DEGRADADORES DE STAT Y USOS DE LOS MISMOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 62/830,095, presentada el 5 de abril, 2019, Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 62/833,331, presentada el 12 de abril, 2019, Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 62/855,259, presentada el 31 de mayo, 2019, Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 62/860,512, presentada el 12 de junio, 2019, Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 62/875,362, presentada el 17 de julio, 2019, Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 62/877,051, presentada el 22 de julio, 2019, Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 62/887,872, presentada el 16 de agosto, 2019, Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 62/926,127, presentada el 25 de octubre, 2019, Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 62/932,957, presentada el 8 de noviembre, 2019, Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 62/944,810, presentada el 6 de diciembre, 2019, Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 62/947,310, presentada el 12 de diciembre 2019, Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 62/949,053, presentada el 17 de diciembre 2019, y Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 62/967,921, presentada el 30 de enero, 2020, el contenido de cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

[0002] La presente invención se refiere a compuestos y métodos útiles para la modulación de uno o más transductores de señal y activadores de transcripción (“STAT”) mediante ubiquitinación y/o degradación por compuestos de acuerdo con la presente invención. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden compuestos de la presente invención y métodos para utilizar dichas composiciones en el tratamiento de diversos trastornos.

>

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0003] La Ruta de Ubiquitina-Proteasoma (UPP) es una ruta crítica que regula las proteínas reguladoras clave y degrada las proteínas mal plegadas o anormales. La UPP es fundamental para múltiples procesos celulares y, si es defectuosa o desequilibrada, conduce a la patogenia de

una variedad de enfermedades. La unión covalente de ubiquitina a sustratos proteicos específicos se logra a través de la acción de las ligasas de ubiquitina E3.

[0004] Existen más de 600 ligasas de ubiquitina E3 que facilitan la ubiquitinación de diferentes proteínas in vivo, que se pueden dividir en cuatro familias: E3 de dominio HECT, E3 de U-box, E3 de RING monomérico y E3 de múltiples subunidades. Véase, en general, Li et al. (PLOS One, 2008, 3, 1487) titulada "Genome-wide and functional annotation of human E3 ubiquitin ligases identifies MULAN, a mitochondrial E3 that regulates the organelle's dynamics and signaling"; Berndsen et al. (Nat. Struct. Mol. Biol., 2014, 21, 301-307) titulada "New insights into ubiquitin E3 ligase mechanism"; Deshaies et al. (Ann. Rev. Biochem., 2009, 78, 399-434) titulada "RING domain E3 ubiquitin ligases."; Spratt et al. (Biochem. 2014, 458, 421-437) titulada "RBR E3 ubiquitin ligases: new structures, new insights, new questions."; y Wang et al. (Nat. Rev. Cancer., 2014, 14, 233-347) titulada "Roles of F-box proteins in cancer."

[0005] La UPP desempeña una función clave en la degradación de proteínas reguladoras y de vida corta importantes en una variedad de procesos celulares básicos, que incluyen regulación del ciclo celular, modulación de los receptores de superficie celular y los canales iónicos y presentación de antígenos. La ruta se ha implicado en varias formas de neoplasias malignas, en la patogénesis de varias enfermedades genéticas (que incluyen fibrosis quística, síndrome de Angelman y síndrome de Liddle), en la vigilancia inmunitaria/patogénesis viral y en la patología de la atrofia muscular. Muchas enfermedades están asociadas con una UPP anormal y afectan negativamente el ciclo y división celular, la respuesta celular al estrés y a los moduladores extracelulares, la morfogénesis de las redes neuronales, la modulación de los receptores de la superficie celular, los canales iónicos, la ruta secretora, la reparación del ADN y la biogénesis de los orgánulos.

[0006] Las aberraciones en el proceso se han implicado recientemente en la patogénesis de varias enfermedades, tanto heredadas como adquiridas. Estas enfermedades se dividen en dos grupos principales: (a) aquellas que resultan de la pérdida de función con la estabilización resultante de ciertas proteínas, y (b) aquellas que resultan de la ganancia de función, es decir, degradación anormal o acelerada de la proteína objetivo.

[0007] La UPP se utiliza para inducir la degradación selectiva de proteínas, que incluye el uso de proteínas de fusión para ubiquitinar artificialmente proteínas objetivo y sondas sintéticas de moléculas pequeñas para inducir la degradación dependiente del proteasoma. Los compuestos

bifuncionales compuestos por un ligando de unión a proteína objetivo y un ligando de ligasa de ubiquitina E3, indujeron la degradación mediada por proteasoma de proteínas seleccionadas a través de su reclutamiento a ligasa de ubiquitina E3 y ubiquitinación posterior. Estas moléculas similares a fármacos ofrecen la posibilidad de un control temporal sobre la expresión de proteínas. Dichos compuestos son capaces de inducir la inactivación de una proteína de interés tras la adición a las células o la administración a un animal o humano, y podrían ser útiles como reactivos bioquímicos y conducir a un nuevo paradigma para el tratamiento de enfermedades al eliminar proteínas patógenas u oncogénicas (Crews C, Chemistry & Biology, 2010, 17(6):551-555; Schnnekloth JS Jr., Chembiochem, 2005, 6(l):40-46).

