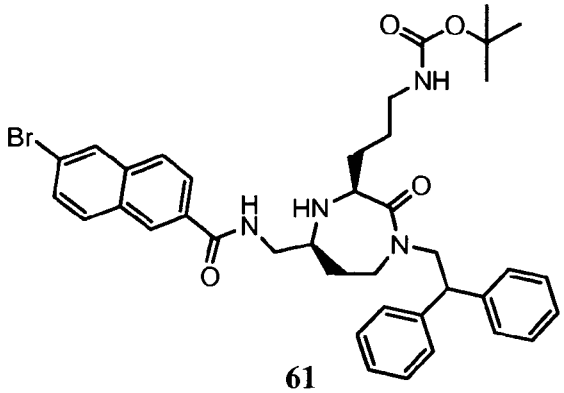
N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-

difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-

bromo-*N*-metil-2-naftamida

La amina **59** se acopló con ácido 6-bromo-2-naftoico, luego se desprotegió con TFA según el Ejemplo 31. La evaporación rotatoria y HPLC preparativa dieron **60** (7,8 mg). **EM (ESI)** 629,4 (M+1). t_R 6,27 min.

<u>Ejemplo 60</u> - Síntesis del compuesto 61 (3S,5S)-3-(*terc*-butoxicarbonilaminopropil)-5-(6-bromo-2-naftamidometil)-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona



61

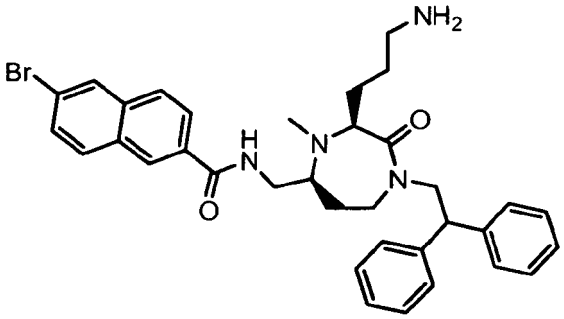
(3*S*,5*S*)-3-(*terc*-butoxicarbonilaminopropil)-5-

(6-bromo-2-naftamidometil)-

1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona

Se preparó a partir de 2,2-difeniletilamina, Fmoc-L-Orn(Boc) y ácido 6-bromo-2-naftoico según los procedimientos de los Ejemplos 29-32, sin la etapa de desprotección de TFA del Ejemplo 31.

<u>Ejemplo 61</u> - Síntesis del compuesto 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



62

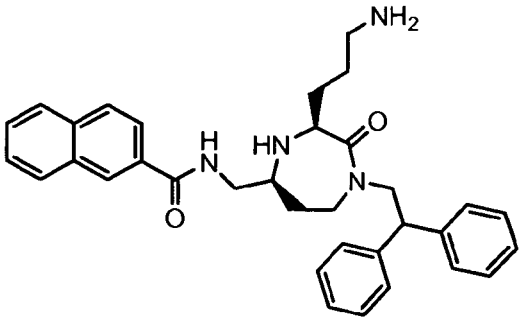
N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-

difeniletil)-4-metil-2-oxo-1,4-diazepan-5-

il)metil)-6-bromo-2-naftamida

El compuesto **61** (20,8 mg) se disolvió en DMF (1 ml) y se trató con yoduro de metilo (6 µl) a temperatura ambiente durante 1 semana. Se añadió yoduro de metilo adicional (0,5 ml) y K_2CO_3 y la reacción se dejó a temperatura ambiente durante 2 días adicionales. Se añadió TFA (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La evaporación rotatoria seguido de evaporación bajo alto vacío, luego HPLC preparativa, dio **62** (8,5 mg). **EM (ESI)** 629,3 (M+1); t_R **de HPLC** 6,22 min.

<u>Ejemplo 62</u> - Síntesis del compuesto 63 N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida



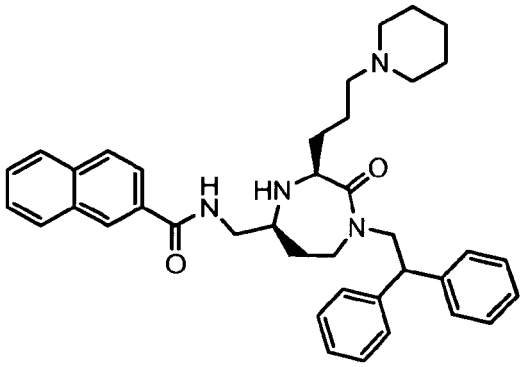
63

N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-

diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

Se obtuvo a partir de **9**, 2,2-difeniletilamina y Fmoc-L-Orn(Boc) según los Ejemplos 10-12. El grupo Boc se eliminó bajo condiciones convencionales dando la amina libre. **EM (ESI)** 535 (M+1); t_R **de HPLC** 5,78 min

<u>Ejemplo 63</u> - Síntesis del compuesto 64 N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida



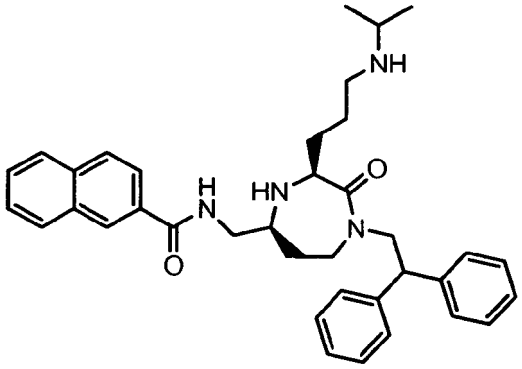
64

N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-

il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

La amina **63** (0,79 g, 1,48 mmoles), 1,5-dibromopentano (0,2 ml, 1,48 mmoles) y K_2CO_3 (0,79 g) en DMF (11 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con H_2O (5 x 30 ml), salmuera (10 ml) y se secó sobre $MgSO_4$. La purificación por HPLC preparativa dio **64** (0,23 g, 25 %). **EM (ESI)** 603,3 (M+1); t_R **de HPLC** 6,04 min.

<u>Ejemplo 64</u> - Síntesis del compuesto 65 N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-(isopropilamino)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

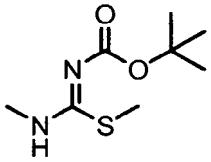


65

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

A una mezcla con agitación de la amina **63** (11 mg, 0,02 mmoles), acetona (2 ml) y $MgSO_4$ (50 mg) en DCM (5 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (8,5 mg, 0,04 mmoles) a temperatura ambiente. La agitación continuó durante 2 h, la mezcla se concentró, se redisolvió en EtOAc (5 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio **65** (9,5 mg, 80 %). **EM (ESI)** 577,2 (M+1); t_R **de HPLC** 5,97 min.

<u>Ejemplo 65</u> - Síntesis del compuesto 66 (metilamino)(metiltio)metilencarbamato de terc-butilo



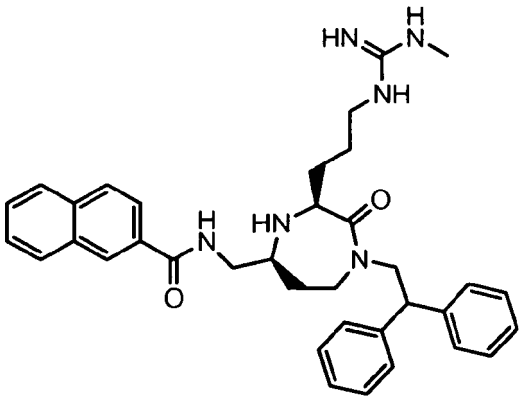
66

(metilamino)(metiltio)

metilencarbamato de *terc*-butilo

Se añadió DIAD (2,7 ml, 13,8 mmoles) a una mezcla con agitación de tiopseudourea (2,0 g, 6,9 mmoles), PPh_3 (3,6 g, 13,8 mmoles) y MeOH (0,55 ml, 13,8 mmoles) en THF seco (5 ml) a 0 ºC bajo nitrógeno. La agitación continuó a 0 ºC durante 3 h, luego a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se redisolvió en EtOAc, se lavó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secó sobre $MgSO_4$. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando 20 % de EtOAc en éter de petróleo como eluyente dio **66** (1,63 g, 78 %) como un aceite incoloro. **EM (ESI)** 305 (M+1); t_R **de HPLC** 7,97 min.

<u>Ejemplo 66</u> - Síntesis del compuesto 67 N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-(3-metilguanidino)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

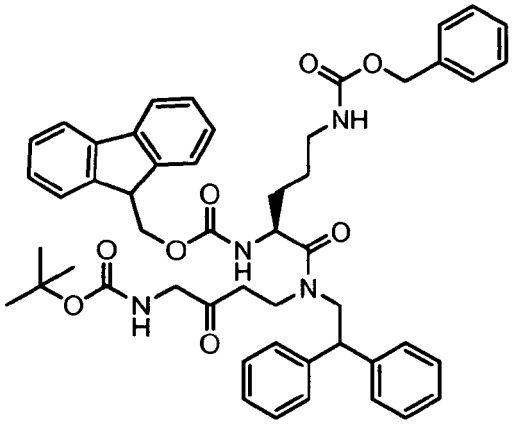


67

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

Una mezcla del compuesto **63** (10 mg, 0,019 mmoles), agente guanilante **66** (56,9 mg, 0,19 mmoles) y DIPEA (6,6 µl, 0,038 mmoles) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió TFA (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa dando **67** (0,53 mg, 4,7 %) como un sólido blanco. **EM (ESI)** 591,3 (M+1); t_R **de HPLC** 5,94 min.

<u>Ejemplo 67</u> - Síntesis del compuesto 68 1-fenil-10-(2,2-difeniletil)-18,18-dimetil-4,9,13,16-tetraoxo-2,17-dioxa-4,10,15-triazanonadecan-8-ilcarbamato de (S)-9-fluorenilmetilo

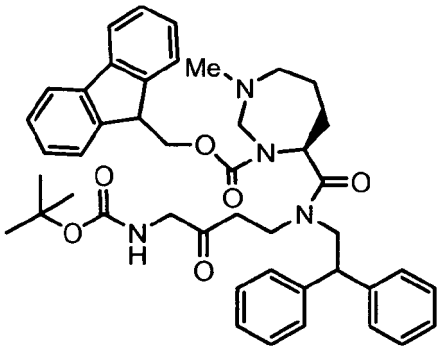


68

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

A una mezcla con agitación de Fmoc-L-Orn(Cbz)-OH (1,78 g, 3,65 mmoles), DIPEA (0,64 ml, 3,65 mmoles) y HATU (1,39 g, 3,65 mmoles) en DCM (10 ml) se añadió una disolución de amina **17** a temperatura ambiente. La agitación continuó durante 3 h, la mezcla de reacción se lavó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se eliminó a presión reducida, usándose en bruto **68** en la siguiente etapa sin más purificación. **EM (ESI)** 853 (M+1); t_R **de HPLC** 9,90 min.

Ejemplo 68 - Síntesis del compuesto 69 7-((4-(terc-butoxicarbonilamino)-3-oxobutil)(2,2-difeniletil)carbamoil)-3-metil-1,3-diazepano-1-carboxilato de (S)-(9H-fluoren-9-il)metilo



69

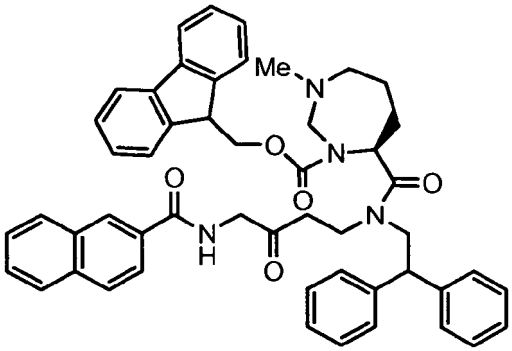
7-((4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-oxobutil)

(2,2-difeniletil)carbamoil)-3-metil-1,3-diazepano-1-carboxilato

de (*S*)-(9*H*-fluoren-9-il)metilo

Una mezcla de **68** (136 mg, 0,159 mmoles) y Pd/C (20 mg) en etanol (5 ml) se agitó bajo H_2 a 30 psi (0,21 MPa) durante 16 h, luego se filtró, se concentró a presión reducida dando la amina en bruto (90 mg, 78 %). La amina (90 mg, 0,125 mmoles) se trató con disolución de formaldehído en exceso en H_2O (37 mmoles) en MeOH (5 ml), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (23,5 mg, 0,375 mmoles). Después de 1 h, la mezcla de reacción se lavó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. **EM (ESI)** 745 (M+1); t_R **de HPLC** 7,83 min.

Ejemplo 69 - Síntesis del compuesto 70 7-((4-(2-naftamido)-3-oxobutil)(2,2-difeniletil)-carbamoil)-3-metil-1,3-diazepano-1-carboxilato de (S)-(9H-fluoren-9-il)metilo



70

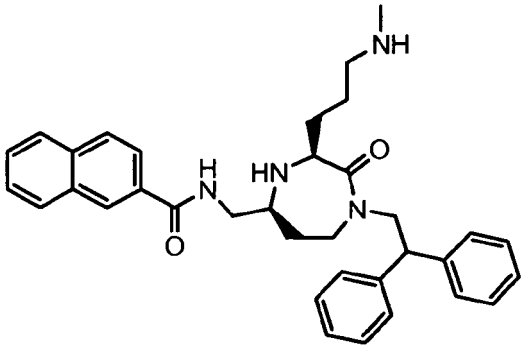
7-((4-(2-naftamido)-3-oxobutil)(2,2-difeniletil)-

carbamoil)-3-metil-1,3-diazepano-1-carboxilato

de (*S*)-(9*H*-fluoren-9-il)metilo

El compuesto **69** (8 mg, 0,011 mmoles) se trató con 1:1 v/v de mezcla de ácido trifluoroacético/DCM (2 ml) durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, se redisolvió en DCM (5 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se trató entonces con una mezcla de ácido 2-naftoico (1,8 mg, 0,011 mmoles), DIPEA (5,7 µl, 0,033 mmoles) y BOP (4,8 mg, 0,011 mmoles) en DCM (1 ml) con agitación a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se lavó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. **EM (ESI)** 799 (M+1); t_R **de HPLC** 7,90 min.

Ejemplo 70 - Síntesis del compuesto 71 N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-(metilamino)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

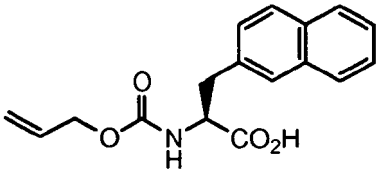


71

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

A una disolución con agitación de **70** (0,011 mmoles) en DCM (5 ml) se añadió dietilamina (5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se redisolvió en DCM (5 ml), seguido de la adición triacetoxiborohidruro de sodio (5 mg, 0,08 mmoles) a temperatura ambiente. La agitación continuó durante 1 h, lavándose la mezcla resultante con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación por HPLC preparativa dio **71** (0,21 mg) como un sólido blanco. **EM (ESI)** 549,3 (M+1); t_R **de HPLC** 5,93 min

Ejemplo 71 - Síntesis del compuesto 72 ácido (S)-2-(aliloxicarbonilamino)-3-(naftalen-2-il)propanoico

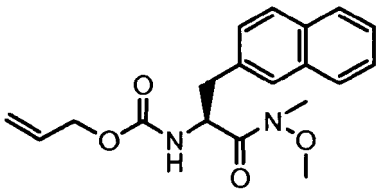


72

ácido (*S*)-2-(aliloxicarbonilamino)-3-(naftalen-2-il)propanoico

A una mezcla con agitación de clorhidrato de L-3-(2-naftil)alanina (5,0 g, 19,8 mmoles), Na_2CO_3 (7,3 g, 69,3 mmoles) y 1,4-dioxano (30 ml) en H_2O (50 ml) se añadió cloroformiato de alilo (2,1 ml, 19,8 mmoles) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 16 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml), y a 0 ºC se acidificó a pH 2. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), la fase orgánica combinada se lavó con H_2O (50 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida dando **72** como un aceite incoloro (5,8 g, 97 %), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. t_R **de HPLC** 6,60 min.

Ejemplo 72 - Síntesis del compuesto 73 1-(metoxi(metil)amino)-3-(naftalen-2-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (S)-alilo

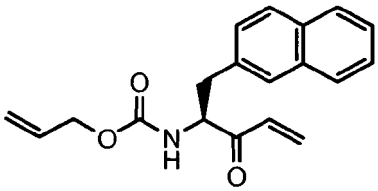


73

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

A una mezcla con agitación del ácido **72** (5,84 g, 19,5 mmoles), DIPEA (3,7 ml, 2,09 mmoles) y BOP (8,63 g, 19,5 mmoles) en DCM (10 ml) se añadió una disolución premezclada de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,9 g, 19,5 mmoles) y DIPEA (7,3 ml, 41,6 mmoles) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente. La agitación continuó durante 16 h, la mezcla de reacción se lavó con HCl 1 N (3 x 60 ml), H_2O (3 x 60 ml), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (3 x 60 ml) y salmuera (60 ml), se secó sobre $MgSO_4$. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente dio **73** (4,83 g, 71 %) como una aceite incoloro. **EM (ESI)** 343 (M+1); t_R **de HPLC** 7,07 min.

<u>Ejemplo 73</u> - Síntesis del compuesto 74 1-(naftalen-2-il)-3-oxopent-4-en-2-ilcarbamato de (S)-alilo



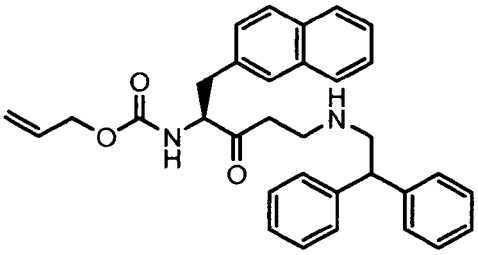
74

1-(naftalen-2-il)-3-oxopent-4-en-2-

ilcarbamato de (*S*)-alilo

A 0 ºC una disolución de bromuro de vinilmagnesio en THF (11,5 ml, 1 M) se añadió en una porción a amida de Weinreb **73** (1,58 g, 4,62 mmoles) bajo nitrógeno con agitación. La mezcla resultante se dejó con agitación durante 2 h y se vertió en una mezcla de HCl 1 N/hielo (50 ml). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml), el extracto de DCM combinado se lavó con HCl 1 N (50 ml), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se eliminó a presión reducida produciendo el producto **74** (1,14 g, 80 %), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. **EM (ESI)** 310 (M+1); t_R **de HPLC** 7,51 min.