[0008] Subsiste la necesidad continua en la técnica de tratamientos efectivos para enfermedades, especialmente hiperplasia y cáncer, tal como el cáncer de mama. Sin embargo, los efectos no específicos y la incapacidad para dirigirse y modular ciertas clases de proteínas en conjunto, tales como los factores de transcripción, siguen siendo obstáculos para el desarrollo de agentes anticancerígenos eficaces. Como tales, los agentes terapéuticos de molécula pequeña que aprovechan la degradación de proteínas mediada por ligasa E3 para dirigirse a proteínas asociadas al cáncer, tales como los transductores de señales y los activadores de transcripción ("STAT"), son prometedores como agentes terapéuticos. De acuerdo con lo anterior, sigue subsistiendo la necesidad de encontrar compuestos que sean degradadores de STAT útiles como agentes terapéuticos.

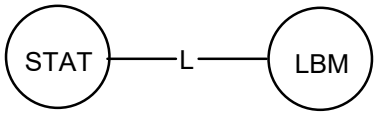
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0009] La presente solicitud se refiere a nuevos compuestos bifuncionales, que funcionan para reclutar proteínas de STAT a la ubiquitina ligasa E3 para su degradación, y métodos de preparación y usos de los mismos. En particular, la presente divulgación proporciona compuestos bifuncionales, que encuentran utilidad como moduladores de la ubiquitinación dirigida de proteínas de STAT, que luego son degradadas y/o inhibidas de otro modo por los compuestos bifuncionales como se describe en el presente documento. También se proporcionan compuestos monovalentes, que encuentran utilidad como inductores de ubiquitinación dirigida de proteínas de STAT, que luego son degradadas y/o inhibidas de otro modo por los compuestos monovalentes como se describe en el presente documento. Una ventaja de los compuestos proporcionados en el presente documento es que es posible un amplio rango de actividades

farmacológicas, de acuerdo con la degradación/inhibición de las proteínas de STAT. Además, la descripción proporciona métodos para utilizar una cantidad eficaz de los compuestos descritos en el presente documento para el tratamiento o mejora de una condición de enfermedad, tal como cáncer, por ejemplo, cáncer de mama.

[0010] La presente solicitud se refiere adicionalmente a la degradación dirigida de proteínas de STAT a través del uso de moléculas bifuncionales, que incluyen moléculas bifuncionales que ligan una fracción de unión de cereblon a un ligando que se une a proteínas de STAT.

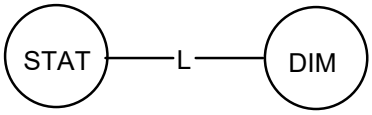
[0011] Ahora se ha encontrado que los compuestos de esta invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son efectivos como degradadores de proteínas STAT. Dichos compuestos tienen la fórmula general **I**:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define y describe en el presente documento.

[0012] También ahora se ha encontrado que los compuestos de esta invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son efectivos como degradadores de proteínas STAT. Dichos compuestos tienen la fórmula general **II**:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define y describe en el presente documento.

[0013] Los compuestos de la presente invención, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para tratar una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones, asociados con la regulación de las rutas de señalización que implican a las proteínas de STAT. Dichas enfermedades, trastornos o afecciones incluyen las descritas en el presente documento.

[0014] Los compuestos proporcionados por esta invención también son útiles para el estudio de proteínas de STAT en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de las vías de

transducción de señales intracelulares que ocurren en los tejidos corporales; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de STAT o degradadores de STAT u otros reguladores del ciclo celular, metástasis, angiogénesis y evasión de células inmunes, *in vitro* o *in vivo*.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0015] La FIG. 1 muestra el IC_{50} de unión (μM) de **I-1** tanto para STAT3 como para ligasa E3.

[0016] La FIG. 2 incluye imágenes de los resultados de un ensayo AlphaLISA (A) y lisatos A549 (B) de **I-1** que indican la formación del complejo ternario eficiente y la ubiquitinación de STAT3.

[0017] La FIG. 3 incluye imágenes gráficas que muestran los resultados de un ensayo de células vivas STAT3-HiBiT endógeno en A549 (A) con señal HiBiT (% de control) (eje y) sobre la concentración **I-103** (nM) (eje x) a 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 y 48 horas y un ensayo MSD de los niveles de STAT3 en las estirpes celulares hemo MOLM-16 y SU-DHL-1 a las 24 horas (B) con proteína de STAT3 (% de control) (eje Y) sobre la concentración **I-103** (nM) (eje x).

[0018] La FIG. 4 incluye imágenes de diagramas de dispersión proteómicos de etiqueta de masa en tándem profundo (TMT) en MOLM-16 (AML) y SU-DHL-1 (ALCL) a las 8 horas que muestran el Log10 del valor p (eje y) y el log2 del fold change a 30 nM e100 nM de **I-103** en DMSO (eje x).