<u>Ejemplo 74</u> - Síntesis del compuesto 75 5-(2,2-difeniletilamino)-1-(naftalen-2-il)-3-oxopentan-2-ilcarbamato de (*S*)-alilo



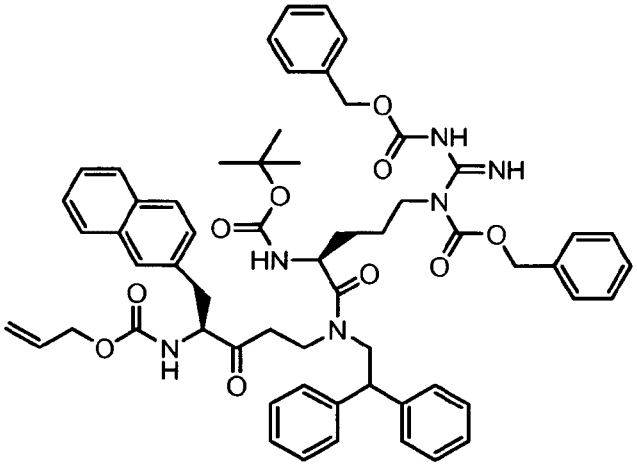
75

5-(2,2-difeniletilamino)-1-

(naftalen-2-il)-3-oxopentan-2-ilcarbamato de (*S*)-alilo

A una disolución con agitación de 2,2-difeniletilamina (0,45 g, 2,3 mmoles) en DCM (55 ml) se añadió la vinilcetona **74** (0,71 g, 2,3 mmoles) en una porción. La agitación continuó durante 2 h, usándose la mezcla de reacción en la siguiente etapa sin purificación. **EM (ESI)** 507 (M+1); t_R **de HPLC** 7,22 min.

<u>Ejemplo 75</u> - Síntesis del compuesto 76 5-(*N*-(Boc-L-Arg(Cbz)$_2$) 2,2-difeniletilamino)-1-(naftalen-2-il)-3-oxopentan-2-ilcarbamato de (S)-alilo



76

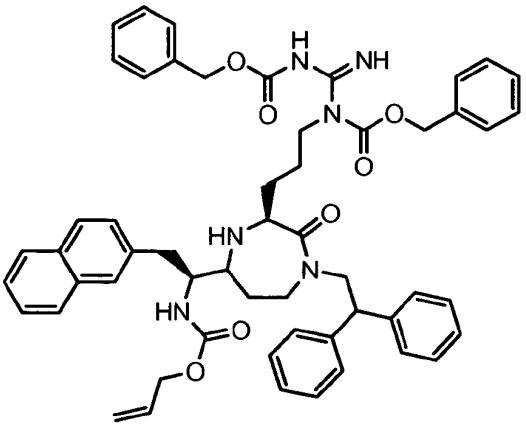
5-(N-(Boc-L-Arg(Cbz)$_2$) 2,2-

difeniletilamino)-1-(naftalen-2-il)-3-

oxopentan-2-ilcarbamato de (*S*)-alilo

A una disolución con agitación del aducto de amina **75** (2,3 mmoles) se añadió una mezcla de Boc-Arg(Cbz)$_2$-OH (1,25 g, 2,3 mmoles), DIPEA (0,8 ml, 4,6 mmoles) y HATU (0,87 g, 2,3 mmoles) en DCM (15 ml) a temperatura ambiente. La agitación continuó durante 16 h, después de lo cual la mezcla de reacción se lavó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (3 x 20 ml) y salmuera (10 ml), luego se secó sobre $MgSO_4$. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente dio **76** como un aceite incoloro (708 mg, 30 % durante 3 etapas). **EM (ESI)** 1031 (M+1); t_R **de HPLC** 10,80 min.

<u>Ejemplo 76</u> - Síntesis del compuesto 77 (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



77

(*S*)-1-((3*S*,5*RS*)-1-(2,2-difeniletil)-3-(bis Cbz 3-

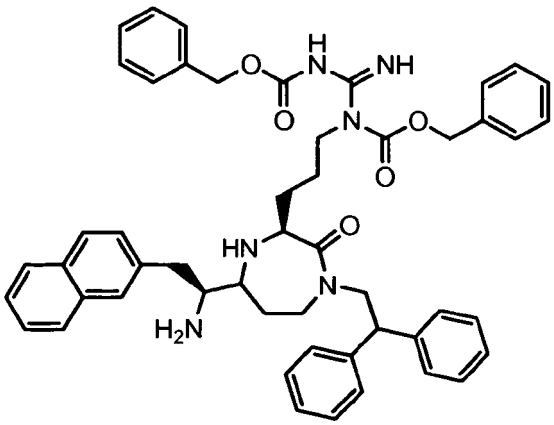
guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-

il)etilcarbamato de alilo

A una disolución con agitación del producto intermedio acíclico **76** (0,48 g, 0,47 mmoles) en DCM (5 ml) se añadió TFA (5 ml) a temperatura ambiente. La agitación continuó durante 30 min, después de lo cual la mezcla se diluyó con DCM (20 ml), luego se lavó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (3 x 20 ml) y salmuera (10 ml), y se secó sobre $MgSO_4$. A la disolución resultante se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,2 g, 0,94 mmoles) con

agitación a temperatura ambiente, después de 30 min la mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (3 x 20 ml) y salmuera (10 ml), luego se secó sobre $MgSO_4$. El bruto **77**, una mezcla de diaestereómeros en la diazepan-2-ona C5, se usó en la siguiente etapa sin más purificación. **EM (ESI)** 915 (M+1)

Ejemplo 77 - Síntesis del compuesto 78 bis(Cbz) 1-(3-((2S,7RS)-7-((S)-1-amino-2-(naftalen-2-il)etil)-4-(2,2-difeniletil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)propil)guanidina



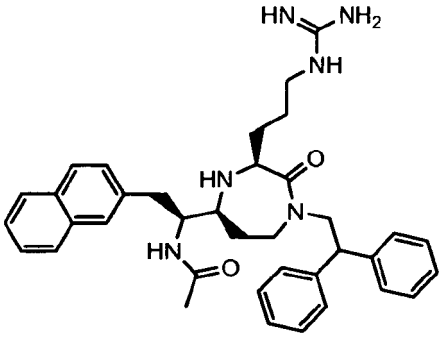
78

bis(Cbz) 1-(3-((2S,7RS)-7-((S)-1-amino-2-(naftalen-2-il)etil)-

4-(2,2-difeniletil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)propil)guanidina

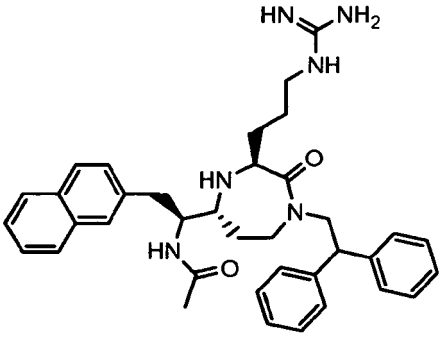
Una mezcla del compuesto **77** (36 mg, 0,039 mmoles), ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (7,4 mg, 0,047 mmoles) y $Pd(PPh_3)_4$ en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente a vacío durante 4 h. La mezcla resultante se usó en la siguiente etapa sin más purificación. **EM (ESI)** 832 (M+1)

Ejemplo 78 - Síntesis de los compuestos 79 y 80 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 y N-((S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)acetamida



79

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



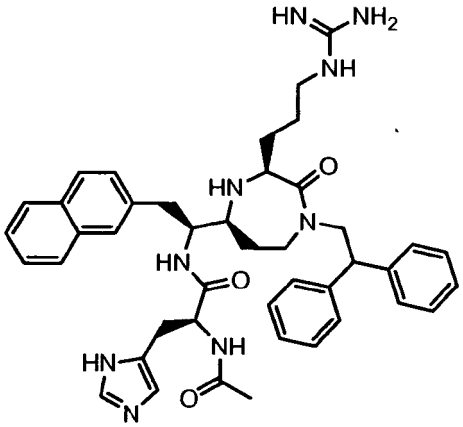
80

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

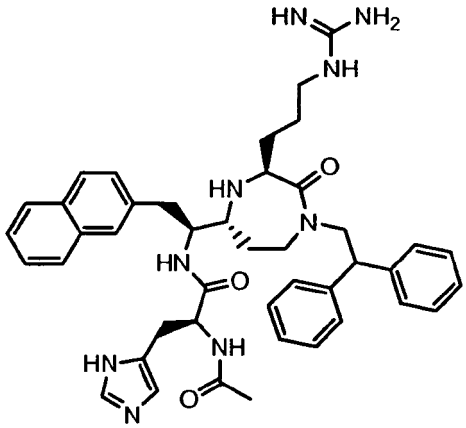
Una disolución de la amina **78** (0,09 mmoles) en DCM (5 ml) se trató con anhídrido acético (8,6 µl, 0,09 mmoles) con agitación a temperatura ambiente. Después de 3 h la mezcla se concentró, se redisolvió en EtOAc, se lavó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (10 ml), se añadió Pd/C (5 mg) y la disolución se agitó bajo H_2 a 20 psi (0,14 MPa) durante 16 h. La reacción se filtró, se concentró y se purificó por HPLC preparativa dando el diaestereómero **79** preferido (3 mg) y el diaestereómero **80** menos preferido (6 mg) como sólidos blancos.

79: EM (ESI) 606,4 (M+1); t_R **de HPLC** 6,033 min. **80: EM (ESI)** 606,3 (M+1); t_R **de HPLC** 6,046 min.

<u>Ejemplo 79 -</u> Síntesis de los compuestos 81 y 82 (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 y (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



81
(*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-(1H-imidazol-5-il)propanamida

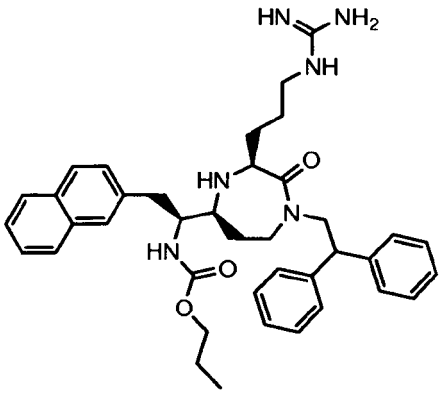


82
(*S*)-2-acetamido-N-((*S*)-1-((3*S*,5*R*)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etil)-3-(1H-imidazol-5-il)propanamida

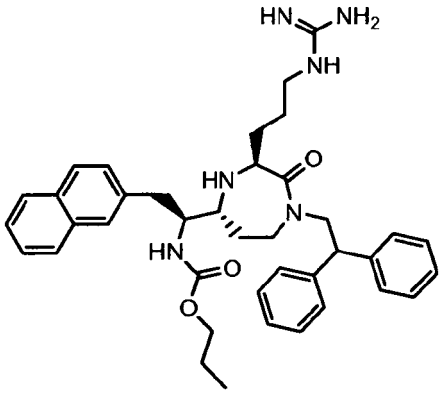
A una mezcla con agitación de Ac-L-His-OH (33,6 mg, 0,156 mmoles), DIPEA (112,5 µl, 0,312 mmoles) y BOP (68,8 mg, 0,156 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió la amina **78** (0,039 mmoles) a temperatura ambiente. La agitación continuó durante 16 h, entonces la mezcla de reacción se diluyó con mezcla de DCM/H_2O (10 ml, 1:1 v/v) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los extractos de DCM combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (3 x 20 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se redisolvió en MeOH (5 ml) y se añadió Pd/C (20 mg). La mezcla resultante se agitó bajo H_2 a 30 psi (0,21 MPa) durante 16 h, luego se filtró, se concentró y se purificó por HPLC preparativa dando el diaestereómero **81** preferido (1,9 mg) y el diaestereómero **82** menos preferido (0,9 mg) como sólidos blancos.

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

<u>Ejemplo 80</u> - Síntesis de los compuestos 83 y 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 y (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-((3*S*,5*S*)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etilcarbamato de propilo

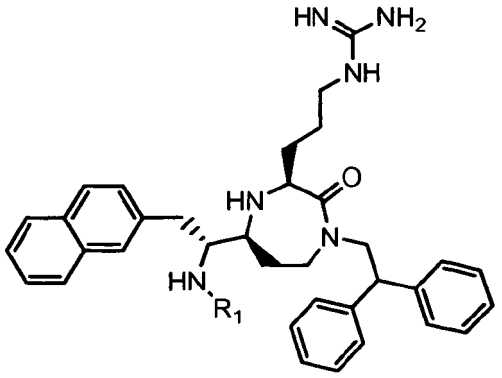


84
(*S*)-1-((3*S*,5*R*)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)-2-(naftalen-2-il)etilcarbamato de propilo

Una mezcla de **77** (36 mg, 0,039 mmoles) y Pd/C (5 mg) en MeOH (5 ml) se agitó bajo H_2 a 20 psi (0,14 MPa) durante 16 h, luego se filtró, se concentró y se purificó por HPLC preparativa dando el diaestereómero **83** preferido (0,07 mg) y el diaestereómero **84** menos preferido (2,7 mg) como sólidos blancos.

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

Ejemplo 81 - Síntesis de los compuestos 85-87 1-(3-((2S,7S)-7-(N-R1 (R)-1-amino-2-(naftalen-2-il)etil)-4-(2,2-difeniletil)-3-oxo-1,4-diazepan-2-il)propil)guanidina



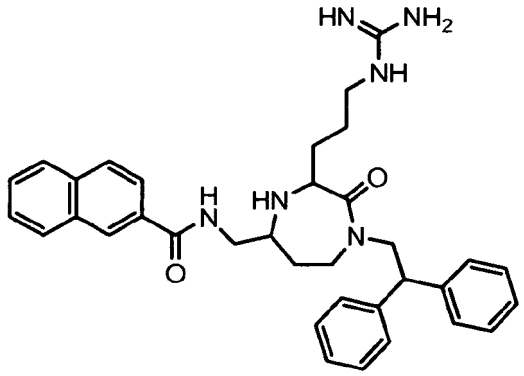
85-87

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

Los compuestos **85-87** se prepararon del mismo modo que los diaestereómeros preferidos los compuestos **79**, **81** y **83** usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 71-80 con clorhidrato de D-(2-naftil)alanina como material de partida.

Compuesto	Grupo R_1	EM (M+1)	t_R (min)
85	Ac	606,2	6,01
86	Ac-His	743,5	5,41
87	Propiloxicarbonilo	650,4	6,42

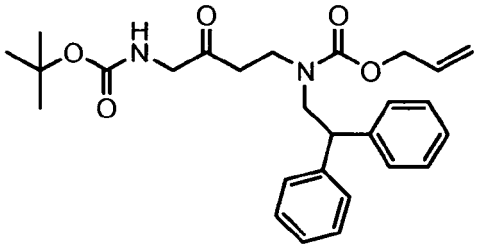
Ejemplos 82-90: Síntesis mediante el Esquema 2: Preparación de los cuatro diaestereómeros de N-((1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida 88



88

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

Ejemplo 82 - Síntesis del compuesto 89 2,2-dimetil-10-(2,2-difeniletil)-4,7,11-trioxo-3,12-dioxa-5,10-diazapentadec-14-eno



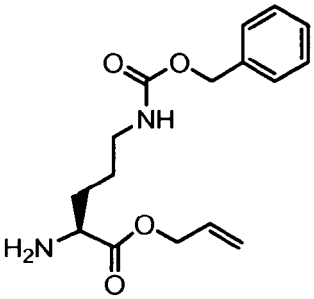
89

2,2-dimetil-10-(2,2-difeniletil)-4,7,11-

trioxo-3,12-dioxa-5,10-diazapentadec-14-eno

Se añadió 2,2-difeniletilamina (3 g) a Boc-vinilcetona **16**(2,8 g) como en el Ejemplo 18. Al aducto en bruto **17** se añadió Alloc-Cl (1,6 ml) y la reacción se agitó hasta que la CCF indicó el consumo de la amina secundaria. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de SiO_2, éter de petr./EtOAc) dando 3,2 g (57 %) de **89**.

Ejemplo 83 - Síntesis del compuesto 90 2-amino-5-(benciloxicarbonilamino)pentanoato de (S)-alilo L-H-Orn(Cbz)-Oalilo



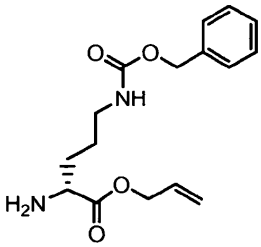
90

2-amino-5-

(benciloxicarbonilamino)pentanoato de (*S*)-alilo

Se disolvieron H-L-Orn(Cbz)-OH (6,66 g, 25 mmoles), alcohol alílico (17,56 ml, 25 mmoles) y p-TsOH (5,7 g, 30 mmoles) en benceno (200 ml) y se sometió a reflujo bajo condiciones de Dean-Stark durante 5 h. Entonces, la mayoría del disolvente se separó por destilación, eliminándose el resto a vacío. El sólido resultante se recristalizó en DCM, se filtró y se secó dando 11,19 g (94 %) de la sal de tosilato. Para obtener la amina libre el sólido se disolvió en DCM, se lavó con $NaHCO_3$ sat., la fase acuosa se lavó con DCM (3x) y las fases orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron a sequedad.

Ejemplo 84 - Síntesis del compuesto 91 2-amino-5-(benciloxicarbonilamino)pentanoato de (R)-alilo D-H-Orn(Cbz)-Oalilo



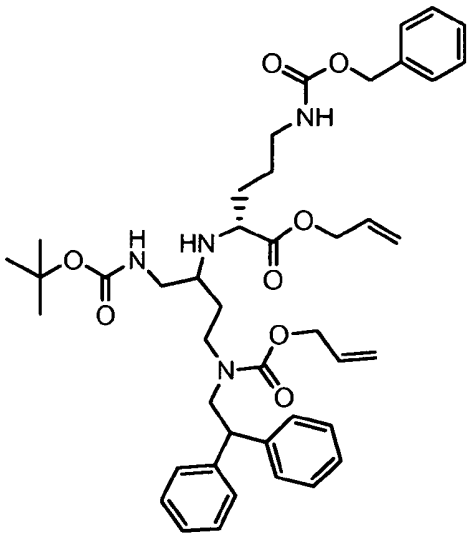
91

2-amino-5-

(benciloxicarbonilamino)pentanoato de (*R*)-alilo

H-D-Orn(Cbz)-OH (6,66 g, 25 mmoles) se convirtió en 10,93 g (91 %) de la sal de tosilato de **91** como en el Ejemplo **83**, luego se convirtió en la amina libre.

Ejemplo 85 - Síntesis del compuesto 92 5-(benciloxicarbonilamino)-2-(10-(2,2-difeniletil)-2,2-dimetil-4,11-dioxo-3,12-dioxa-5,10-diazapentadec-14-en-7-ilamino)pentanoato de (2R)-alilo



92

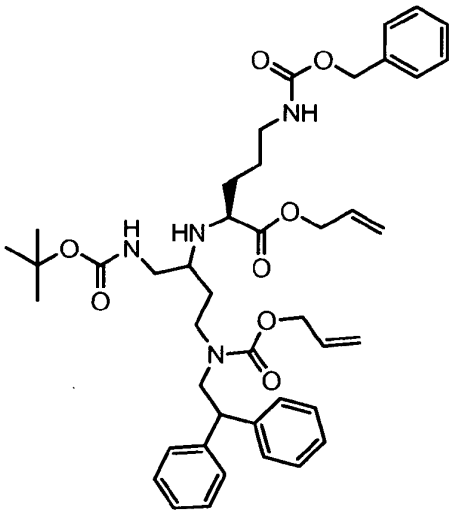
5-(benciloxicarbonilamino)-2-(10-(2,2-

difeniletil)-2,2-dimetil-4,11-dioxo-3,12-dioxa-

5,10-diazapentadec-14-en-7-ilamino)pentanoato de (2*R*)-alilo

La aminocetona **89** protegida (746 mg, 1,6 mmoles), D-Orn(Cbz)-Oalilo **91** (538 mg, 1,76 mmoles) y $NaBH(OAc)_3$ (678 mg, 3,2 mmoles) en un volumen mínimo de DCM se agitaron durante 24 h. Se añadió una gota de AcOH justo antes del procesamiento, momento en el que se añadió $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con DCM (3x) y los extractos orgánicos se combinaron y se levaron con $NaHCO_3$ saturado y H_2O, se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron a sequedad. El producto se purificó por cromatografía en columna (gel de SiO_2, éter de petr./EtOAc) dando 890 mg (74 %) de **92** como una mezcla de diaestereoisómeros.

Ejemplo 86 - Síntesis del compuesto 93 5-(benciloxicarbonilamino)-2-(10-(2,2-difeniletil)-2,2-dimetil-4,11-dioxo-3,12-dioxa-5,10-diazapentadec-14-en-7-ilamino)pentanoato de (2S)-alilo



93

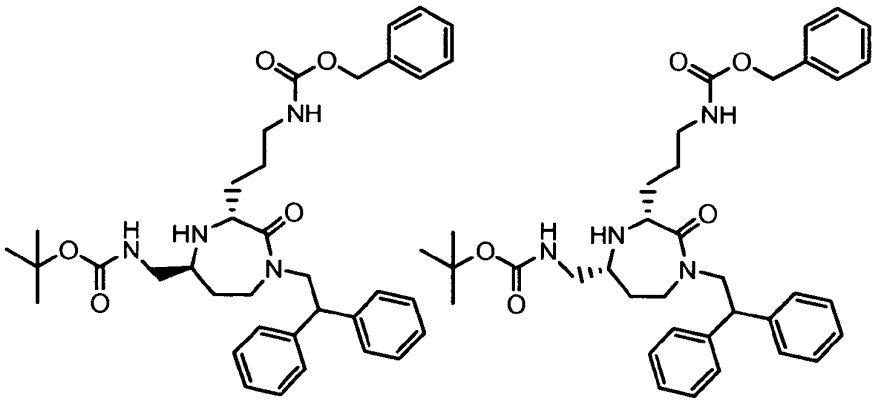
5-(benciloxicarbonilamino)-2-(10-(2,2-difeniletil)-2,2-

dimetil-4,11-dioxo-3,12-dioxa-

5,10-diazapentadec-14-en-7-ilamino)pentanoato de (2*S*)-alilo

Se convirtió L-Orn(Cbz)-Oalilo **90** (592 mg, 1,93 mmoles) en una mezcla del conjunto de diaestereómeros **93** (925 mg, 76 %) siguiendo los procedimientos del Ejemplo 85.

Ejemplo 87 - Síntesis de los compuestos 94 y 95 (3R,5S)-5-(N-Boc aminometil)-3-(N-Cbz 3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona y (3R,5R)-5-(N-Boc aminometil)-3-(N-Cbz 3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona

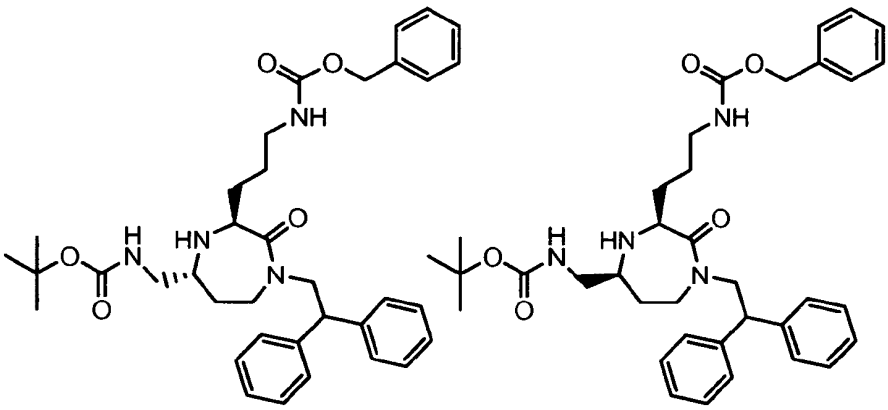


94
(3*R*,5*S*)-5-(N-Boc aminometil)-3-(N-Cbz 3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona

95
(3*R*,5*R*)-5-(N-Boc aminometil)-3-(N-Cbz 3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona

El derivado **92** protegido con Alloc/alilo (840 mg, 1,11 mmoles) se disolvió en un mínimo de DCM. Se añadieron ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (346 mg, 2,22 mmoles) y $Pd(PPh_3)_4$ catalítico, y la reacción se desgasificó a vacío, se cerró y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó a 50 ml con DCM, se añadieron DIPEA (430 mg, 3,33 mmoles) y BOP (540 mg, 1,22 mmoles), y la reacción se agitó durante 30 min. El DCM se eliminó a vacío y el residuo se recogió en EtOAc, se lavó ($NaHCO_3$ saturado, H_2O, NaCl saturado), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a sequedad (CCF: EtOAc, 2 manchas, R_f 0,33 y 0,57). Los dos productos diaestereoméricos se separaron por cromatografía en columna (gel de SiO_2, éter de petr./EtOAc) dando 362 mg del isómero **94** (3R,5S) que eluye antes y 342 mg del isómero **95** (3R,5R) que eluye después.

Ejemplo 88 - Síntesis de los compuestos 96 y 97 (3S,5R)-5-(N-Boc aminometil)-3-(N-Cbz 3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona y (3S,5S)-5-(N-Boc aminometil)-3-(N-Cbz 3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona



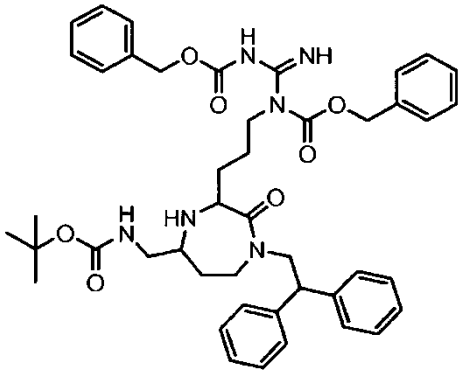
96
(3*S*,5*R*)-5-(N-Boc aminometil)-3-(N-Cbz 3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona

97
(3*S*,5*S*)-5-(N-Boc aminometil)-3-(N-Cbz 3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona

(

Los isómeros (3S,5R) (312 mg) y (3S,5S) (331 mg) se obtuvieron a partir del material acíclico derivado de L-Orn **93** (870 mg) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 87.

Ejemplo 89 - Síntesis de los compuestos 98-101 5-(N-Boc aminometil)-3-(N,N'-Cbz$_2$ 3-guanidinopropil)-1-(2,2-difeniletil)-1,4-diazepan-2-ona



98-101

El grupo Cbz de Orn de **94** se eliminó mediante hidrogenación (H_2, 30 psi (0,21 MPa)) sobre Pd/C catalítico en metanol durante la noche. La disolución se filtró a través de Celite y se evaporó dando un sólido. Una disolución de la amina resultante (187 mg, 0,39 mmoles) en DCM se mezcló con una disolución del reactivo guanilante CbzNHC(=NCbz)NHTf (196 mg, 0,43 mmoles) en DCM. Se añadió trietilamina (TEA) (43 mg, 0,43 mmoles) y la reacción se agitó durante la noche. La disolución se diluyó con DCM, se lavó ($KHSO_4$, $NaHCO_3$ sat., salmuera), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a sequedad, luego se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 usando hexanos/EtOAc como eluyente, dando (3R,5S) **98** (182 mg, 59 %). Los otros isómeros **95-97** se convirtieron de un modo similar dando:

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

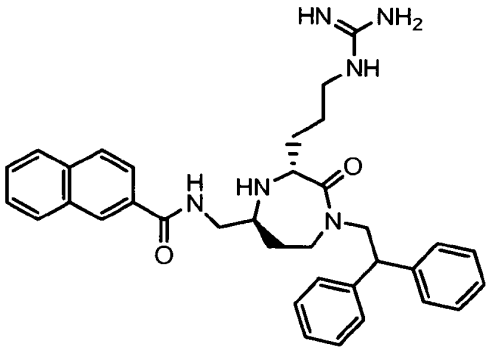
Ejemplo 90 - Síntesis de los compuestos 102-105

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

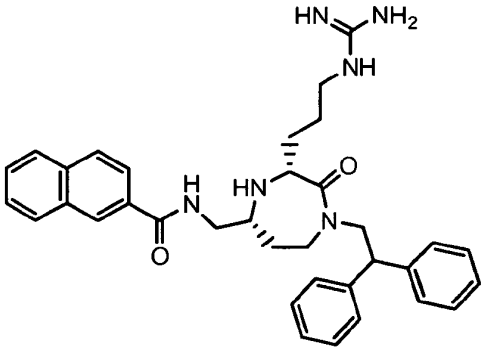
103 N-(((3R,5R)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

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

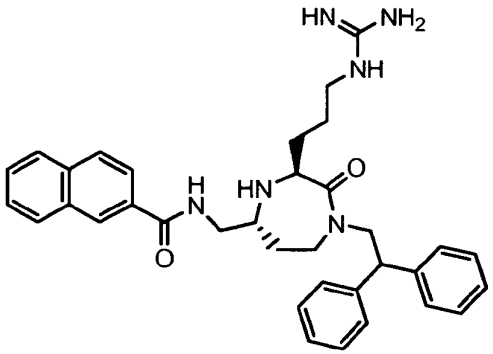
105 N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida



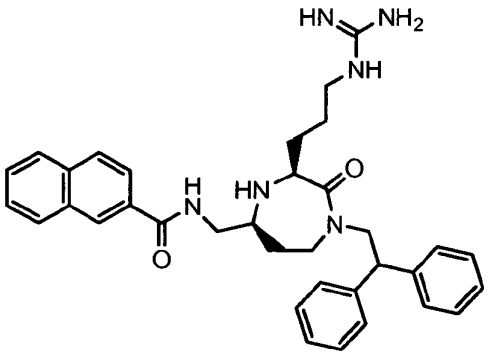
102
N-(((3*R*,5*S*)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida



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



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



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

El derivado **99** de Boc (180 mg) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1 ml) durante 20 ml. El disolvente se eliminó mediante evaporación, se añadió una disolución de $NaHCO_3$ y se extrajo 3x con DCM. La disolución de diclorometano se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. Una porción (56 mg, 0,086 mmoles) de la amina desprotegida en bruto en DCM se agitó con ácido 2-naftoico (16 mg), DIPEA (60 µl) y BOP (42 mg) durante 30 min. Se añadió MeOH y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se filtró, luego se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 usando éter de petróleo/EtOAc como eluyente, dando el isómero (3R,5R) (43 mg, 94 %). Los otros isómeros se convirtieron de una manera similar dando: (3R,5S): 41 mg (85 %) a partir de 60 mg de **98**, (3S,5R): 27 mg (70 %) a partir de 40 mg de **101** y (3S,5S): 13 mg (74 %) a partir de 20 mg de **100**.

Cada compuesto se disolvió en dioxano:MeOH y se hidrogenó sobre Pd/C catalítico bajo 30 psi (0,21 MPa) de H_2 durante la noche. La disolución se filtró a través de Celite y se evaporó dando un 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 (cuantitativos) a partir de 13 mg y **105** (3S,5S): 3 mg (73 %) a partir de 6 mg

Compuesto	estereoquímica	EM (M+1)	t_R (min)
102	(3R,5S)	577,4	5,775
103	(3R,5R)	577,5	5,750
104	(3S,5R)	577,5	5,783
105	(3S,5S)	577,3	5,787

<u>Ejemplo 91</u> - Síntesis de los compuestos 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

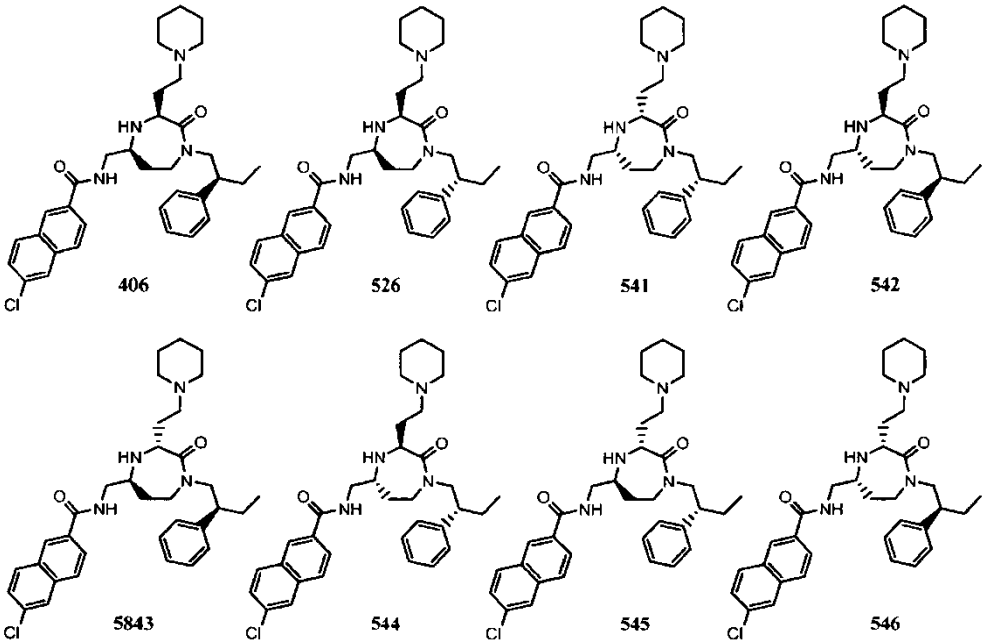
542 6-cloro-N-(((3S,5R)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

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

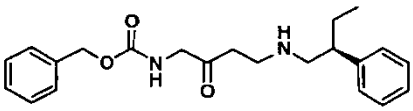
546 6-cloro-N-(((3R,5R)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida



Los compuestos **406**, **526** y **541-546** se prepararon siguiendo procedimientos similares como se usa para preparar los compuestos 102-104 (ruta del Esquema 2). Además, los compuestos **406**, **526**, **541** y **546** se prepararon según la ruta del Esquema 1; un procedimiento detallado para la preparación del compuesto **406** está contenido en los Ejemplos 92-99.

Compuesto	estereoquímica	EM (M+1)	t_R (min)
406	(3S,5S,2'S)	575,3	6,269
526	(3S,5S,2'R)	574,8	6,265
541	(3R,5R,2'R)	575,4	6,404
542	(3S,5R,2'S)	575,2	6,262
543	(3R,5S,2'S)	575,2	6,110
544	(3S,5R,2'R)	575,1	6,211
545	(3R,5S,2'R)	575,2	6,253
546	(3R,5R,2'S)	575,4	6,274

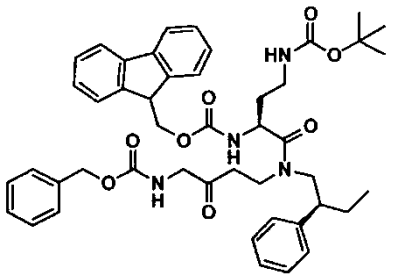
<u>Ejemplo 92</u> - Síntesis del compuesto 547 (*S*)-N-(2-oxo-4-(2-fenilbutilamino)butil)-3-fenilpropanamida



547

A una disolución de (S)-fenilbutilamina (8,5 g, 57,07 mmoles) en DCM (100 ml) se añadió una disolución de cetona α,β-insaturada **27** (12,5 g, 57,1 mmoles) en DCM (100 ml) a temperatura ambiente en una porción. La mezcla resultante se agitó hasta que toda la cetona α,β-insaturada se había consumido (en el plazo de una hora), entonces el aducto de adición de conjugado **547** se usó directamente en la siguiente reacción. **t_R de HPLC** 5,71 min, **EM (ESI)** 369,3 (M+1)

Ejemplo 93 - Síntesis del compuesto 548 10-[(*S*)-2-fenilbutil]-2,2-dimetil-18-fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecan-8-ilcarbamato de (*S*)-9-fluorenilmetilo

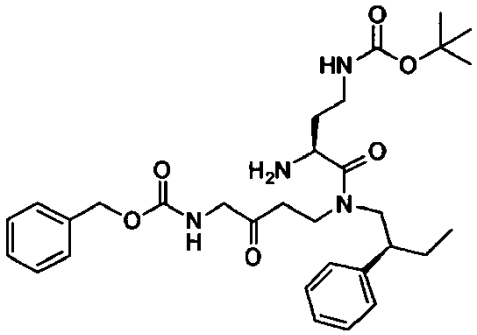


548

A la amina **547** recientemente preparada en DCM (200 ml) se añadió Fmoc-L-Dab(Boc)OH (32,7 g, 74,2 mmoles), seguido de DIPC (11,5 g, 74,2 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, el subproducto diisopropilurea se eliminó por filtración a través de una almohadilla de Celite®, y el filtrado se concentró a presión reducida dando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 30-70 % de EtOAc/alcohol de petr. como eluyente dando **548** (19,9 g, rendimiento del 44 % durante dos etapas).

Rf de CCF 0,23 (50 % de EtOAc/alcohol de petr.), **t_R de HPLC** 10,03 min, **EM (ESI)** 791,2 (M+1)

Ejemplo 94 - Síntesis del compuesto 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



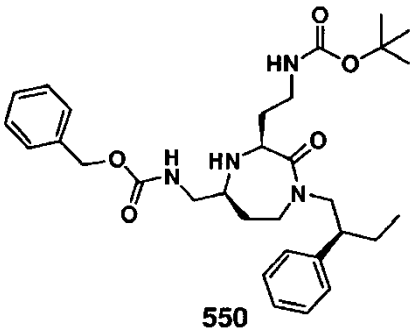
549

Se añadió dietilamina (30 ml) a una disolución de la amina acilada **548** (19,9 g, 25,19 mmoles) en DCM (30 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. El disolvente y la dietilamina se eliminaron a presión reducida dando el producto deseado **549**. Se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

t_R de HPLC 6,85 min

EM (ESI) 569,3 (M+1)

Ejemplo 95 - Síntesis del compuesto 550 (3*S*,5*S*)-3-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-5-(benciloxicarbonilaminometil)-1-[(*S*)-2-fenilbutil]-1,4-diazepan-2-ona



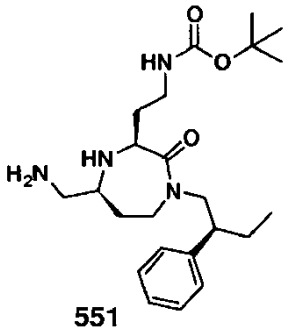
550

A una disolución de material desprotegido de Fmoc en bruto **549** en DCM (50 ml) se añadió AcOH (15 ml), seguido de $NaBH(OAc)_3$ (5,34 g, 25,2 mmoles) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 min, luego se lavó con disolución (ac) saturada de $NaHCO_3$ (80 ml x 3), salmuera (80 ml) y se secó sobre $MgSO_4$. La filtración y concentración de la fase orgánica a presión reducida dio el producto en bruto, que se purificó

por cromatografía en columna de gel de sílice usando 50-100 % de EtOAc/alcohol de petr. seguido de 20 % de MeCN/EtOAc dando el producto **550** (12,3 g, 88 % durante dos etapas).