[0019] La FIG. 5. Incluye imágenes gráficas y tablas que muestran los resultados de RT-qPCR en células SU-DHL-1 a las 24 horas (A) con niveles de ARNm (% de control) sobre la concentración **I-103** (nM) (eje x) para genes STAT3, SOCS3 y PDL-1 y viabilidad celular CellTiterGlo (CTG) a los 4 días (B) con inhibición del crecimiento (% de control) sobre la concentración **I-103** (nM) (eje x) para estirpes celulares MOLM-16 y SU-DHL-1. También se muestran los resultados de la degradación de MSD DC_{50} (nM) en estirpes celulares MOLM-16 y SU-DHL-1 a las 24 horas.

[0020] La FIG. 6 incluye imágenes gráficas de los resultados del xenoinjerto de tumores MOLM-16 y SU-DHL-1 utilizando **I-103** para la degradación de STAT3 y pSTAST3 (A), eficacia en ratones NOD/SCID (B) con una mediana de volumen tumoral (mm^3) durante días (después de aleatorización) para el vehículo, dosificación 25 mg/kg IP CADA DÍA y 50 y 100 mg/kg SC DOS VECES POR SEMANA, degradación STAT3 y pSTAT3 (C) con STAT3 y

pSTAT3 (relativo STAT3/Actina) (eje y izquierdo) y concentración en plasma (μM) (eje y derecho) para el vehículo, 25 mpk CADA DÍA x2 (24 horas después de dosis) y 50 mpk CADA DÍA x 1 (48 horas después de la dosis), eficacia en ratones NOD/SCID (D) con mediana de volumen tumoral (mm^3) durante días (después de aleatorización) para el vehículo, dosificación de 25 mg/kg IP (2 días activado/5 días desactivado), 50 mg/kg IP CADA SEMANA, 50 mg/kg IP CADA DOS DÍAS y 50 mg/kg IP (2 día activado/5 días desactivado) y cambios de peso corporal observados en ratones NOC/SCID (E) para el vehículo, dosificación de 50 mg/kg IP CADA SEMANA, 50 mg/kg IP CADA DOS DÍAS y 50 mg/kg IP (2 días en/5 día libre).

[0021] La FIG. 7 representa la disminución de STAT3 observada a las 24 horas del tratamiento con **I-103** (A), la inhibición de proliferación dependiente del tiempo con **I-103** (B), el aumento de la Caspasa 3 activada a las 48 horas que conduce a la muerte celular con tratamiento de **I -103** (C) y aumento de células subG1 observado con el tratamiento de **I-103** tratamiento (D).

[0022] La FIG. 8 representa que una disminución de STAT3 en un 90 % utilizando **I-103** es necesaria para inducir la apoptosis de SU-DHL-1 e inhibir el crecimiento celular.

[0023] La FIG. 9 representa una curva de respuesta a dosis que muestra **I-111** que degrada STAT3 mutante (STAT D661Y) en estirpes celulares HDLM-2.

[0024] La FIG. 10 representa los resultados del estudio de lavado con **I-103** a las 24 horas (A) y 48 horas (B).

[0025] La FIG. 11 representa los resultados de degradación de la reducción de STAT3 en mutantes de STAT3 utilizando **I-83** (3 μM, 24 h) en células HEK293 sobreexpresadas ectópicamente que muestran niveles de Flag-STAT3 (% de DMSO) (eje y) para WT, mutantes D661Y (SH2), D661V (SH2), Y640F (SH2) y K392R (DBD) (eje x).

[0026] La FIG. 12 representa una curva de respuesta a dosis que muestra **I-83** que degrada el STAT3 mutante (STAT D661Y) que en estirpes celulares HDLM-2.

[0027] La FIG. 13 incluye imágenes de diagramas de dispersión proteómica de etiquetas de masa en tándem profundo (TMT) en SU-DHL-1 (ALCL) a las 8 horas que muestran el Log10 del valor p (eje y) y el log2 de fold change a 150 nM, 350 nM y 3,5 μM de **I-174** en DMSO (eje x).

[0028] La FIG. 14 representa curvas de respuesta a dosis y los resultados de DC_{50} que muestran la degradación mediada por **I-174** e **I-94** en múltiples estirpes celulares ALK + ALCL.

[0029] La FIG. 15 representa las curvas de respuesta de dosis y los resultados de IC_{50} que muestra la represión de **I-174** y **I-94** de la expresión génica mediada por STAT3 en SOCS3 y PD-L1 en células SU-DHL-1.

[0030] La FIG. 16 representa curvas de respuesta a dosis que muestran la inhibición del crecimiento mediada por **I-174** e **I-94** en múltiples estirpes celulares ALK + ALCL.

[0031] La FIG. 17 representa que una disminución de STAT3 en un 90 % utilizando **I-174** e **I-94** que es necesario para inducir apoptosis de SU-DHL-1 e inhibir el crecimiento celular.