Rf de CCF 0,19 (70 % de EtOAc/alcohol de petr.), t_R **de HPLC** 7,06 min, **EM (ESI)** 553,3 (M+1)

Ejemplo 96 - Síntesis del compuesto 551 2-{(2*S*,7*S*)-7-aminometil-3-oxo-4-[(*S*)-2-fenilbutil]-1,4-diazepan-2-il}etilcarbamato de *terc*-butilo



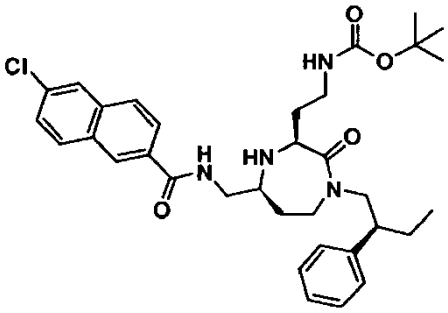
551

Una mezcla de producto protegido con Cbz **550** (12,3 g, 22,3 mmoles) y 5 % de Pd/C (2 g) en MeOH (100 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno a presión atmosférica durante una hora. La mezcla se filtró entonces a través de una almohadilla de Celite®, y el filtrado se concentró a presión reducida dando la amina en bruto **551**. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

t_R **de HPLC** 5,77 min

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

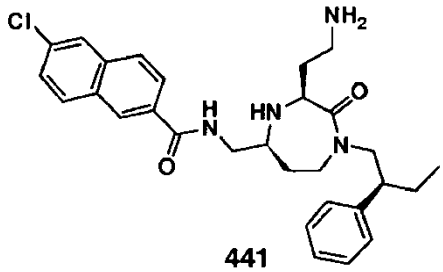
Ejemplo 97 - Síntesis del compuesto 552 2-((2S,7S)-7-((6-cloro-2-naftamido)metil)-3-oxo-4-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo



552

A una disolución de la amina libre **551** y ácido 6-cloro-2-naftoico (4,58 g, 22,3 mmoles) en DCM (125 ml) se añadió diisopropiletilamina (7,74 ml, 44,5 mmoles) y BOP (9,84 g, 22,3 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas, luego se eliminó el DCM a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc (80 ml), luego se lavó con $NaHCO_3$ saturado (ac) (100 ml x 5), salmuera (100 ml) y se secó sobre $MgSO_4$. La filtración y concentración de la fase orgánica dio el material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 80-100 % de EtOAc/alcohol de petr. como eluyente dando el producto **552** (10,7 g, 79 %). **Rf de CCF** 0,31 (80 % de EtOAc/alcohol de petr.), t_R **de HPLC** 7,66 min, **EM (ESI)** 607,2 (M+1)

Ejemplo 98 - Síntesis del compuesto 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



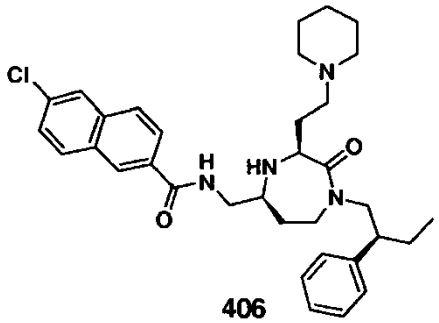
441

Al material protegido con Boc **552** (10,7 g, 17,6 mmoles) en DCM (26 ml) se añadió TFA (26 ml) en una porción, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se eliminó el DCM a presión reducida y el residuo se recogió en EtOAc (30 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (ac) (30 ml x 3), salmuera (30 ml) y se secó sobre $MgSO_4$. La filtración y concentración de la fase orgánica a presión reducida dio la amina en bruto **441**, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

t_R de HPLC 5,98 min

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

<u>Ejemplo 99</u> - Síntesis del compuesto 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



406

A una mezcla de la amina en bruto **441** en CH_3CN (800 ml) se añadió 1,5-dibromopentano (23,9 ml, 175,7 mmoles) seguido de K_2CO_3 (48,6 g, 351,4 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 44 horas, se monitorizó por HPLC para la conversión de sm (6,0 min) al producto (6,4 min), evitando tiempos de reacción prolongados que conducen a alquilación en exceso para generar un subproducto alquilado con bromopentilo (7,1 min). Durante el aislamiento debe evitarse el calentamiento/concentración excesivo de la disolución en bruto antes de la eliminación de dibromopropano exceso, para prevenir la alquilación en exceso del anillo de piperidina. El K_2CO_3 se eliminó por filtración a través de una almohadilla de Celite®, y el filtrado se lavó con alcohol de petr. (800 ml x 2). La fase de MeCN se concentró a presión reducida a 400 ml, y se lavó con alcohol de petr. (400 ml x 2). El MeCN se concentró adicionalmente a presión reducida a 200 ml, y se lavó con alcohol de petr. (200 ml x 2). La evaporación del líquido de lavado de alcohol de petr. final no mostró más 1,5-dibromopentano se extrajo, de manera que la fase de MeCN se concentró a presión reducida.

Rf de CCF funcionalizada con aminopropilo 0,05-0,47 (80 % de EtOAc/alcohol de petr.). **t_R de HPLC analítica** 6,41 min, **EM (ESI)** 575,2 (M+1).

El producto en bruto se purificó por una combinación de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice funcionalizada con aminopropilo, y/o por recristalización en acetonitrilo.

Columna ultrarrápida: A una columna empaquetada con gel de sílice funcionalizada con aminopropilo (154 g) en 20 % de acetato de etilo/alcohol de petróleo se cargó el aceite base libre en bruto (7,2 g). La columna se eluyó con 20 % de acetato de etilo/alcohol de petróleo (150 ml), seguido de 50 % de acetato de etilo/alcohol de petróleo (150 ml), 80 % de acetato de etilo/alcohol de petróleo (150 ml x 2), 100 % de acetato de etilo (150 ml) y finalmente 100 % de acetonitrilo (150 ml). Las fracciones que contenían **406** se combinaron y se evaporaron a sequedad dando un sólido cristalino blanco.

Cristalización: El sólido cristalino blanco (2,87 g) obtenido por purificación en columna se disolvió en acetonitrilo hirviendo (50 ml) a 85 ºC. Se añadió carbono activo (Darco® G-60, -100 de malla, Sigma-Aldrich) (200 mg) para eliminar la impureza del color. Se añadió otra porción de acetonitrilo (50 ml), y la mezcla resultante se calentó a ebullición durante 5 min. El carbón vegetal se separó por filtración mientras que la disolución estaba caliente, aclarándose el papel de filtro y el carbón vegetal con acetonitrilo caliente (25 ml). La disolución de acetonitrilo clara se redujo a 50 ml y se dejó reposar para enfriarse a temperatura ambiente durante 16 h. Los cristales blancos se separaron por filtración y se secaron por succión dando 2,22 g (99,0 % de pureza por análisis de HPLC). Se recuperaron 117,2 mg adicionales (93,3 % de pureza) por cristalización adicional en el filtrado.

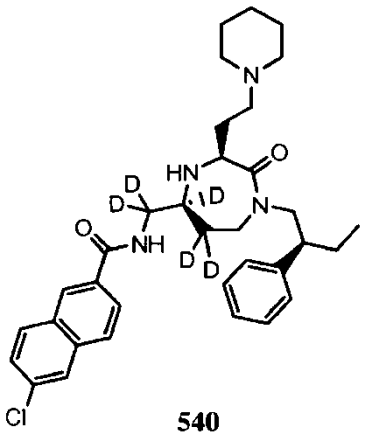
Conversión a sal de bisHCl: La base libre (2,4229 g, 42,1 mmoles) se suspendió en una mezcla 1:1 de acetonitrilo y H_2O milliQ (10 ml). Se añadió una disolución de HCl 1 M (ac.) hasta que todos los sólidos se disolvieron (aproximadamente 5 ml). Entonces se añadió una cantidad adicional de H_2O milliQ (20 ml) y la disolución resultante se congeló y se liofilizó durante la noche, produciendo un polvo blanco (2,61 g, rendimiento del 95,6 %).

t_R de HPLC 6,27 min, **EM (ESI)** 575,1 (M+1), **RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$):** δ 0,75 (t, 3 H, *J* = 7,2 Hz), 1,40 (m, 1 H), 1,56 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,76~1,90 (m, 4 H), 1,90~2,06 (m, 2 H), 2,13 (m, 1 H), 2,30 (a, 1 H), 2,57 (m, 1 H), 2,64~2,86 (m, 4 H), 2,90~3,10 (m, 2 H), 3,25 (dd, 1 H, *J* = 15,2, 10,4 Hz), 3,53 (m, 2 H), 3,70~3,85 (m, 3 H), 4,00 (m,

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

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 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

<u>Ejemplo 100</u> - Síntesis del compuesto 540 6-cloro-N-(([5,6,6-$^2H_3$](3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)[$^2H_2$]metil)-2-naftamida



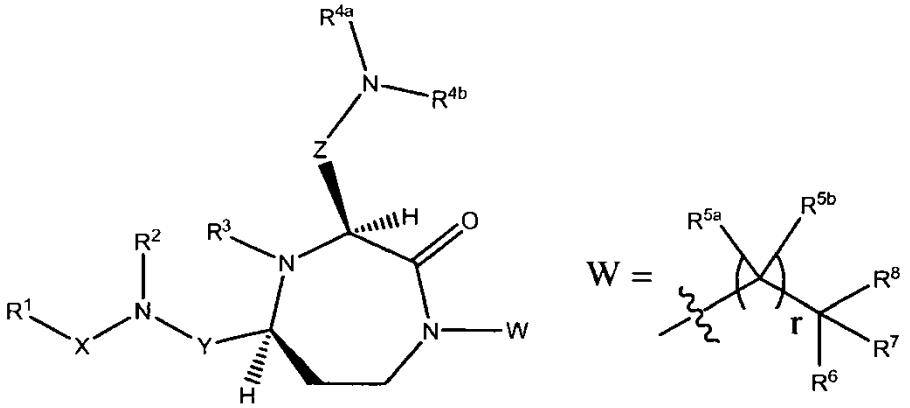
540

El compuesto **540** se sintetizó según los procedimientos en los Ejemplos 92-99, excepto que la etapa de desprotección de Fmoc / aminación reductora de los Ejemplos 94 y 95 se sustituyó con los siguientes procedimientos con el fin de introducir los átomos de deuterio.

A una disolución de 10-[(*S*)-2-fenilbutil]-2,2-dimetil-18-fenil-4,9,13,16-tetraoxo-3,17-dioxa-5,10,15-triazaoctadecan-8-ilcarbamato de (*S*)-9-fluorenilmetilo **548** (370,5 mg, 0,47 mmoles) en THF seco (7,5 ml) se añadió trietilamina seca (7,5 ml, 54 mmoles) en una porción a temperatura ambiente, seguido de D_2O (99,96 % de átomos de deuterio, 3,0 ml, 168 mmoles). Esta mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 h, usándose la mezcla de reacción en la siguiente etapa sin aislamiento. **EM (ESI)** 573,0 (M+1), t_R 6,95 min.

A la mezcla de reacción de intercambio de deuterio en bruto se añadió $NaBD_3CN$ (152 mg, 2,31 mmoles) en una porción, agitándose la reacción a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió otra porción de $NaBD_3CN$ (182,4 mg, 3,28 mmoles) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado (ac) y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío. La cromatografía ultrarrápida (60 % de EtOAc/alcohol de petr.) dio el producto (175,8 mg, 67 %). **Rf de CCF** 0,32 (70 % de EtOAc/alcohol de petr.), t_R **de HPLC analítica** 7,06 min; **EM (ESI)** m/z 558,0 (M+1), 559,0, 557,0, 560,0.

<u>Ejemplo 101</u> - Síntesis de compuestos 106-540.



Los compuestos **106-540**, con sustituyentes como se ha identificado en la Tabla 1, se prepararon como en los ejemplos previos según las vías identificadas en los Esquemas 1-5, como se resume en la Tabla 2, con propiedades experimentales resumidas en la Tabla 4.

Tabla 1: Identidad de compuestos

Compuesto	R^1X	R^2	R^3	Y	$ZN(R^{4a})(R^{4b})$	W
14	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	3,5-diclorobencilo
25	6-fluoro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$	2,2-difeniletilo
31	6-fluoro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2,2-difeniletilo
33	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
37	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2-fenilbutilo
38	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
39	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(R)-2-fenilbutilo
49	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	3,5-diclorobencilo
50	2-naftilsulfonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
54	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2-etilbutilo
60	6-bromo-2-naftoílo	Me	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
62	6-bromo-2-naftoílo	H	Me	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
63	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
64	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
65	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHCH(CH_3)_2$	2,2-difeniletilo
67	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NHMe$	2,2-difeniletilo
71	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHMe$	2,2-difeniletilo
79	acetilo	H	H	(S)-$CHCH_2$-(2-naftilo)	$(CH_2)_3NHC(=NH)\ NH_2$	2,2-difeniletilo
81	Ac-L-His	H	H	(S)-$CHCH_2$-(2-naftilo)	$(CH_2)_3NHC(=NH)\ NH_2$	2,2-difeniletilo
83	propiloxicarbonilo	H	H	(S)-$CHCH_2$-(2-naftilo)	$(CH_2)_3NHC(=NH)\ NH_2$	2,2-difeniletilo
85	acetilo	H	H	(R)-$CHCH_2$-(2-naftilo)	$(CH_2)_3NHC(=NH)\ NH_2$	2,2-difeniletilo
86	Ac-L-His	H	H	(R)-$CHCH_2$-(2-naftilo)	$(CH_2)_3NHC(=NH)\ NH_2$	2,2-difeniletilo
87	propiloxicarbonilo	H	H	(R)-$CHCH_2$-(2-naftilo)	$(CH_2)_3NHC(=NH)\ NH_2$	2,2-difeniletilo
105	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
106	4-bifenilcarbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
107	indol-2-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
108	4-bifenilcarbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
109	indol-2-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
110	2-naftilacetilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo

Compuesto	R^1X	R^2	R^3	Y	$ZN(R^{4a})(R^{4b})$	W
111	1,2,3,4-tetrahidro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
112	quinolin-3-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
113	quinoxalin-2-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
114	isoquinolin-3-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
115	benzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
116	quinaldoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
117	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_4NH_2$	1-naftilmetilo
118	2-naftilacetilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_4NH_2$	1-naftilmetilo
119	1-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_4NH_2$	1-naftilmetilo
120	indol-3-acetilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_4NH_2$	1-naftilmetilo
121	4-bifenilacetilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_4NH_2$	2-naftilmetilo
122	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_4NH_2$	2-naftilmetilo
123	2-naftilacetilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_4NH_2$	2-naftilmetilo
124	1-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_4NH_2$	2-naftilmetilo
125	1-naftilacetilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_4NH_2$	2-naftilmetilo
126	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_4NH_2$	2,2-difeniletilo
127	S-Tic	H	H	CH_2	$(CH_2)_4NH_2$	2,2-difeniletilo
128	R-Tic	H	H	CH_2	$(CH_2)_4NH_2$	2,2-difeniletilo
129	2-benzofurananoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_4NH_2$	2,2-difeniletilo
130	R-Tic	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NHMe$	2,2-difeniletilo
131	S-Tic	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
132	2-benzofuranoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
133	indane-2-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
134	R-Tic	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
135	benzotiofeno-2-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
136	2,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
137	2,5-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
138	benzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
139	ciclohexanoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
140	3-fenoxibenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
141	4-fenoxibenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
142	indol-2-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
143	3-fenilpropanoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
144	3,4-dimetilbenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
145	4-terc-butilbenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
146	2,4-dimetoxibenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo

Compuesto	R^1X	R^2	R^3	Y	$ZN(R^{4a})(R^{4b})$	W
147	ciclohexilacetilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
148	piperoniloílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
149	bencimidazol-5-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
150	benzotriazol-5-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
151	ciclopentanoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
152	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
153	trans-cinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
154	3,5-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
155	2,4-dicloro-fenilacetilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
156	1-metoxi-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
157	3,4-dicloro-fenilacetilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
158	6-metoxi-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
159	2,4-dicloro-cinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
160	adamantano-1-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
161	fenoxiacetilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
162	3-metoxi-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
163	4-bromobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
164	S-benzodioxan-2-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
165	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
166	3-(2-tienil)acriloílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
167	R-benzodioxan-2-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
168	4-hidroxicinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
169	2-metoxicinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
170	4-metilcinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
171	2-trifluorometil-cinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
172	3-fluorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
173	alfa-metilcinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
174	trans-2-fenilciclopropano-1-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
175	2,4-dicloro-fenoxiacetilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
176	3-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
177	1,3-benzotiazol-6-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
178	5-fenil-2-furoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
179	3-metoxicinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
180	6-bromo-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
181	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	fenetilo
182	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	3,4-diclorofenetilo

Compuesto	R^1X	R^2	R^3	Y	$ZN(R^{4a})(R^{4b})$	W
183	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,4-diclorofenetilo
184	benzotiofeno-5-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
185	3-metil-2-fenil-pirazol-4-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
186	4-metoxicinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
187	6-fluoro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
188	2-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
189	2-hidroxicinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
190	3-metilcinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
191	3-trifluorometil-cinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
192	3-hidroxicinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
193	2-fluorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
194	2-metilcinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
195	alfa-fluorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
196	2-naftoílo	H	H	CH_2	4-piperidinilo	2,2-difeniletilo
197	2-naftoílo	H	H	CH_2	CH_2(4-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
198	4-fluorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
199	4-trifluorometil-cinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
200	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difenilpropilo
201	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	ciclohexanometilo
202	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	1-adamantano-metilo
203	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	(S)-1,1-difenil-2-propilo
204	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	(R)-1,1-difenil-2-propilo
205	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	ciclohexilo
206	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	(R)-1,1-difenil-1-fluoro-2-propilo
207	2,6-difluorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
208	2-cloro-6-fluorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
209	4-bromocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
210	4-etoxicinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
211	6-bromonaftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
212	trans-cinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
213	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
214	1,4-dimetoxi-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
215	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3$ $NHC(=NH)N(Me)_2$	2,2-difeniletilo
216	6-hidroxi-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo

Compuesto	R^1X	R^2	R^3	Y	$ZN(R^{4a})(R^{4b})$	W
217	6-amino-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
218	4-Me-cinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
219	4-fluoro cinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
220	6-fluoro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
221	2-etilhexanoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
222	3,4-dimetilbenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
223	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
224	2-etilhexanoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-difeniletilo
225	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH$(ciclohexilo)	2,2-difeniletilo
226	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2-naftilo
227	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	(9-fluorenil)metilo
228	4-fluorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH$(ciclohexilo)	2,2-difeniletilo
229	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_4NHCH(CH_3)_2$	2,2-difeniletilo
230	2,4-difluorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
231	4-cianocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
232	3-(2-naftil)acriloílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
233	4-fluoro-fenoxiacetilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
234	5-(4-clorofenil)-2-furoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
235	4-(pirrol-1-il)-benzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
236	2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
237	5-(4-clorofenil)-isoxazol-3-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
238	5-(2-furil)-isoxazol-3-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
239	2-fenil-4-tiazolcarbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
240	4-(3,5-dimetil1H-pirazol-1-il)benzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
241	3-metil-2-fenilpirazol-4-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
242	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	ciclohexanoetilo
243	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2-norbornanoetilo
244	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-bis(4-metoxifenil)etilo
245	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_4NHCH_2Ph$	2,2-difeniletilo
246	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_4NH$(ciclopentilo)	2,2-difeniletilo
247	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_4NH$(ciclobutilo)	2,2-difeniletilo
248	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_4N(ciclobutilo)_2$	2,2-difeniletilo
249	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	bencilo

Compuesto	R^1X	R^2	R^3	Y	$ZN(R^{4a})(R^{4b})$	W
250	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2,2-bis(4-fluorofenil)etilo
251	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2-naftalenometilo
252	3-(5-metil-2-tienil)-acriloílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
253	5-fenil-pirazol-3-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
254	4-fluorocinamoílo	Me	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
255	4-fluorocinamoílo	H	Me	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
256	4-(3-metil-5-oxo-2-pirazolin-1-il)benzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
257	4-bromocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,2-difeniletilo
258	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3$(1-pirrolidinilo)	2,2-difeniletilo
259	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
260	2-naftoílo	H	H	CH_2	$CH_2CH_2NH_2$	2,2-difeniletilo
261	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3$ (1-pirrolidinilo)	2,2-difeniletil
262	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3$ (1-azetidinilo)	2,2-difeniletil
263	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	1-naftalenometil
264	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2-(2-naftil)etilo
265	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	(S)-$CH_2CH(Ph)NHCOMe$
266	trans-cinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
267	3,4-dimetilbenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
268	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
269	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	(S)-$CH_2CH(Ph)NH$-COcBu
270	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	(S)-$CH_2CH(Ph$-NHCOcHex
271	2-naftoílo	H	H	CH_2	CH_2NH_2	2,2-difeniletilo
272	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	CH_2NH_2	2,2-difeniletilo
273	4-fluorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2,2-difeniletilo
274	4-metilcinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2,2-difeniletilo
275	2-naftoílo	H	H	CH_2	CH_2(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
276	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	CH_2(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
277	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2,2-difeniletilo
278	3,4-dimetilbenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2,2-difeniletilo
279	trans-cinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2,2-difeniletilo
280	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2,2-difeniletilo
281	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
282	3,4-dimetilbenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
283	trans-cinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo

Compuesto	R^1X	R^2	R^3	Y	$ZN(R^{4a})(R^{4b})$	W
284	4-fluorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
285	4-metilcinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
286	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	3,5-dimetilbencilo
287	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	(S)-$CH_2CH(Ph)NHCOPh$
288	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	(R)-$CH_2CH(Ph)NHCOPh$
289	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	$CH_2CH(Ph)OMe$
290	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	$CH_2CH(Ph)OnPr$
291	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	$CH_2CH(Ph)OBn$
292	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	$CH_2CH(Ph)Oalilo$
293	4-metilcinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHCOCH3$	2,2-difeniletilo
294	4-metilcinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHCO$(ciclohexilo)	2,2-difeniletilo
295	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	$CH_2CH(Ph)OPh$
296	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	$CH_2CH(Ph)CO_2Et$
297	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	2-etilbutilo
298	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	3,5-dimetilciclohexil-metilo
299	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NHCO$(ciclohexilo)	2,2-difeniletilo
300	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NHCOCH_2$(ciclohexilo)	2,2-difeniletilo
301	benzoílo	H	H	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2NH_2$	2,2-difeniletilo
302	3,4-diclorobenzoílo	H	H	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2NH_2$	2,2-difeniletilo
303	2-naftoílo	H	H	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2NH_2$	2,2-difeniletilo
304	benzoílo	H	H	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
305	3,4-diclorobenzoílo	H	H	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
306	2-naftoílo	H	H	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
307	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	$CH_2CH(Ph)CONMe_2$
308	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	3,5-diclorobencilo
309	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	3,5-diclorobencilo
310	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	3-cloro-5-fluorobencilo
311	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	3,5-difluorobencilo
312	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3$ NH_2	3-cloro-5-fluorobencilo
313	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	3,5-difluorobencilo
314	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,5-diclorobencilo
315	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CHz)_3NHz$	2,6-diclorobencilo
316	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	3,5-dimetoxibencilo
317	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2-clorobencilo
318	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,3-diclorobencilo

Compuesto	R^1X	R^2	R^3	Y	$ZN(R^{4a})(R^{4b})$	W
319	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,4-diclorobencilo
320	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	3,4-diclorobencilo
321	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	3-fluoro-5-metilbencilo
322	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	3-fluoro-5-(trifluorometil)bencilo
323	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	4-clorobencilo
324	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2-fenilbutilo
325	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	1-(1-fenilciclohexil)-metilo
326	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	3,5-diclorobencilo
327	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	3,5-diclorobencilo
328	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	3,5-diclorobencilo
329	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2-etilbutilo
330	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2-etilbutilo
331	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2-etilbutilo
332	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2-etilbutilo
333	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2-etilbutilo
334	4-cloro-3-fluoro-benzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2-etilbutilo
335	4-cloro-3-metil-benzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_{22}$	2-etilbutilo
336	3-cloro-4-fluoro-benzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2-etilbutilo
337	3-cloro-4-metil-benzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2-etilbutilo
338	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	CH_2(1-piperidinilo)	2-etilbutilo
339	2-naftoílo	H	H	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2$(1-pirrolidinilo)	2,2-difeniletilo
340	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	3,5-bis(trifluorometil)-bencilo
341	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	3-clorobencilo
342	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3$(1-piperidinilo)	2-fenilbutilo
343	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	$CH_2CH(Ph)CON[-(CH_2)_5-]$
344	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	$CH_2CH(Ph)CONHPh$
345	3,4-diclorobenzoílo	H	H	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2NHCH(CH_3)_2$	2,2-difeniletilo
346	3,4-diclorobenzoílo	H	H	$(CH_2)_2$	$(CH_2)_2N(CH(CH_3)_2)_2$	2,2-difeniletilo
347	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	CH_2NH_2	3,5-diclorobencilo
348	2-naftoílo	H	H	CH_2	CH_2NH_2	3,5-diclorobencilo
349	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	CH_2NH_2	3,5-diclorobencilo
350	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	CH_2(1-piperidinilo)	3,5-diclorobencilo
351	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	CH_2(1-piperidinilo)	3,5-diclorobencilo
352	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2-fenilbutilo

Compuesto	R^1X	R^2	R^3	Y	$ZN(R^{4a})(R^{4b})$	W
353	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2-fenilbutilo
354	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	CH_2(1-pirrolidinilo)	3,5-diclorobencilo
355	2-naftoílo	H	H	CH_2	CH_2(1-pirrolidinilo)	3,5-diclorobencilo
356	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	(S)-β-metilfenetilo
357	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	(R)-β-metilfenetilo
358	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2N(CH_3)_2$	2,2-difeniletilo
359	6-fluoro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
360	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	3,5-dietinilbencilo
361	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$	2,2-difeniletilo
362	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$	2,2-difeniletilo
363	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(R)-2-fenilbutilo
364	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(R)-2-fenilbutilo
365	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
366	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2,2-difeniletilo
367	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
368	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
369	6-fluoro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2-etilbutilo
370	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2-etilbutilo
371	6-bromo-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2-etilbutilo
372	6-fluoro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2-etilbutilo
373	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2-etilbutilo
374	6-bromo-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2-etilbutilo
375	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	3,5-dimetilciclohexilo
376	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	3,5-dimetilciclohexilo
377	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	3,5-dimetilciclohexilo
378	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
379	6-fluoro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
380	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-pirrolidinilo)	2,2-difeniletilo
381	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NHCH(CH_3)_2$	2,2-difeniletilo
382	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NHCH(CH_3)2$	2,2-difeniletilo
383	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NHCH(CH_3)_2$	2,2-difeniletilo
384	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	2,6-dimetilciclohexil-metilo
385	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	(S)-2-fenilbutilo
386	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	3,5-dimetilciclohexil-metilo
387	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NHCH(CH_3)_2$	3,5-dimetilciclohexil-metilo

Compuesto	R^1X	R^2	R^3	Y	$ZN(R^{4a})(R^{4b})$	W
388	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	3-metil-2-fenilbutilo
389	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	(S)-2-fenilbutilo
390	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NH_2$	(R)-2-fenilbutilo
391	3-(4-clorofenil)-propanoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
392	3-(4-clorofenil)-propanoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2,2-difeniletilo
393	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	CH_2NHCO(2-piridilo)	2,2-difeniletilo
394	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(R)-3-metil-2-fenilbutilo
395	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-3-metil-2-fenilbutilo
396	4-isopropilcinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
397	4-isopropilcinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2,2-difeniletilo
398	2,4-dimetilcinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
399	2,4-dimetilcinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2,2-difeniletilo
400	2,4-difluorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
401	2,4-difluorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2,2-difeniletilo
402	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	CH_2NHCO(ciclohexilo)	2,2-difeniletilo
403	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(4-morfolinilo)	2,2-difeniletilo
404	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)N[-C(Me)=CHCH=C(Me)-]$	2,2-difeniletilo
405	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	CH_2CH_2(2,5-dimetil-2-pirrolidin-1-ilo)	2,2-difeniletilo
406	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
407	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-pirrolidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
408	4-clorocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NHCH(CH_3)_2$	(S)-2-fenilbutilo
409	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-pirrolidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
410	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
411	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
412	Cbz	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
413	4-bromocinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
414	5-(4-clorofenil)-isoxazol-3-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
415	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	CH_2(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
416	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	CH_2(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
417	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3$(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
418	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3$(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
419	4-clorocinamoílo	H	H	$C(Me)_2$	$(CH_2)_2NH_2$	2,2-difeniletilo
420	4-clorocinamoílo	H	H	$C(Me)_2$	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
421	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	(R)-2-(4-clorofenil)propilo

Compuesto	R^1X	R^2	R^3	Y	$ZN(R^{4a})(R^{4b})$	W
422	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2-(4-clorofenil)propilo
423	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(R)-2-(4-cloro-fenil)propilo
424	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-(4-cloro-fenil)propilo
425	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2N$(fenil)(CH_3)	(S)-2-fenilbutilo
426	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$	(S)-2-fenilbutilo
427	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(4-morfolinilo)	(S)-2-fenilbutilo
428	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH$(fenilo)	(S)-2-fenilbutilo
429	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH$(bencilo)	(S)-2-fenilbutilo
430	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NHC(CH_3)_3$	(S)-2-fenilbutilo
431	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(4-CH_3-piperazin-1-ilo)	(S)-2-fenilbutilo
432	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(R)-2-fenilpentilo
433	2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilpentilo
434	p-trifluorometil-benzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
435	p-trifluorometil-benzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2,2-difeniletilo
436	m-trifluorometil-benzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
437	m-trifluorometil-benzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2,2-difeniletilo
438	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NHCH(CH_3)_2$	3,5-diclorobencilo
439	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NHCH(CH_3)_2$	3,5-diclorobencilo
440	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NHCH(CH_3)_2$	(S)-2-fenilbutilo
441	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	(S)-2-fenilbutilo
442	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2N$(bencil)(CH_3)	(S)-2-fenilbutilo
443	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(piperazin-1-ilo)	(S)-2-fenilbutilo
444	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2N$(n-pentil)(CH_3)	(S)-2-fenilbutilo
445	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2N[(CH(CH_3)_2]_2$	(S)-2-fenilbutilo
446	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(4-CH_3-piperidin-1-ilo)	(S)-2-fenilbutilo
447	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	4-piperidinilo	(S)-2-fenilbutilo
448	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	1-isopentil-4-piperidinilo	(S)-2-fenilbutilo
449	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(3,5-Me_2-piperidin-1-ilo)	(S)-2-fenilbutilo
450	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(4-OH-piperidin-1-ilo)	(S)-2-fenilbutilo
451	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(4-CO_2H-piperidin-1-ilo)	(S)-2-fenilbutilo
452	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH[-(CH_2)_6-]$	(S)-2-fenilbutilo
453	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$[(S)-2-Me-piperidin-1-ilo]	(S)-2-fenilbutilo
454	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2N(t\text{Bu})(CH_3)$	(S)-2-fenilbutilo
455	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	1-etil-piperidin-4-ilo	(S)-2-fenilbutilo
456	3,4-diclorobencilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo

Compuesto	R^1X	R^2	R^3	Y	$ZN(R^{4a})(R^{4b})$	W
457	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NHC(=NH)NH_2$	(S)-2-fenilbutilo
458	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NHC(=NH)NHMe$	(S)-2-fenilbutilo
459	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	(R)-2-isopropilbutilo
460	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	(S)-2-isopropilbutilo
461	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-peridinilo)	(R)-2-isopropilbutilo
462	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-isopropilbutilo
463	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$CH_2C(Me_2)NH_2$	(S)-2-fenilbutilo
464	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	(S)-2-fenilbutilo
465	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NHCH(Ch_3)_2$	(S)-2-fenilbutilo
466	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	3,5-diclorobencilo
467	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	3,5-diclorobencilo
468	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$CH_2C(Me_2)$(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
469	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	(R)-2-isopropilbutilo
470	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	(S)-2-isopropilbutilo
471	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(R)-2-isopropilbutilo
472	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-isopropilbutilo
473	6-carboxi-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,2-difeniletilo
474	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NHC(=NH)NH\text{-}CH(CH_3)_2$	(S)-2-fenilbutilo
475	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2-etil-3-metil-but-3-enilo
476	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2-etil-3-metil-but-3-enilo
477	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	(2-etil-3-metil-but-3-enilo
478	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(R)-2-etil-3-metil-but-3-enilo
479	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-etil-3-metil-but-3-enilo
480	4-bifenilcarboxililo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	ciclohexanometilo
481	indol-3-acetilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	ciclohexanometilo
482	3-quinolinecarboxililo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	ciclohexanometilo
483	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(4,4-difluoro-1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
484	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(3,3-difluoro-1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
485	3,4-diclorobencilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
486	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2-ciclopropilbutilo
487	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2-ciclopropilbutilo
488	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2-ciclopropilbutilo
489	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2N[\text{-}CO(CH_2)_2CO\text{-}]$	(S)-2-fenilbutilo

Compuesto	R^1X	R^2	R^3	Y	$ZN(R^{4a})(R^{4b})$	W
490	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_3NHCONH_2$	(S)-2-fenilbutilo
491	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NHCH(Me)CF_3$	(S)-2-fenilbutilo
492	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$CH_2CH_2N[-COC(Me)_2CH_2CO-]$	(S)-2-fenilbutilo
493	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2N[-(CH_2)_6-]$	(S)-2-fenilbutilo
494	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NHCONHiPr$	(S)-2-fenilbutilo
495	4-bifenil carboxílico	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
496	2-feniltiazol-4-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
497	4-cloro-bifenil-2-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
498	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2N(Ac)iPr$	(S)-2-fenilbutilo
499	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	CH_2NHiPr	(S)-2-fenilbutilo
500	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$CH_2NC(=NH)NH_2$	(S)-2-fenilbutilo
510	2,4-diclorofenilacetilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
502	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2,4-diclorobencilo
503	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,4-diclorobencilo
504	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NHSO_2Me$	2,4-diclorobencilo
505	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NHSO_2$(4-Me-Ph)	2,4-diclorobencilo
506	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	(S)-$(CH_2)_2NHCO-CH(iPr)NH_2$	2,4-diclorobencilo
507	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2,4-diclorobencilo
508	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,4-diclorobencilo
509	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2-(3-tienil)butilo
510	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(R)-2-(3-tienil)butilo
511	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)2-(3-tienil)butilo
512	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2-etil-2-metilbutilo
513	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2-etil-2-metilbutilo
514	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(4-morfolinilo)	2,2-difeniletilo
515	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(4-morfolinilo)	(S)-2-fenilbutilo
516	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(4-morfolinilo)	3,5-diclorobencilo
517	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(4-morfolinilo)	3,5-diclorobencilo
518	(4-cloro-bencil)NHCO	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
519	3,4-diclorobencilo + MeCO	Ac	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
520	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NH_2$	2-etil-2-metilbutilo
521	3,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2-etil-2-metilbutilo
522	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	2,3,5-triclorobencilo
523	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NHSO_2iPr$	(S)-2-fenilbutilo
524	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2NHCO_2nBu$	(S)-2-fenilbutilo
525	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	1-iPr-4-piperidinilo	(S)-2-fenilbutilo

Compuesto	R^1X	R^2	R^3	Y	$ZN(R^{4a})(R^{4b})$	W
526	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(R)-2-fenilbutilo
527	5-(4-clorofenil)-isoxazol-3-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	3,5-diclorobencilo
528	2,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	3,5-diclorobencilo
529	6-metoxi-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	3,5-diclorobencilo
530	6-cloro-2-naftoílo	H	H	$^{13}CH_2$	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
531	1-metoxi-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	3,5-diclorobencilo
532	4-(trifluorometoxi)cinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	3,5-diclorobencilo
533	5-(4-clorofenil)-isoxazol-3-carbonilo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
534	2,4-diclorobenzoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
535	4,5-dicloroftaloílo	R1	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	3,5-diclorobencilo
536	3-fluoro-4-(trifluorometoxi)cinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	3,5-diclorobencilo
537	6-metoxi-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
538	1-metoxi-2-naftoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
539	3-fluoro-4-(trifluorometoxi)cinamoílo	H	H	CH_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo
540	6-cloro-2-naftoílo	H	H	CD_2	$(CH_2)_2$(1-piperidinilo)	(S)-2-fenilbutilo

Tabla 2: Síntesis de compuestos

Compuesto	Ruta a A	Esquema 1: $VN(R^2)$-Y-CO_2H	P^2NH-CH(U)-CO_2H	Conversión de A a producto	Modificación de U
14	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
25	Esquema 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[(NMe)OMe-OH	Esquema 4	reducción al aldehído, luego aminación reductora
31	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
33	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
37	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
38	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
38	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
39	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo

Compuesto	Ruta a A	Esquema 1: $VN(R^2)$-Y-CO_2H	P^2NH-CH(U)-CO_2H	Conversión de A a producto	Modificación de U
49	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
50	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
54	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
60	Esquema 1	Cbz-Sar	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
62	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desproteger P1, acilar R1, metilar el anillo, desproteger P3
63	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
63	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
64	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
65	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3, alquilación reductora
67	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3, guanilación
79	Esquema 1	Alloc-β-(2-naftil)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
81	Esquema 1	Alloc-β-(2-naftil)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
83	Esquema 1	Alloc-β-(2-naftil)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
85	Esquema 1	Alloc-β-(2-naftil)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
86	Esquema 1	Alloc-β-(2-naftil)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
87	Esquema 1	Alloc-β-(2-naftil)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
105	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-Oalilo	Esquema 5	desprotección de P3, guanidinilación, desprotección
105	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz)$_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
105	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
105	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
106	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
107	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
108	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-Oalilo	Esquema 5	desprotección de P3, guanidinilación, desprotección

Compuesto	Ruta a A	Esquema 1: $VN(R^2)$-Y-CO_2H	P^2NH-CH(U)-CO_2H	Conversión de A a producto	Modificación de U
109	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-Oalilo	Esquema 5	desprotección de P3, guanidinilación, desprotección
110	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-Oalilo	Esquema 5	desprotección de P3, guanidinilación, desprotección
111	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg$(Cbz)_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
112	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg$(Cbz)_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
113	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg$(Cbz)_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
114	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg$(Cbz)_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
115	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg$(Cbz)_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
116	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg$(Cbz)_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
117	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
118	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
119	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
120	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
121	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
122	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
123	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
124	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
125	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
126	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
127	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
128	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
129	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
130	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg$(Cbz)_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
131	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg$(Cbz)_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
132	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg$(Cbz)_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
133	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg$(Cbz)_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
134	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg$(Cbz)_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
135	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg$(Cbz)_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
136	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg$(Cbz)_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
137	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg$(Cbz)_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
138	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg$(Cbz)_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
139	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg$(Cbz)_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3

Compuesto	Ruta a A	Esquema 1: $VN(R^2)$-Y-CO_2H	P^2NH-CH(U)-CO_2H	Conversión de A a producto	Modificación de U
140	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz)$_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
141	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz)$_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
142	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz)$_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
143	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz)$_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
144	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz)$_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
145	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz)$_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
146	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz)$_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
147	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz)$_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
148	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz)$_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
149	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz)$_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
150	Esquema 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz)$_2$-Oalilo	Esquema 4	desprotección de P3
151	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
152	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
153	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
154	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
155	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
156	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
157	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
158	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
159	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
160	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
161	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
162	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
163	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
164	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
165	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
166	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
167	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
168	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
169	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
170	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
171	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
172	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3

Compuesto	Ruta a A	Esquema 1: $VN(R^2)$-Y-CO_2H	P^2NH-CH(U)-CO_2H	Conversión de A a producto	Modificación de U
173	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
174	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
175	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
176	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
177	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
178	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
179	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
180	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
181	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
182	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
183	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
184	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
185	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
186	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
187	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
188	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
189	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
190	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
191	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
192	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
193	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
194	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
195	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
196	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-α-(1-Boc-4-piperidinil)-DL-Gly-OH	Esquema 3	desprotección de P3
197	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-β-(1-Boc-4-piperidinil)-DL-Ala-OH	Esquema 3	desprotección de P3
198	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
199	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
200	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
201	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
202	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
203	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
204	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3

Compuesto	Ruta a A	Esquema 1: $VN(R^2)$-Y-CO_2H	P^2NH-CH(U)-CO_2H	Conversión de A a producto	Modificación de U
205	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
206	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
207	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
208	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
209	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
210	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
211	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
212	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
213	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
214	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
215	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(NMe)$_2$Pbf-OH	Esquema 3	desprotección de P3
216	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
217	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc)$_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
218	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
219	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
220	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
221	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
222	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
223	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
224	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, guanidinilación
225	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3, alquilación reductora
226	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
227	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
228	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, alquilación reductora
229	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Lys(i-Pr)Fmoc-OH	Esquema 3	desprotección de P3
230	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
231	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
232	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
233	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
234	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3

Compuesto	Ruta a A	Esquema 1: $VN(R^2)$-Y-CO_2H	P^2NH-CH(U)-CO_2H	Conversión de A a producto	Modificación de U
235	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
236	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
237	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
238	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
239	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
240	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
241	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
242	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
243	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
244	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
245	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3, alquilación reductora
246	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3, alquilación reductora
247	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3, alquilación reductora
248	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3, alquilación reductora
249	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
250	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
251	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
252	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
253	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
254	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
255	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desproteger P1, acilar R1, metilar el anillo, desproteger P3
256	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
257	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
258	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
259	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
259	Esquema 1	Boc-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Cbz)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, dialquilación
260	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3

Compuesto	Ruta a A	Esquema 1: $VN(R^2)$-Y-CO_2H	P^2NH-CH(U)-CO_2H	Conversión de A a producto	Modificación de U
260	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
261	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
262	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
263	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
264	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
265	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
266	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
267	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
268	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
269	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
270	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
271	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
272	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
273	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Dab(Fmoc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
273	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
274	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Dab(Fmoc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
274	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
275	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
276	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
276	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
277	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
278	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
279	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
280	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3

Compuesto	Ruta a A	Esquema 1: $VN(R^2)$-Y-CO_2H	P^2NH-CH(U)-CO_2H	Conversión de A a producto	Modificación de U
281	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
282	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
283	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
284	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
285	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
286	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
287	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
288	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
289	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
290	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
291	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
292	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
293	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego acilación
294	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego acilación
295	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
296	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
297	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
298	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
299	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego acilación
300	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego acilación
301	Esquema 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
302	Esquema 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
303	Esquema 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
304	Esquema 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego con dibromuro de alquilo

Compuesto	Ruta a A	Esquema 1: $VN(R^2)$-Y-CO_2H	P^2NH-CH(U)-CO_2H	Conversión de A a producto	Modificación de U
305	Esquema 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
306	Esquema 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego con dibromuro de alquilo
307	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de R5 y amidación, luego desprotección de P3
308	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
309	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
310	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
311	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
312	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
313	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
314	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
315	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
316	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
317	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
318	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
319	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
320	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
321	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
322	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
323	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
324	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
325	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
326	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
327	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
328	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
329	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
330	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3

Compuesto	Ruta a A	Esquema 1: $VN(R^2)$-Y-CO_2H	P^2NH-CH(U)-CO_2H	Conversión de A a producto	Modificación de U
331	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
331	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
332	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
333	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
334	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
335	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
336	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
337	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
338	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
339	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
340	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
341	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
342	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
343	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de R5 y amidación, luego desprotección de P3
344	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Esquema 3	desprotección de R5 y amidación, luego desprotección de P3
345	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, alquilación
346	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, dialquilación
347	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
348	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
349	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
350	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo

Compuesto	Ruta a A	Esquema 1: $VN(R^2)$-Y-CO_2H	P^2NH-CH(U)-CO_2H	Conversión de A a producto	Modificación de U
350	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
351	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
352	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
353	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
354	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
355	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
356	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
357	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
358	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 3	conversión de P3 al aldehído, luego aminación reductora
359	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
360	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
361	Esquema 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	conversión de P3 al aldehído, luego aminación reductora
362	Esquema 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	conversión de P3 al aldehído, luego aminación reductora
363	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
364	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
365	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
366	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
367	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
368	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo

Compuesto	Ruta a A	Esquema 1: $VN(R^2)$-Y-CO_2H	P^2NH-CH(U)-CO_2H	Conversión de A a producto	Modificación de U
369	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
370	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
371	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
372	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
373	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
374	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
375	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
376	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
377	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
378	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
379	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
380	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
381	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, alquilación
382	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, alquilación
383	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, alquilación
384	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
385	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
386	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
387	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, alquilación
388	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
389	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
390	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3

Compuesto	Ruta a A	Esquema 1: $VN(R^2)$-Y-CO_2H	P^2NH-CH(U)-CO_2H	Conversión de A a producto	Modificación de U
391	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
392	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
393	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, acilación
394	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
395	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
396	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
397	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
398	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
399	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
400	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
401	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
402	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, acilación
403	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
404	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, condensación
405	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, condensación, reducción
406	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
407	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
408	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
409	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo

Compuesto	Ruta a A	Esquema 1: $VN(R^2)$-Y-CO_2H	P^2NH-CH(U)-CO_2H	Conversión de A a producto	Modificación de U
410	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
411	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
412	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
413	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
414	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
415	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
416	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
417	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
418	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
419	Esquema 1	Boc-Aib	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
420	Esquema 1	Boc-Aib	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
421	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
422	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
423	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
424	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
425	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	conversión de P3 al aldehído, luego aminación reductora
426	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	conversión de P3 al aldehído, luego aminación reductora

Compuesto	Ruta a A	Esquema 1: $VN(R^2)$-Y-CO_2H	P^2NH-CH(U)-CO_2H	Conversión de A a producto	Modificación de U
427	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	conversión de P3 al aldehído, luego aminación reductora
428	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	conversión de P3 al aldehído, luego aminación reductora
429	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	conversión de P3 al aldehído, luego aminación reductora
430	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	conversión de P3 al aldehído, luego aminación reductora
431	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	conversión de P3 al aldehído, luego aminación reductora
432	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
433	Esquema 1	2-naftoico-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
434	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
435	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	ninguna
436	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
437	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	ninguna
438	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, alquilación reductora
439	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, alquilación reductora
440	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, alquilación reductora
441	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
442	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	conversión de P3 al aldehído, luego aminación reductora
443	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	conversión de P3 al aldehído, luego aminación reductora
444	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	conversión de P3 al aldehído, luego aminación reductora

Compuesto	Ruta a A	Esquema 1: $VN(R^2)$-Y-CO_2H	P^2NH-CH(U)-CO_2H	Conversión de A a producto	Modificación de U
445	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	conversión de P3 al aldehído, luego aminación reductora
446	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	conversión de P3 al aldehído, luego aminación reductora
447	Esquema1	Cbz-Gly-OH	N-Fmoc-1(1-Boc-piperidin-4il)-D,L-Gly-OH	Esquema 4	desprotección de P3
448	Esquema1	Cbz-Gly-OH	N-Fmoc-1(1-Boc-piperidin-4il)-D,L-Gly-OH	Esquema 4	desprotección de P3, alquilación reductora
449	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	conversión de P3 al aldehído, luego aminación reductora
450	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	conversión de P3 al aldehído, luego aminación reductora
451	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	conversión de P3 al aldehído, luego aminación reductora
452	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	conversión de P3 al aldehído, luego aminación reductora
453	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	conversión de P3 al aldehído, luego aminación reductora
454	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Esquema 4	conversión de P3 al aldehído, luego aminación reductora
455	Esquema 1	Cbz-Gly	N-Fmoc-1-(1-Boc-piperidin-4-il)-D,L-Gly-OH	Esquema 4	desprotección de P3, alquilación reductora
456	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, alquilación
457	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, alquilación
458	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, alquilación
459	Esquema 1	Boc-Gly-OH	Cbz-DL-γ-nitro-Leu-OH	Esquema 4	reducción de P3 a amina
460	Esquema 1	Boc-Gly-OH	Cbz-DL-γ-nitro-Leu-OH	Esquema 4	reducción de P3 a amina
461	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
462	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3

Compuesto	Ruta a A	Esquema 1: $VN(R^2)$-Y-CO_2H	P^2NH-CH(U)-CO_2H	Conversión de A a producto	Modificación de U
463	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, dialquilación con dibromuro de alquilo
464	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
465	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego alquilación reductora
466	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
467	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación
468	Esquema 1	Boc-Gly-OH	Cbz-DL-γ-nitro-Leu-OH	Esquema 4	reducción de P3 a amina entonces dialquilación con dibromuro de alquilo
469	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
470	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
471	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, dialquilación con dibromuro de alquilo
472	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, dialquilación con dibromuro de alquilo
473	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, alquilación
474	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, alquilación
475	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
476	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, dialquilación con dibromuro de alquilo
477	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
478	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, dialquilación con dibromuro de alquilo
479	Esquema 1	Cbz-Gly	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, dialquilación con dibromuro de alquilo
480	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Arg$(Cbz)_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
481	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Arg$(Cbz)_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
482	Esquema 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Arg$(Cbz)_2$-OH	Esquema 4	desprotección de P3
483	Esquema 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]	Esquema 4	conversión de P3 al aldehído, luego aminación reductora

Compuesto	Ruta a A	Esquema 1: $VN(R^2)$-Y-CO_2H	P^2NH-CH(U)-CO_2H	Conversión de A a producto	Modificación de U
484	Esquema 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]	Esquema 4	conversión de P3 al aldehído, luego aminación reductora
485	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5; alquilación reductora para R1X	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
486	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
487	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
488	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
489	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	Esquema 4	desprotección de P3, diacilación con anhídrido
490	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-citrulin-OH	Esquema 4	ninguna
491	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	Esquema 4	desprotección de P3, alquilación reductora
492	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	Esquema 4	desprotección de P3, diacilación con anhídrido
493	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
494	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	Esquema 4	desprotección de P3, entonces acilación con isocianato
495	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
496	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
497	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
498	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego alquilación reductora, luego acetilación
499	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego alquilación reductora
500	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego guanilación

Compuesto	Ruta a A	Esquema 1: $VN(R^2)$-Y-CO_2H	P^2NH-CH(U)-CO_2H	Conversión de A a producto	Modificación de U
510	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, guanidinilación, desprotección
502	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
503	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
504	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego sulfonilación
505	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego sulfonilación
506	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, acilación, desprotección
507	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
508	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
509	Esquema 1	*N*-(6-Cl-2-naftoico)-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3
510	Esquema 1	*N*-(6-Cl-2-naftoico)-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
511	Esquema 1	*N*-(6-Cl-2-naftoico)-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 3	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
512	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
513	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
514	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
515	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
516	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
517	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
518	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5, uso isocianato para R1X	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo

Compuesto	Ruta a A	Esquema 1: $VN(R^2)$-Y-CO_2H	P^2NH-CH(U)-CO_2H	Conversión de A a producto	Modificación de U
519	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5; alquilación reductora, luego acetilación para R1X y R2	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
520	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3
521	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
522	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
523	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego sulfonilación
524	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego acilación con cloroformiato
525	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-DL-2-(1-Boc-4-piperidil)-Gly-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego alquilación reductora con cetona
526	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
527	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
528	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
529	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
530	Esquema 1	Cbz-[^{15}N,1,2-$^{13}C_2$]Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego alquilación reductora, luego acetilación
531	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
532	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
533	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo

Compuesto	Ruta a A	Esquema 1: $VN(R^2)$-Y-CO_2H	P^2NH-CH(U)-CO_2H	Conversión de A a producto	Modificación de U
534	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
535	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
536	Esquema 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
537	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
538	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
539	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 5	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
540	Esquema 1 con intercambio de D_2O durante la desprotección de Fmoc y reducción de $NaBD_3CN$	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego alquilación reductora, luego acetilación
541	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-D-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
542	Esquema 2	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
543	Esquema 2	Cbz-Gly-OH	Fmoc-D-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
544	Esquema 2	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
545	Esquema 2	Cbz-Gly-OH	Fmoc-D-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo
546	Esquema 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-D-Dab(Boc)-OH	Esquema 4	desprotección de P3, luego dialquilación con dibromuro de alquilo

Ejemplo 102 - Ensayo de unión de radioligandos a MC5R humano

Las evaluaciones de la unión de compuesto a MC5R humano (hMC5R) por desplazamiento de un péptido del ligando de receptor de NDP-MSH marcado con ^{125}I se realizaron esencialmente como se describe en las hojas de

datos producidas por Perkin Elmer para acompañar sus membranas de hMC5R congeladas (número de catálogo de Perkin Elmer RBXMC5M400UA).

[^{125}I] NDP-MSH: radiomarcado en casa y purificado por HPLC:

Se añadió Na^{125}I (0,5 mCi, 17,4 Ci/mg) a 50 µl de fosfato de sodio (50 mM, pH 7,4) en un tubo Eppendorf previamente recubierto con IODOGEN. Después de la incubación durante 10 min, el tampón fosfato que contenía el yodo se añadió a NDP-MSH (10 ul a 1 mg/ml) en un tubo Eppendorf separado. Éste se incubó durante otros 10 min. El NDP-MSH yodado se purificó por HPLC sobre una columna Zorbax SB 300 usando disolvente A: 0,05 % de TFA y disolvente B: 90 % de acetonitrilo, 0,045 % de TFA con un gradiente lineal, 0-67 % de B durante 60 min. ^{125}I-NDP-MSH se eluyó 52 min después del material de partida marcado (48 min) y se contó y se guardó en el congelador. Se usó en el plazo de 48 h, ya que la desintegración radiactiva y la descomposición del ligando produjeron unión específica enormemente reducida después de 72 h.

Reactivos:

Tampón de incubación: HEPES-KOH 25 mM (pH 7,0), $CaCl_2$ 1,5 mM, $MgSO_4$ 1 mM, NaCl 0,1 M, 1,10-fenantrolina 1 mM y 1 comprimido de inhibidor de proteasas Complete™/100 ml (Roche, número de catálogo 1873580)

Membranas de hMC5 congeladas de Perkin Elmer: número de catálogo RBXMC5M400UA, 0,4 ml/vial; 400 microensayos/vial, 0,78 mg/ml de concentración de proteína

Viales de membranas congeladas se descongelaron rápidamente inmediatamente antes de uso, se diluyeron con tampón de unión y se removieron con vórtex. Las membranas resuspendidas se mantuvieron sobre hielo hasta que se añadieron a los pocillos de la placa.

Protocolo de unión para 400 microensayos por vial:

Los ensayos se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos. Las membranas (0,78 µg, 40 µl de una dilución 1:40 en tampón de incubación) se añadieron a [^{125}I]-NDP-MSH (0,84 nM; 2200 Ci/mmoles) y los compuestos de prueba en un volumen total de 140 µl. Ésta se incubó durante 1 h a 37 ºC. La unión no específica se determinó con NDP-MSH 3 mM. Las placas se filtraron usando un recolector de células Tomtec con filtros de GF/A (Wallac) (previamente puestos en remojo en 0,6 % de polietilenimina) y se lavaron tres veces con 1,0 ml de tampón de lavado frío en hielo (el tampón de incubación anterior sin 1,10-fenantrolina y comprimido de inhibidor de proteasas Complete™). Los filtros se secaron en un horno a 37 ºC, se colocaron en una bolsa de muestras y se añadieron 5 ml de Betaplatescint (Wallac). Los filtros preparados se contaron en casetes en un Microbeta Trilux (Wallac) durante 1 min. Unión no específica justamente por debajo del 5 %. El análisis de datos se realizó usando GraphPad Prism 4, empleando la unión por competición con un modelo de un único sitio y un coeficiente de Hill fijo. Se usó la siguiente ecuación: Y = Pie + (Cima-Pie)/1/10^(X-logCE_{50}) en la que X = log(concentración) e Y = unión para ajustar los datos.