[0032] La FIG. 18 muestra los resultados del estudio de lavado con **I-174** que muestra una fuerte inhibición del crecimiento y una posible muerte celular después de 4 días (24 horas de lavado) e inhibición completa del crecimiento y muerte celular después de 4 días (48 horas de lavado) en células SU-DHL-1.

[0033] La FIG. 19 representa xenoinjertos de ratón ALK + ALCL SU-DHL-1 y los resultados de K_D utilizando **I-174** para la degradación de STAT3 con una mediana del volumen tumoral (mm^3) durante días (después de aleatorización) para el vehículo, dosificación de 2,5, 5, 10 y 25 mg/kg (mpk).

[0034] La FIG. 20 incluye los resultados del xenoinjerto ALK + ALCL SUP-M2 utilizando **I-174** para la degradación de STAT3 con la mediana del volumen tumoral (mm^3) durante días (después de aleatorización) para el vehículo, dosificación 3 mg/kg IV 2 d activado/5 d desactivado, 10 mg/kg IV 2 d activado /5 d desactivado, 30 mg/kg IV 2 d activado/5 d desactivado y 30 mg/kg IC CADA SEMANA (gráfico superior) y peso corporal (g) durante el día (después de aleatorización) para animales FD 10 mg/kg 2 d activado/5 d desactivado y 30 mg/kg 2 d activado/5 d desactivado (gráfico inferior).

[0035] La FIG. 21 representa curvas de respuesta a dosis en un ensayo de células vivas STAT3-HiBiT en células A549 utilizando **I-174** e **I-94** con proteína de STAT3 (% de control) (eje y) sobre la concentración de compuesto (nM) (eje x) a 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 y 48 horas.

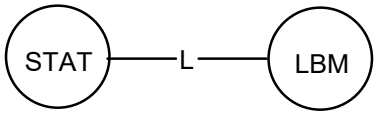
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE DETERMINADAS REALIZACIONES

1. Descripción general de ciertas realizaciones de la invención:

[0036] Los compuestos de la presente invención y las composiciones de los mismos son útiles como degradadores y/o inhibidores de una o más proteínas de STAT. En algunas

realizaciones, un compuesto proporcionado degrada y/o inhibe uno o más de STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B o STAT6.

[0037] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**:



I

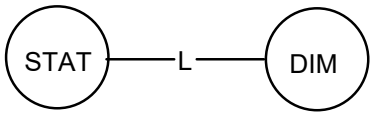
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

STAT es una fracción de unión de STAT capaz de unirse a uno o más de STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, o STAT6;

L es una fracción bivalente que conecta STAT a LBM; y

LBM es una fracción de unión a ligasa.

[0038] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II**:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

STAT es una fracción de unión de STAT capaz de unirse a uno o más de STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, o STAT6;

L es una fracción bivalente que conecta STAT a DIM; y

DIM es una fracción que induce la degradación.

2. Compuestos y definiciones:

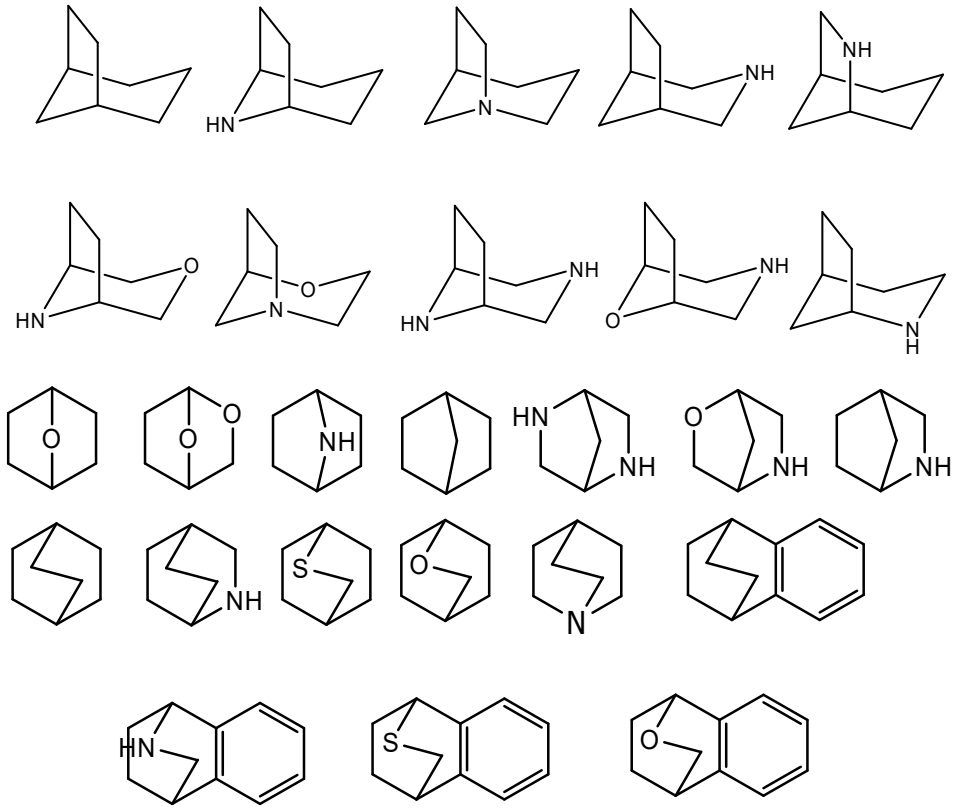
[0039] Los compuestos de la presente invención incluyen aquellos descritos en general en el presente documento, y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases y especies divulgadas en el presente documento. Como se utiliza en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Adicionalmente, los

principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry",[5ª] Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento como referencia.

[0040] El término "alifático" o "grupo alifático", como se utiliza en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburos de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en el presente documento "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En aún otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos, y en todavía otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C_3-C_6 que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. En algunas realizaciones, un anillo carbocíclico puede ser un anillo bicíclico, bicíclico con puente o espirocíclico de 5-12 miembros. Un anillo carbocíclico puede incluir uno o más sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S). Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

[0041] Como se utiliza en el presente documento, el término "bicíclico con puente" se refiere a cualquier sistema de anillo bicíclico, es decir, carbocíclico o heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene al menos un puente. Como lo define la IUPAC, un "puente" es una cadena no ramificada de átomos o un átomo o un enlace de valencia que conecta dos cabezas de puente, donde una "cabeza de puente" es cualquier átomo de la cadena principal del sistema de anillos que está unido a tres o más átomos de la cadena principal (excluyendo hidrógeno). En algunas realizaciones, un grupo bicíclico con puente tiene 7-12 miembros de

anillo y 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Dichos grupos bicíclicos con puentes son bien conocidos en la técnica e incluyen aquellos grupos establecidos a continuación en los que cada grupo está adherido al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible. A menos que se especifique lo contrario, un grupo bicíclico con puente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se establece para los grupos alifáticos. Adicional o alternativamente, cualquier nitrógeno sustituible de un grupo bicíclico con puente está opcionalmente sustituido. Bicíclicos con puente de ejemplo incluyen:



[0042] El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado C_{1-6}. Grupos alquilo inferiores de ejemplo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y terc-butilo.

[0043] El término "haloalquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado C1-C4 que se sustituye con uno o más átomos de halógeno.

[0044] El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (que incluye, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico,

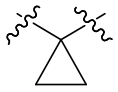
por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-*2H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

[0045] El término "insaturado", como se utiliza en el presente documento, significa que una fracción tiene una o más unidades de insaturación.

[0046] Como se utiliza en el presente documento, el término "cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada C_{1-8} (o C1-6) bivalente", se refiere a cadenas de alquileno, alquenileno y alquinileno bivalentes que son lineales o ramificadas como se define en el presente documento.

[0047] El término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquileno" es un grupo polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, en el que n es un número entero positivo, preferiblemente desde 1 a 6, desde 1 a 4, desde 1 a 3, desde 1 a 2 o desde 2 a 3. Una cadena de alquileno sustituida es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno de metileno se reemplazan por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen aquellos descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

[0048] El término "alquenileno" se refiere a un grupo alquenilo bivalente. Una cadena de alquenileno sustituido es un grupo polimetileno que contiene al menos un doble enlace en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen aquellos descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

[0049] Como se utiliza en el presente documento, el término "ciclopropilenilo" se refiere a un grupo ciclopropilo bivalente de la siguiente estructura:  .

[0050] El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

[0051] El término "arilo" utilizado solo o como parte de una fracción más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en los que al menos uno en el anillo del sistema es aromático y en el que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo. El término "arilo" se puede utilizar indistintamente con el término "anillo de arilo". En determinadas realizaciones de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, pero no se limita a, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden tener uno o más sustituyentes. También se incluye dentro del alcance del término "arilo", como se utiliza en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático se

fusiona con uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, y similares.

[0052] Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", utilizados solos o como parte de una fracción más grande, por ejemplo, "heteroaralquilo" o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen de 5 a 10 átomos en el anillo, preferiblemente 5, 6 o 9 átomos en el anillo que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica; y que tienen, además de los átomos de carbono, desde uno hasta cinco heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo, y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se utilizan en este documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático se fusiona a uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterociclilo, donde el radical o punto de adhesión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benztiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*–quinolizinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y pirido[2,3–b]–1,4–oxazin–3(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede utilizar de manera intercambiable con los términos "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", cualquiera de cuyos términos incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en el que las porciones alquilo y heteroarilo, independientemente, están opcionalmente sustituidas.

[0053] Como se utiliza en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se utilizan indistintamente y se refieren a una fracción monocíclica estable de 5 a 7 miembros o heterocíclica bicíclica de 7 a 10 miembros que es saturada o parcialmente insaturada y que tiene, además de los átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, como se definió anteriormente. Cuando se utiliza con referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Por ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene de 0-

3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o $^{+}$NR (como en pirrolidinilo *N*-sustituido).