Ejemplo 103 - Identificación de diaestereómero preferido para unirse a MC5R

Los cuatro diaestereómeros de un conjunto de sustituyentes se probaron para la unión en el ensayo de hMC5R como en los Ejemplos 102, como se enumera en la Tabla 3.

Tabla 3: Actividad de cuatro diaestereómeros

Compuesto	**estereoquímica**	CI_{50} de MC5R humano (nM)
102	(3R,5S)	3500
103	(3R,5R)	500
104	(3S,5R)	1500
105	(3S,5S)	56

Como puede apreciarse, el isómero 3S, 5S es casi diez veces más activo que el siguiente isómero más activo y significativamente más activo que los otros dos posibles isómeros. Este nivel inesperadamente alto de actividad diferencial, y de ahí la especificidad del diaestereoisómero (S,S), era inesperado y no es predecible de un conocimiento del hMC5R o sus ligandos previamente conocidos.

<u>Ejemplo 104</u> - Actividad de compuestos seleccionados: unión de hMC5R

Compuestos representativos de la presente invención se probaron para la unión en el ensayo de hMC5R como en el Ejemplo 102, con los resultados enumerados en la Tabla 4. Los compuestos se probaron como su trifluoroacetato o sales de clorhidrato, o como sus bases libres.

Table 4: Propiedades de compuestos

x = <10μM; xx = < 1μM, xxx = < 100 nM, xxxx = < 10 nM			
Compuesto	**EM (M+1)**	**t_R (min)**	**CI_{50} de radioligandos a 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
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

x = <10μM; xx = < 1μM, xxx = < 100 nM, xxxx = < 10 nM			
Compuesto	**EM (M+1)**	**t_R (min)**	**CI_{50} de radioligandos a MC5R**
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
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

x = <10μM; xx = < 1μM, xxx = < 100 nM, xxxx = < 10 nM			
Compuesto	**EM (M+1)**	**t_R (min)**	**CI_{50} de radioligandos a MC5R**
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
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

x = <10μM; xx = < 1μM, xxx = < 100 nM, xxxx = < 10 nM			
Compuesto	**EM (M+1)**	**t_R (min)**	**CI_{50} de radioligandos a MC5R**
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
211	615,3	6,20	xxx
212	511,3	5,63	xx

x = <10μM; xx = < 1μM, xxx = < 100 nM, xxxx = < 10 nM			
Compuesto	**EM (M+1)**	**t_R (min)**	**CI_{50} de radioligandos a MC5R**
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

x = <10μM; xx = < 1μM, xxx = < 100 nM, xxxx = < 10 nM			
Compuesto	**EM (M+1)**	**t_R (min)**	**CI_{50} de radioligandos a MC5R**
246	603,2	6,14	xxx
247	589,4	6,04	xxx
248	543,3	6,30	xxx
249	487,2	5,13	x
250	613,5	6,06	xxx
251	537,4	5,66	x
252	531,6	5,65	xx
253	551,5	5,47	xx
254	543,5	5,77	x
255	543,5	5,66	xx
256	581,5	5,10	xx
257	591,4	5,94	xxx
258	599,4	5,99	xxx
259	613,5	6,08	xxx
260	521,4	5,85	xx
261	589,3	5,81	xxx
262	575,5	5,79	xxx
263	537,2	5,61	x
264	551,4	5,70	x
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

x = <10μM; xx = < 1μM, xxx = < 100 nM, xxxx = < 10 nM			
Compuesto	**EM (M+1)**	**t_R (min)**	**CI_{50} de radioligandos a MC5R**
279	497,6	5,58	xx
280	531,4	5,89	xxx
281	607,3	6,29	xxxx
282	567,3	5,99	xxx
283	565,4	5,93	xxx
284	583,5	6,02	xxxx
285	579,6	6,18	xxx
286	515,3	5,58	xx
287	620,5	5,44	xx
288	620,5	5,38	x
289	531,5	5,22	xx
290	559,5	5,74	xx
291	607,4	6,06	xx
292	557,4	5,61	xx
293	567,3	6,52	xx
294	635,5	7,34	xx
295	593,5	6,02	xxx
296	573,4	5,47	xx
297	481,4	5,47	xx
298	521,5	6,10	xxx
299	641,4	7,38	xx
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

x = <10μM; xx = < 1μM, xxx = < 100 nM, xxxx = < 10 nM			
Compuesto	**EM (M+1)**	**t_R (min)**	**CI_{50} de radioligandos a MC5R**
312	498,4	5,49	xx
313	481,5	5,27	x
314	514,3	5,52	x
315	514,2	5,42	x
316	505,4	5,27	x
317	480,3	5,33	x
318	514,4	5,65	x
319	514,4	5,62	xx
320	514,3	5,63	x
321	477,3	5,35	x
322	531,5	5,65	x
323	480,4	5,38	x
324	487,2	5,55	xx
325	527,3	5,96	xx
326	587,2	6,33	xxx
327	567,3	6,12	xxx
328	577,2	6,31	xxxx
329	443,2	5,43	xx
330	435,3	5,46	xx
331	503,1	5,58	xx
332	511,4	5,73	xxx
333	493,7	5,71	xxx
334	427,3	5,04	x
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

x = <10μM; xx = < 1μM, xxx = < 100 nM, xxxx = < 10 nM			
Compuesto	**EM (M+1)**	**t_R (min)**	**CI_{50} de radioligandos a MC5R**
345	595,4	6,12	xx
346	637,2	6,30	x
347	505,1	6,46	xx
348	485,2	6,26	xx
349	491,2	5,69	xx
350	573,1	6,07	xx
351	565,2	6,88	xxx
352	491,2	5,69	xx
353	483,4	5,77	xxx
354	559,1	6,12	xx
355	539,2	5,84	xx
356	473,3	5,29	xx
357	473,2	5,21	x
358	549,4	6,03	xx
359	621,4	6,13	xxx
360	493,3	5,32	xx
361	587,2	6,17	xxx
362	577,4	6,04	xxx
363	559,3	6,01	xxx
364	551,3	5,99	xxx
365	551,4	6,04	xxxx
366	555,3	6,19	xxx
367	575,4	6,11	xxx
368	589,3	6,06	xxx
369	443,6	5,36	xx
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

x = <10μM; xx = < 1μM, xxx = < 100 nM, xxxx = < 10 nM			
Compuesto	**EM (M+1)**	**t_R (min)**	**CI_{50} de radioligandos a MC5R**
378	623,2	6,41	xxxx
379	607,4	6,17	xxxx
380	585,4	6,12	xxx
381	573,2	6,12	xxx
382	563,4	5,95	xx
383	581,3	6,12	xx
384	479,1	5,68	x
385	487,4	5,45	xx
386	551,5	6,42	xxx
387	525,3	6,31	xx
388	487,3	5,69	x
389	473,4	5,51	xx
390	487,4	5,40	x
391	601,3	6,08	xxx
392	533,3	5,82	x
393	622,3	6,90	x
394	555,4	6,00	xx
395	555,4	6,10	xxx
396	607,5	6,60	xxx
397	539,4	6,32	xx
398	593,5	6,26	xxx
399	525,3	6,03	xx
400	601,3	6,09	xxx
401	533,2	5,81	xx
402	627,4	7,20	x
403	601,3	6,10	xxx
404	609,4	7,64	xx
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

x = <10μM; xx = < 1μM, xxx = < 100 nM, xxxx = < 10 nM			
Compuesto	**EM (M+1)**	**t_R (min)**	**CI_{50} de radioligandos a MC5R**
411	545,1	6,01	xxx
412	569,3	5,92	xx
413	645,3	6,28	xxxx
414	640,2	6,7	xxx
415	561,4	6,88	xxx
416	545,1	6,68	xx
417	589,4	6,24	xxx
418	573,1	5,95	xxx
419	559,1	5,90	xx
420	627,4	6,56	xx
421	493,2	5,68	x
422	493,2	5,71	x
423	561,4	5,93	x
424	561,4	6,09	xx
425	581,3	6,93	xx
426	547,3	6,00	xxx
427	561,2	5,92	xxx
428	567,2	6,94	xx
429	581,2	6,45	xxx
430	547,2	6,12	xxx
431	574,3	5,67	xxx
432	555,3	6,15	xxx
433	555,3	6,25	xxx
434	607,2	6,20	xxx
435	539,2	5,90	x
436	607,3	6,11	xx
437	539,1	5,94	x
438	577,1	6,37	xxxx
439	561,1	6,17	xxx
440	549,2	6,28	xxxx
441	507,2	6,00	xxx
442	595,2	6,50	xxxx
443	560,3	5,64	xxx

x = <10μM; xx = < 1μM, xxx = < 100 nM, xxxx = < 10 nM			
Compuesto	**EM (M+1)**	**t_R (min)**	**CI_{50} de radioligandos a MC5R**
444	575,2	6,62	xxx
445	575,2	6,27	xxxx
446	573,2	6,28	xxxx
447	547,2	5,96	xxx
448	617,2	6,52	xxx
449	587,4	6,55	xxx
450	575,2	5,82	xxx
451	603,4	5,98	xxx
452	573,1	6,32	xxx
453	573,1	6,18	xxxx
454	561,2	6,21	xxx
455	575,2	6,06	xxx
456	593,4	6,01	xxx
457	549,2	5,87	xxx
458	563,3	6,05	xxx
459	457,2	5,64	x
460	457,2	5,78	x
461	525,2	6,05	xxx
462	525,3	6,13	xxx
463	535,2	6,33	xx
464	491,3	5,63	xx
465	533,2	5,94	xxx
466	533,1	6,44	xxx
467	603,3	6,44	xxx
468	603,2	7,15	xxx
469	473,1	5,99	xx
470	473,2	6,09	xx
471	541,2	6,34	xxx
472	541,1	6,43	xxx
473	633,4	5,66	xx
474	591,1	6,36	xxxx
475	455,2	5,16	x
476	523,3	6,09	xx

x = <10μM; xx = < 1μM, xxx = < 100 nM, xxxx = < 10 nM			
Compuesto	**EM (M+1)**	**t_R (min)**	**CI_{50} de radioligandos a MC5R**
477	471,1	5,53	xxxx
478	539,3	6,11	xxx
479	539,2	6,19	xxxx
480	519,3	5,72	xx
481	496,3	4,91	xxx
482	494,4	4,65	xx
483	595,3	6,30	xxx
484	595,3	6,39	xx
485	545,2	5,91	xxx
486	523,0	5,88	xx
487	471,1	5,79	xx
488	539,3	6,14	xxx
489	573,1	6,50	x
490	564,5	6,60	xx
491	587,2	6,61	xx
492	601,3	7,03	x
493	589,3	6,59	xxx
494	592,3	7,08	xx
495	567,3	6,34	xxx
496	574,2	6,14	xxx
497	601,3	6,69	xxx
498	591,3	7,24	xx
499.	535,3	6,94	xxx
500	535,3	6,37	xxx
510	573,1	6,13	xx
502	519,2	5,98	xx
503	587,1	6,34	xx
504	597,1	6,61	x
505	673,0	7,50	x
506	618,4	-	x
507	533,1	6,20	xxx
508	603,1	6,57	xxx
509	513,3	6,00	xxx

x = <10μM; xx = < 1μM, xxx = < 100 nM, xxxx = < 10 nM			
Compuesto	**EM (M+1)**	**t_R (min)**	**CI_{50} de radioligandos a MC5R**
510	581,2	6,22	xxx
511	581,0	6,33	xxxx
512	473,3	6,03	xx
513	541,1	6,36	xxx
514	625,4	6,57	xxx
515	577,2	6,30	xxx
516	603,1	6,45	xxx
517	589,1	6,23	xxx
518	554,3	6,02	xx
519	587,1	6,50	x
520	457,0	5,73	x
521	525,2	6,20	xxx
522	637,0	6,75	xxx
523	613,3	7,03	xxx
524	607,2	-	xx
525	589,5	6,19	xxx
526	574,8	6,27	xxxx
527	618,9	6,74	xxx
528	587,7	6,19	xxxx
529	596,9	6,20	xxx
530	578,0	6,38	xxxx
531	597,0	6,42	xxx
532	626,9	6,70	xxxx
533	591,9	6,61	xxxx
534	559,0	6,03	xxxx
535	612,8	7,04	xx
536	644,9	6,79	xxx
537	570,9	6,04	xxx
538	570,8	6,21	xxx
539	618,8	6,61	xxxx
540	579,9	6,39	xxxx

Ejemplo 105 - Ensayo de unión de radioligandos a MC5R usando receptores de MC5 de otras especies

Los ensayos de unión de radioligandos y de AMPc también se realizaron usando membranas y células que

expresaban MC5R clonado de otras especies (se obtuvieron membranas de MC5R de ratón de Euroscreen; receptores de MC5 caninos, de mono rhesus, de mono cino y cobaya se clonaron y se expresaron de bibliotecas de ADNc y se transfectaron transitoriamente como se ha descrito en los Ejemplos 107 y 109. Las membranas plasmáticas de las células se probaron en el ensayo de radioligando como en el Ejemplo 102.

Ejemplo 106 - Actividad de compuestos seleccionados: otras especies de MC5R

Se probaron compuestos representativos de la presente invención para unirse a MC5R de otras especies, como se describe en el Ejemplo 105, los resultados se enumeran en la Tabla 5.

Tabla 5: Unión de compuestos seleccionados a MC5R de diferentes especies

Compuesto	CI_{50} de MC5R humano (membrana) (nM)	CI_{50} de MC5R humano (células completas) (nM)	CI_{50} de MC5R de ratón (membrana) (nM)	CI_{50} de MC5R canino (células completas) (nM)	CI_{50} de MC5R de mono rhesus (membranas) (nM)	CI_{50} de MC5R de mono rhesus (células completas) (nM)
105	57	219	4000	6400	6027	3000
64	30	127	-	13000	7307	>5000

Estos resultados muestran la selectividad de los compuestos de la invención por MC5R humano en comparación con MC5R en otras especies. Aunque hay actividad en otras especies, es significativamente reducida en comparación con MC5R humano, que no se esperaría dada la alta homología del receptor entre especies.

Ejemplo 107 - Ensayo de unión de radioligandos a MC1R, MC3R y MC4R humanos

Se llevaron a cabo ensayos de unión de radioligandos usando membranas de hMC1R, hMC3R y hMC4R comerciales o preparadas en casa y [^{125}I] NDP-MSH, según el procedimiento de hMC5R en el Ejemplo 102.

Se prepararon membranas plasmáticas en casa a partir de células de mamífero transfectadas (preparadas como en el Ejemplo 109, usando ADN de plásmido que contiene el gen MC1R, MC3R o MC4R humano u otro gen de interés en un vector de plásmido con un origen de replicación de mamífero):

Se lavaron células adherentes con solución salina tamponada de Hanks (HBSS) caliente. Se añadió 1 ml de HBSS fría a cada matraz y las células se rasparon con una varilla de vidrio con punta de caucho. Las células raspadas se añadieron a un tubo de 50 ml sobre hielo. Entonces, las placas se aclararon dos veces con 5 ml de HBSS frío y ésta también se añadió al tubo. Las células se centrifugaron a 1000 x g durante 5 min en una centrífuga de mesa y el sobrenadante se decantó. El sedimento de células restante se resuspendió en sacarosa 0,25 M. La suspensión de células se centrifugó de nuevo como previamente y el sedimento se resuspendió en 5 ml de sacarosa 0,25 M que contenía inhibidores de proteasas. Las células se homogeneizaron por un pulso de 10 segundos con un dispensador Ika, seguido de 30 segundos sobre hielo. La homogeneización e incubación en hielo se repitieron tres veces. La mezcla se centrifugó entonces a 1260 x g durante 5 min. El sobrenadante se decantó en otro tubo de centrífuga, al que se añadió un tampón que contenía Tris 50 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 12,5 mM, EGTA 5 mM e inhibidores de proteasa para enrasar a 30 ml. Éste se centrifugó a 30.000 x g durante 90 min a 4 ºC. El sedimento resultante se resuspendió en 1 ml del tampón anterior que también contenía 10 % de glicerol. Las membranas se separaron en alícuotas en crioviales que se congelaron criogénicamente en un baño de hielo seco/etanol antes de guardarse a -80 ºC hasta que se requirieron para su uso.

Ejemplo 108 - Selectividad de subtipos de receptores de melanocortina de compuestos seleccionados: unión de hMCR

Se probaron compuestos representativos de la presente invención para unión en los ensayos de hMC1R, hMC3R, hMC4R y hMC5R, como en los Ejemplos 103 y 108, como se enumera en la Tabla 6.

Tabla 6: Selectividad de unión de hMCR de compuestos seleccionados

Compuesto	CI_{50} de MC5R humano (nM)	CI_{50} de MC1R humano (nM)	CI_{50} de MC3R humano (nM)	CI_{50} de MC4R humano (nM)
105	57	6660	1750	3280
64	31	9220	2240	3490
33	9	2850	1500	6060
331	150	20000	1830	20000

Estos resultados demuestran la selectividad de los compuestos de la invención por MC5R humano en comparación con otros subtipos de receptores de la familia de receptores de melanocortina humanos.

Ejemplo 109 - Inhibición o estimulación de la señal de AMPc en células que expresan MC5R humano

Transfección transitoria de líneas celulares de mamífero:

La línea celular de mamífero, células renales embrionarias humanas (HEK 293), se mantuvieron en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) con 5 % de suero bovino fetal (BSA), L-glutamina, alta glucosa y antibióticos/antimicóticos. El día antes de la transfección, las células se sometieron a pases usando tripsina/EDTA y se sembraron en matraces de 75 cm^2 de manera que fueran aproximadamente el 90 % de confluentes al día siguiente. Al día siguiente, el medio de células se sustituyó con DMEM fresco que contenía antibióticos/antimicóticos. Se diluyeron aproximadamente 100 µl del lípido de transfección TurboFectin 8.0 (Origene Technologies, MD, EE.UU.) en 1,0 ml de suero y OptiMEM sin antibiótico/antimicótico en un tubo de 15 ml estéril y se incubaron durante 5 min a temperatura ambiente. Tras la incubación, aproximadamente 10-20 µg de ADN de plásmido que expresa el gen de interés (por ejemplo: pCMV6-XL4: receptor de melanocortina 5 de *Homo sapiens* (Origene Technologies, MD, EE.UU.)) se diluyeron en la mezcla de transfección y se incubaron durante otros 30 min a temperatura ambiente. La disolución de ADN/lípido se añadió entonces gota a gota al medio cubriendo las células mientras se balanceaba suavemente el matraz. 24 h después de la transfección, las células se sometieron a pases y se sembraron directamente en dos matraces de 75 cm^2 y se dejaron recubrir. 48 h después de la transfección, las células se recogieron para su uso en ensayos con disolución de disociación de células.