[0054] Un anillo heterocíclico se puede adherir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenil pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, y quinuclidinilo.. Los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterociclilo", "grupo heterocíclico", "fracción heterocíclica" y "radical heterocíclico" se utilizan indistintamente en el presente documento y también incluyen grupos en los que un anillo heterociclilo está fusionado con uno o más arilo, heteroarilo o anillos cicloalifáticos, tales como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahidroquinolinilo. En algunas realizaciones, un anillo heterocíclico puede ser un anillo bicíclico, bicíclico con puente o espirocíclico de 5-12 miembros. Un anillo heterocíclico puede incluir uno o más sustituyentes oxo (= O) o tioxo (= S). El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, en el que las porciones alquilo y heterociclilo están opcional e independientemente sustituidas.

[0055] Como se utiliza en el presente documento, el término "parcialmente insaturado" se refiere a una fracción de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple. El término "parcialmente insaturado" pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir fracciones arilo o heteroarilo, como se define en el presente documento.

[0056] Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener fracciones "opcionalmente sustituidas". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos de la fracción designada se reemplazan con un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada puesto. Las combinaciones de sustituyentes contempladas por

esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término “estable”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección y, en determinadas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos. divulgados en el presente documento.

[0057] Los sustituyentes monovalentes adecuados sobre un átomo de carbono sustituible de un grupo “opcionalmente sustituido” son independientemente halógeno; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$; $-O(CH_2)_{0-4}R^o$, $–O–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}CH(OR°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}SR°$; $–(CH_2)_{0–4}Ph$, que se puede sustituir con R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}Ph$ que se puede sustituir con R°; –CH=CHPh, que se puede sustituir con R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}$-piridilo que se puede sustituir con R°; $–NO_2$; –CN; $–N_3$; $-(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)R°$; $–N(R°)C(S)R°$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)NR°_2$; $-N(R°)C(S)NR°_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)OR°$; $–N(R°)N(R°)C(O)R°$; $-N(R°)N(R°)C(O)NR°_2$; $-N(R°)N(R°)C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)R°$; $–C(S)R°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)SR°$; $-(CH_2)_{0–4}C(O)OSiR°_3$; $–(CH_2)_{0–4}OC(O)R°$; $–OC(O)(CH_2)_{0–4}SR–$, SC(S)SR°; $–(CH_2)_{0–4}SC(O)R°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)NR°_2$; $–C(S)NR°_2$; –C(S)SR°; –SC(S)SR°, $-(CH_2)_{0–4}OC(O)NR°_2$; $-C(O)N(OR°)R°$; $–C(O)C(O)R°$; $–C(O)CH_2C(O)R°$; $–C(NOR°)R°$; $-(CH_2)_{0–4}SSR°$; $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$; $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2OR°$; $–(CH_2)_{0–4}OS(O)_2R°$; $–S(O)_2NR°_2$; $-(CH_2)_{0–4}S(O)R°$; $-N(R°)S(O)_2NR°_2$; $–N(R°)S(O)_2R°$; $–N(OR°)R°$; $–C(NH)NR°_2$; $–P(O)_2R°$; $-P(O)R°_2$; $-OP(O)R°_2$; $–OP(O)(OR°)_2$; $SiR°_3$; –(alquileno lineal o ramificado C_{1-6})O–N(R°)$_2$; o –(alquileno lineal o ramificado C_{1-6})C(O)O–N(R°)$_2$, en el que cada R° se puede sustituir como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, alifático C1-6, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$, $-CH_2$-(anillo heteroarilo de 5-6 miembros), o un anillo parcialmente insaturado o saturado de 5-6 miembros o arilo que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos ocurrencias independientes de R°, tomadas junto con sus átomos intermedios, forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3-12 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, que pueden estar sustituidos como se define a continuación.

[0058] Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado al tomar dos ocurrencias independientes de R° junto con sus átomos intermedios) son independientemente halógeno,, $–(CH_2)_{0–2}R^{\bullet}$, –(haloR$^{\bullet}$), $–(CH_2)_{0–2}OH$, $–(CH_2)_{0–2}OR^{\bullet}$, $–(CH_2)_{0–2}CH(OR^{\bullet})_2$; -O(haloR$^{\bullet}$), –CN, $–N_3$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)R^{\bullet}$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OH$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OR^{\bullet}$, $–(CH_2)_{0–2}SR^{\bullet}$, $–(CH_2)_{0–2}SH$, $–(CH_2)_{0–2}NH_2$, $–(CH_2)_{0–2}NHR^{\bullet}$, $–(CH_2)_{0–2}NR^{\bullet}_2$, $–NO_2$, $–SiR^{\bullet}_3$, $–OSiR^{\bullet}_3$, -C(O)SR$^{\bullet}$, –(alquileno lineal o ramificado C_{1-6})C(O)OR$^{\bullet}$, o –SSR$^{\bullet}$ en el que cada R$^{\bullet}$ es no sustituido o donde precedido por “halo” se sustituye únicamente con uno o más halógenos, y se seleccionan independientemente de alifático C_{1-6}, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$, o un anillo parcialmente insaturado o saturado de 5-6 miembros o arilo que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados sobre un átomo de carbono saturado de R° incluyen =O y =S.