Ensayo de estimulación de adenosín monofosfato cíclico [AMPc]:

Células HEK 293 que expresan transitoriamente el MC5R humano se suspendieron en tampón de estimulación (solución salina tamponada de Hanks (HBSS), 0,1 % de BSA, inhibidores de proteasa y 3-isobutil-1-metilxantina 0,5 mM) a 4 x 10^6 células/ml. 5 µl de células, más los compuestos/péptidos que se describen a continuación, se añadieron a pocillos de una placa de 384 pocillos tan pronto como fue posible después de la resuspensión.

Para detectar la actividad antagonista, compuestos de prueba a concentraciones variables se diluyeron en tampón de estimulación cuatro veces concentrado y se añadieron 2,5 µl a pocillos que contenían células. Se añadieron 2,5 µl de una concentración de cuatro veces requerida de NDP-MSH o alfa-MSH a todos los pocillos que contenían compuestos. Los pocillos de control negativo contuvieron NDP-MSH dos veces concentrada o alfa-MSH sola sin compuesto.

Para detectar la actividad agonista, los compuestos de prueba a concentraciones variables se diluyeron en tampón de estimulación dos veces concentrado y se añadieron 5 µl a pocillos que contenían células. Los pocillos de control positivo contuvieron NDP-MSH o alfa-MSH sola (sin compuesto) dos veces concentrada.

Pocillos de control (de AMPc) del nivel basal contuvieron tampón de estimulación solo (sin agonista o compuestos). Concentraciones conocidas de AMPc (patrones) en tampón de estimulación se incluyeron en la placa, pero no se añadieron células a estos pocillos. La placa se incubó entonces durante 30 min a 37 ºC con agitación suave. Después de la incubación se añadieron 10 µl de tampón de lisis (10 % de Tween 20, HEPES 1 M, 0,1 % de BSA, inhibidores de proteasa, ddH_2O) a todos los pocillos que iban a medirse. La detección de AMPc se logró entonces usando el kit de AMPc Alphascreen (Perkin Elmer, EE.UU.), descrito brevemente del siguiente modo. Una dilución de 10 µl de perlas aceptoras/ml de tampón de lisis se preparó en condiciones de baja luz. Se añadieron 5 µl de perlas aceptoras diluidas a cada pocillo que iba a medirse, luego la placa se incubó durante 30 min a temperatura ambiente, en la oscuridad, con agitación suave. En condiciones de luz baja, perlas donantes se diluyeron a 10 µl/ml de tampón de lisis, al que se añadieron 0,75 µl de AMPc biotinilado/ml de tampón de lisis. Esta mezcla se dejó incubar durante 30 min a temperatura ambiente (en la oscuridad) antes de continuar con el ensayo. Tras la incubación, 5 µl/ml de mezcla de AMPc biotinilado/perla donante se añadieron por pocillo en condiciones de baja luz y la placa se incubó en la oscuridad, a temperatura ambiente, durante otra h. Las placas se leyeron en un lector de placas Envision (Perkin Elmer) después de 1 h y ~16 h de incubación. La concentración de AMPc en las células se determinó por el uso de una 'curva patrón' generada a partir de la salida de concentraciones de AMPc conocidas como se describe a continuación.

Cada placa de ensayo contuvo una “curva patrón” de concentraciones conocidas de AMPc, en diluciones de 10 veces. Esto es una parte esencial del ensayo, ya que hay una alta variabilidad entre placas. Las placas se leyeron en un lector de placas de múltiples marcas Envision dotado de tecnología Alphascreen y los datos sin procesar se importaron al software GraphPad Prism 4 (GraphPad, EE.UU.) para análisis. Se ajustó una curva a las concentraciones conocidas usando regresión no lineal, específicamente usando una ecuación de dosis-respuesta sigmoide ($Y = Pie + (Pie + (Cima-Pie)/1 + 10^{logCE50-X})$ en la que la ecuación muestra la respuesta en función del logaritmo de concentración. X es el logaritmo de concentración de péptido/compuesto e Y es la respuesta. En esta ecuación también se consideran la meseta del pie, la meseta de la cima de la curva y la CE_{50} (concentración eficaz, 50 %)

Ejemplo 110 - Actividad de compuestos seleccionados: hMC5R

Se probaron compuestos representativos de la presente invención para el agonismo o antagonismo de hMC5R, como en el Ejemplo 109, los resultados se enumeran en la Tabla 7.

Tabla 7: Agonismo y antagonismo de hMC5 por compuestos seleccionados

Compuesto	CE_{50} de MC5R humano (AMPc, agonismo) (nM)	CI_{50} de MC5R humano (AMPc, antagonismo de alfa-MSH 10^{-6} M) (nM)
105	>10000	400
64	>10000	70
33	>10000	190
331	>10000	94

Referencias

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 substes 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 a-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 MC5-R-deficient micee: 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 18:113 "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" (Resumen 431, Sociedad de Dermatología de Investigación, mayo de 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 5a-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” (Resumen 754, Sociedad de Dermatología de Investigación, mayo de 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. En: Freedberg IM, Eisen AZ, 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 fractional 17-ketosteroid excretion in males with acne”

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

Ringholm, A.; Fredriksson, R.; Poliakova, N.; 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” (Resumen 408, Sociedad de Dermatología de Investigación, mayo de 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. Immunologyy Cell Biol. 2001, 79, 358-367 “In vitro induction of CD25+CD4+ regulatory T cells by the neuropeptide alpha-melanocyte stimulating hormone (α-MSH)”

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

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

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

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

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

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

Wikberg, J.; Chhajlani, V. US6448032B1 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?”

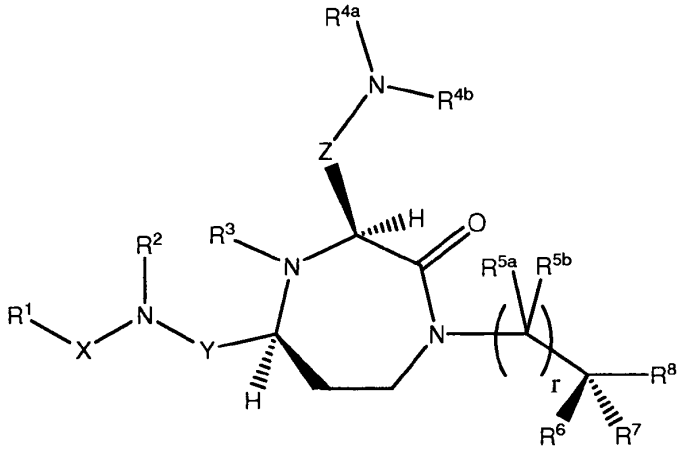
Zhang, L.; Anthonavage, M.; Huang, Q.; Li, W.-H.; Eisinger, M. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2003, 994,154-161 “Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis”

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”

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que:

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

X está seleccionado del grupo que consiste en -C(=O)-, -OC(=O)-, -NHC(=O)-, $-(CR^{11}R^{12})_s$ y $-S(=O)_2-$;

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

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido;

R^{4a} está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, $C(=O)R^{15}$, $C(=O)NR^{15}R^{16}$, $C(=O)OR^{15}$, SO_2R^{15}, C(=O)H, $-C(=NR^{15})-NR^{16}R^{17}$ y OR^{15},

R^{4b} está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, $C(=O)R^{15}$, $C(=O)NR^{15}R^{16}$, $C(=O)OR^{15}$, o

R^{4a} y R^{4b}, cuando se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un resto heterocíclico opcionalmente sustituido, o

uno de R^{4a} y R^{4b}, cuando se toma conjuntamente con cualquiera de R^{13} o R^{14} y los átomos a los que están unidos, forma un resto heterocíclico opcionalmente sustituido;

cada R^{5a} y R^{5b} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_1-C_{12}, hidroxialquilo C_1-C_{12} y haloalquilo C_1-C_{12}, o

uno o más de R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman conjuntamente con uno o más de R^6, R^7 y R^8 y los átomos a los que están unidos, forman un resto seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido;

R^6, R^7 y R^8 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, hidroxi,

alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquenilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carboxi opcionalmente sustituido, alquiloxi C_1-C_{12} y tio opcionalmente sustituido, o

(a) cuando se toman conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, dos o más de R^6, R^7 y R^8 forman un resto seleccionado del grupo que consiste en alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, o

(b) uno o más de R^6, R^7 y R^8, cuando se toman conjuntamente con uno o más de R^{5a} y R^{5b} y los átomos a los que están unidos, forman un resto seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido;

cada R^9 y R^{10} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido;

cada R^{11} y R^{12} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido;

R^{13} y R^{14} están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, 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} y haloalquiloxi C_1-C_{12}, o

cuando se toman conjuntamente con el carbono al que están unidos, R^{13} y R^{14} forman un cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, o un grupo heterocicloalquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, o

uno de R^{13} y R^{14}, cuando se toma conjuntamente con uno de R^{4a} y R^{4b} y los átomos a los que están unidos, forman un resto heterocíclico opcionalmente sustituido;

cada R^{15}, R^{16} y R^{17} está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, o

dos cualesquiera de R^{15}, R^{16} y R^{17}, cuando se toman conjuntamente con los átomos a los que están unidos, forman un grupo cíclico opcionalmente sustituido;

n es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;

q es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

r es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;

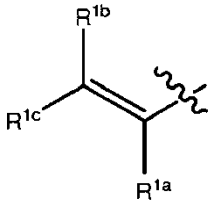
s es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 está seleccionado del grupo que consiste en

(a) arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido en el que el arilo C_6-C_{18} es fenilo, bifenilo o naftilo;

(b) heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido en el que el heteroarilo C_1-C_{18} es 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, bencimidazol-5-ilo, benzotriazol-5-ilo, furan-2-ilo, benzo[d]tiazol-6-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo; tiofen-2-ilo; y (c) alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido; de fórmula:



en la que R^{1a} está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno y alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido;

R^{1b} y R^{1c} están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido,

heteroarilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno H o alquilo C_1-C_6;

R^{4a} está seleccionado del grupo que consiste en H, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH)N(CH_3)_2$, C(=NH)NHisopropilo, $C(=O)CH_3$, C(=O)ciclohexilo, 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, ciclohexilo, bencilo y fenilo, o un derivado halogenado de los mismos;

R^{4b} está seleccionado del grupo que consiste en 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, ciclohexilo, bencilo y fenilo, o un derivado halogenado de los mismos; o

(a) R^{4a} y R^{4b}, cuando se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, azepan-1-ilo, morfolin-4-ilo y piperazin-1-ilo; o

(b) uno de R^{4a} y R^{4b} cuando se toma conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que está unido y uno de R^{13} y R^{14} y el átomo de carbono al que está unido forman un grupo heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, pirrolidinilo, azetidinilo, azepanilo, morfolinilo y piperazinilo;

R^6 y R^8 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido; y R^7 es H; o

(a) dos o más de R^6, R^7 y R^8, cuando se toman conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, forman un resto seleccionado del grupo que consiste en alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido; o

(b) uno o más de R^6, R^7 y R^8, cuando se toman conjuntamente con uno o más de R^{5a} y R^{5b} y los átomos a los que están unidos, forman un resto seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6; R^7 es H; R^6 es 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 opcionalmente sustituido o heteroarilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido; R^8 es 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 opcionalmente sustituido o heteroarilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, y R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que cada sustituyente opcional está seleccionado independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, OH, OCH_3, CF_3, OCF_3, NO_2, NH_2 y CN; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

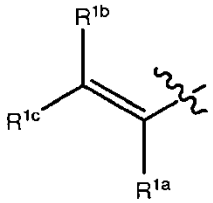
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X es -C(=O)-; Y es CH_2; Z es $-(CH_2)_q-$; R^{5a} es H; R^{5b} es H; r es 1; q es 1, 2, 3 ó 4; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^{4a} está seleccionado del grupo que consiste en H, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH)N(CH_3)_2$, C(=NH)NHisopropilo, $C(=O)CH_3$, C(=O)ciclohexilo, 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, ciclohexilo, bencilo y fenilo, o un derivado halogenado de los mismos; y R^{4b} está seleccionado del grupo que consiste en 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, ciclohexilo, bencilo y fenilo, o un derivado halogenado de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^{4a} y R^{4b}, cuando se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, seleccionado del grupo que consiste en piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, azepan-1-ilo, morfolin-4-ilo y piperazin-1-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^1 es un arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido y naftilo opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^1 es alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido de fórmula:



R^{1a} está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno y alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido;

R^{1b} y R^{1c} están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que R^{1a} es H; R^{1b} es H; y R^{1c} es arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que R^{1c} es fenilo opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que q es 1 ó 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R^6 y R^8 son cada uno independientemente H, metilo, etilo o fenilo; y R^7 es H; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

• N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-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-diclorobencil)-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-butil-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)etilcarbamato 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)etilcarbamato 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-indol-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-indol-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-tetrahidronaftaleno-2-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)quinolin-3-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)quinoxalin-2-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)isoquinolin-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)quinolin-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-tetrahidroisoquinolin-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-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida
- N-(((3S,5S)-3-(4-aminobutil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzofurano-2-carboxamida
- (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-(3-metilguanidino)propil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida
- (S)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida

- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzofurano-2-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxamida
- (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-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-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 2,5-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)benzamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)ciclohexanocarboxamida
- 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-indol-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-terc-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-ciclohexil-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]dioxol-5-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-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]triazol-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)-adamantano-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-dihidrobenzo[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-dihidrobenzo[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-fenilciclopropanocarboxamida
- 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]tiazol-6-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-fenilfurano-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-pirazol-4-carboxamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(3-guanidinopropil)-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-fenilacrilamida
- 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-ilmetil)-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-(ciclohexilmetil)-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-ciclohexil-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-etilhexanamida
- 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-etilhexanamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclohexilamino)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-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclohexilamino)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)furano-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-fenilpirrolidin-3-carboxamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-(4-clorofenil)isoxazol-3-carboxamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-(furan-2-il) isoxazol-3-carboxamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-feniltiazol-4-carboxamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(2-ciclohexiletil)-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-(bencilamino)propil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclopentilamino)propil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-(ciclobutilamino)propil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-(diciclobutilamino)propil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-bencil-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-ilmetil)-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-(5-metiltiofen-2-il)acrilamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-fenil-1H-pirazol-5-carboxamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-fluorofenil)-N-metilacrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-4-metil-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)-4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)benzamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-bromofenil)acrilamida
- (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-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-ilmetil)-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-(ciclohexanocarboxamido)-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-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il) metil)-3-p-tolilacrilamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piperidin-1-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(piperidin-1-ilmetil)-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)-3,4-diclorobenzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dimetilbenzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)cinamamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-dimetilbenzamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)cinamamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-fluorofenil)acrilamida
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-p-tolilacrilamida
- N-(((3S,5S)-1-(3,5-dimetilbencil)-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-(benciloxi)-2-feniletil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2-(aliloxi)-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-dimetilciclohexil)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-ciclohexilacetamido)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-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(3,5-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3-cloro-5-fluorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3,5-difluorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,5-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,6-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3,5-dimetoxibencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2-clorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,3-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(2,4-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3,4-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3-fluoro-5-metilbencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(4-clorobencil)-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-diclorobencil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-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-diclorobencil)-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-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)etil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3-clorobencil)-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-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- N-(((3S,5S)-3-(aminometil)-1-(3,5-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(aminometil)-1-(3,5-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-2-oxo-3-(piperidin-1-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-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-diclorobencil)-2-oxo-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-2-oxo-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilpropil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-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-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-fluoro-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-(3,5-dietinilbencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-(dietilamino)etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-(dietilamino)etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((R)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il) metil)benzamida
- (E)-3-(4-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-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il) metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida

- N-(((3S,5S)-3-(2-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-dimetilciclohexil)metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-((3,5-dimetilciclohexil)metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-((3,5-dimetilciclohexil)metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(4-clorofenil)acrilamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-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-difeniletil)-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-difeniletil)-3-(2-(isopropilamino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(2-(isopropilamino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-3-(2-(isopropilamino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-1-((2,6-dimetilciclohexil)metil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-((3,5-dimetilciclohexil)metil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-((3,5-dimetilciclohexil)metil)-3-(2-(isopropilamino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(3-metil-2-fenilbutil)-2-oxo-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)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-3-(3-aminopropil)-2-oxo-1-((R)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 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
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-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-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- (E)-3-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)etil)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)acrilamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- (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
- (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-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamato de bencilo
- (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
- 5-(4-clorofenil)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)isoxazol-3-carboxamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(piperidin-1-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-difeniletil)-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-difeniletil)-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-(bencilamino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-(terc-butilamino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- 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-difeniletil)-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-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-4-(trifluorometil)benzamida
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-difeniletil)-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-difeniletil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3-(trifluorometil)benzamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-3-(2-(isopropilamino)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-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-(bencil(metil)amino)etil)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- 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)piperidin-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-(terc-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-diclorobencilamino)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-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-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-difeniletil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metilcarbamoil)-2-naftoico
- 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-(ciclohexilmetil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)bifenil-4-carboxamida
- N-(((3S,5S)-1-(ciclohexilmetil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-(1H-indol-3-il)acetamida, y
- N-(((3S,5S)-1-(ciclohexilmetil)-3-(3-guanidinopropil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)quinolin-3-carboxamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 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-diclorobencilamino)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-feniltiazol-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-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,4-diclorobencil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,4-diclorobencil)-3-(2-(metilsulfonamido)etil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(2,4-diclorobencil)-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-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-3,4-diclorobenzamida
- N-(((3S,5S)-3-(2-aminoetil)-1-(2,4-diclorobencil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-cloro-2-naftamida
- 6-cloro-N-(((3S,5S)-1-(2,4-diclorobencil)-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-difeniletil)-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-diclorobencil)-3-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)-2-naftamida
- 3,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-3-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(3,4-diclorobencil)-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)acetamida
- 1-(4-clorobencil)-3-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)urea
- 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-triclorobencil)-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-diclorobencil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)isoxazol-3-carboxamida
- 2,4-dicloro-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)benzamida
- N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)-6-metoxi-2-naftamida
- 6-cloro-N-(([5-^{13}C,4-^{15}N](3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)[^{13}C]metil)-2-naftamida
- N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-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-diclorobencil)-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)isoxazol-3-carboxamida
- 2,4-dicloro-N-(((3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il) metil)benzamida
- 5,6-dicloro-2-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-2-oxo-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)metil)isoindolin-1,3-diona
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-diclorobencil)-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, y
- 6-cloro-N-(([5,6,6-$^2H_3$](3S,5S)-2-oxo-1-((S)-2-fenilbutil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,4-diazepan-5-il)[$^2H_2$]metil)-2-naftamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. Una composición farmacéutica según la reivindicación 16, que contiene un segundo agente terapéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en retinoides, antibióticos y terapias hormonales.

18. Una composición farmacéutica según la reivindicación 17, en la que el segundo agente terapéuticamente activo está seleccionado del grupo que consiste en isotretinoína, adapaleno, tazaroteno, clindamicina, eritromicina, minociclina, tetraciclina, peróxido de benzoílo, drospirenona, norgestimato - etinilestradiol y acetato de ciproterona.