[0059] Los sustituyentes divalentes adecuados sobre un átomo de carbono saturado de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen los siguientes: =O, =S, $=NNR^*_2$, =NNHC(O)R*, =NNHC(O)OR*, $=NNHS(O)_2R^*$, =NR*, =NOR*, $–O(C(R^*_2))_{2–3}O–$, o $–S(C(R^*_2))_{2–3}S–$, en el que cada ocurrencia independiente de R* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que se puede sustituir como se define a continuación, o un anillo arilo, parcialmente insaturado o saturado de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a átomos de carbono sustituibles vecinales de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen: $-O(CR^*2)_{2-3}O-$, en el que cada ocurrencia independiente de R* se selecciona de hidrógeno, alifático C1-6 que se puede sustituir como se define a continuación, o un anillo parcialmente insaturado o saturado de 5-6 miembros o arilo no sustituido que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[0060] Los sustituyentes adecuados sobre el grupo alifático de R* incluyen halógeno, –R$^{\bullet}$, -(haloR$^{\bullet}$), -OH, –OR$^{\bullet}$, –O(haloR$^{\bullet}$), –CN, –C(O)OH, –C(O)OR$^{\bullet}$, $–NH_2$, –NHR$^{\bullet}$, $–NR^{\bullet}_2$, o $–NO_2$, en el que cada R$^{\bullet}$ o cuando es precedido por “halo” se sustituye solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-6}, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$, o un anillo parcialmente insaturado o saturado de 5-6 miembros o arilo que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[0061] Sustituyentes adecuados sobre un nitrógeno sustituible de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen –R†, $–NR^{\dagger}_2$, –C(O)R†, –C(O)OR†, –C(O)C(O)R†, $–C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$,

-$S(O)_2R^{\dagger}$, -$S(O)_2NR^{\dagger}_2$, –$C(S)NR^{\dagger}_2$, –$C(NH)NR^{\dagger}_2$, o –$N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$; en el que cada $R^{\dagger}$ es independientemente hidrógeno, alifático C1-6 que se puede sustituir como se define a continuación,–OPh, no sustituido o un anillo parcialmente insaturado o saturado de 5-6 miembros no sustituido o arilo que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos ocurrencias independientes de $R^{\dagger}$, tomadas juntas con sus átomos intermedios forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3-12 miembros insustituido que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[0062] Los sustituyentes adecuados sobre el grupo alifático de $R^{\dagger}$ son independientemente halógeno, –$R^{\bullet}$, -(halo$R^{\bullet}$), –OH, –$OR^{\bullet}$, –O(halo$R^{\bullet}$), –CN, –C(O)OH, –$C(O)OR^{\bullet}$, –NH_2, –$NHR^{\bullet}$, –$NR^{\bullet}_2$, o -NO_2, en el que cada $R^{\bullet}$ es no sustituido o cuando es precedido por “halo” se sustituye solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-6}, –CH_2Ph, –$O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo parcialmente insaturado o saturado de 5-6 miembros o arilo que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[0063] Como se utiliza en el presente documento, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del juicio médico razonable, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas., y están en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, SM Berge et al., Describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporado en el presente documento como referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables son las sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o al utilizar otros métodos utilizados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanepropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato,

glicerophosphato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2–hidroxi–etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2–naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3–fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p–toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares.

[0064] Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N^+(alquilo $C_{1-6})_4$. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos formados utilizando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilsulfonato inferior y arilsulfonato. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados se purifican en forma de sal por conveniencia y/o facilidad de purificación, por ejemplo, utilizando una fase móvil ácida o básica durante la cromatografía. Las formas de sales de los compuestos proporcionados formados durante la purificación cromatográfica se contemplan en el presente documento (por ejemplo, sales de diamonio) y son fácilmente evidentes para aquellos expertos en la técnica.

[0065] A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace Z y E e isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras que incluyen el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención

[0066] Como se utiliza en el presente documento, el término "compuesto proporcionado" se refiere a cualquier género, subgénero y/o especie establecidos en el presente documento.

[0067] El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se vuelve más activo in vivo. Los presentes compuestos también pueden existir como profármacos, como se describe en *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Suiza 2003). Los profármacos de los compuestos descritos en este documento son formas estructuralmente modificadas del compuesto que experimentan fácilmente cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto. Adicionalmente, los profármacos se pueden convertir en el compuesto mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno ex vivo. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en un compuesto cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico adecuados. Los profármacos suelen ser útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto o el fármaco original. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles mediante administración oral, mientras que el fármaco original no lo está. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco original. Se conoce en la técnica una amplia variedad de derivados de profármacos, tales como aquellos que se basan en la escisión hidrolítica o la activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto que se administra como un éster (el "profármaco"), pero luego se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa. Ejemplos adicionales incluyen derivados de peptidilo de un compuesto. El término "profármaco terapéuticamente aceptable" se refiere a aquellos profármacos o iones dipolares que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación y respuesta alérgica indebidas, son consonantes con una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso previsto.

[0068] Como se utiliza en el presente documento, el término "inhibidor" se define como un compuesto que se une a y/o inhibe una proteína de STAT con afinidad medible. En ciertas realizaciones, un inhibidor tiene una IC_{50} y/o constante de unión de menos de aproximadamente 50 μM, menos de aproximadamente 1 μM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 10 nM, o menos de aproximadamente 1 nM.

[0069] Como se utiliza en el presente documento, el término "degradador" se define como un compuesto heterobifuncional que se une y/o inhibe tanto una proteína de STAT como una ligasa E3 con una afinidad medible que da como resultado la ubiquitinación y posterior degradación de la proteína de STAT. En ciertas realizaciones, un degradador tiene un DC_{50} de menos de aproximadamente 50 μM, menos de aproximadamente 1 μM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 10 nM, o menos de aproximadamente 1 nM. Como se utiliza en el presente documento, el término "monovalente" se refiere a un compuesto degradador sin una fracción de unión a ligasa E3 adjunta.

[0070] Un compuesto de la presente invención se puede unir a una fracción detectable. Se apreciará que dichos compuestos son útiles como agentes de formación de imágenes. Un experto en la técnica reconocerá que una fracción detectable ase puede adherir a un compuesto proporcionado a *través de* un sustituyente adecuado. Como se utiliza en el presente documento, el término "sustituyente adecuado" se refiere a una fracción que es capaz de unirse covalentemente a una fracción detectable. Dichas fracciones son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen grupos que contienen, por ejemplo, una fracción carboxilato, una fracción amino, una fracción tiol o una fracción hidroxilo, por nombrar solo algunas. Se apreciará que dichas fracciones se pueden unir directamente a un compuesto proporcionado o *a través de* un grupo de unión, tal como una cadena de hidrocarburo bivalente saturado o insaturado. En algunas realizaciones, dichas fracciones se pueden unir mediante química de clic. En algunas realizaciones, dichas fracciones se pueden unir mediante una 1,3-cicloadición de una azida con un alquino, opcionalmente en presencia de un catalizador de cobre. Los métodos de uso de la química de clic son conocidos en la técnica e incluyen aquellos descritos por Rostovtsev *et al.*, Angew. Chem. En t. Ed. 2002, 41, 2596-99 y Sun *et al.*, Bioconjugate Chem., 2006, 17, 52-57.

[0071] Como se utiliza en el presente documento, el término "fracción detectable" se utiliza indistintamente con el término "marcador" y se refiere a cualquier resto capaz de ser detectado, por ejemplo, marcadores primarios y marcadores secundarios. Los marcadores primarios, tales como los radioisótopos (por ejemplo, tritio, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S o ^{14}C), etiquetas de masa y marcadores fluorescentes son grupos informadores que generan señales que se pueden detectar sin modificaciones adicionales. Las fracciones detectables también incluyen grupos luminiscentes y fosforescentes.

[0072] El término “marcador secundario”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a restos tales como biotina y diversos antígenos proteicos que requieren la presencia de un segundo intermedio para la producción de una señal detectable. Para la biotina, el intermedio secundario puede incluir conjugados de estreptavidina-enzima. Para los marcadores de antígeno, los intermedios secundarios pueden incluir conjugados de enzima y anticuerpo. Algunos grupos fluorescentes actúan como marcadores secundarios porque transfieren energía a otro grupo en el proceso de transferencia de energía por resonancia fluorescente no radiactiva (FRET), y el segundo grupo produce la señal detectada.

[0073] Los términos “marcador fluorescente”, “tinte fluorescente” y “fluoróforo”, como se utilizan en el presente documento, se refieren a fracciones que absorben energía luminosa a una longitud de onda de excitación definida y emiten energía luminosa a una longitud de onda diferente. Los ejemplos de etiquetas fluorescentes incluyen, entre otros: tintes Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 y Alexa Fluor). 680), AMCA, AMCA-S, tintes BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), carboxirodamina 6G, carboxi-X-rodamina (ROX), azul cascada, amarillo cascada, cumarina 343, tintes de cianina (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), Dansilo, Dapoxilo, Dialquilaminocumarina, 4’,5’-Dicloro-2’,7’-dimetoxi-fluoresceína, DM-NERF, Eosina, Eritrosina, Fluoresceína, FAM, Hidroxicumarina, tintes IR (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, Lisamina rodamina B, Azul Marina, Metoxicumarina, Naftofluoresceína, Verde Oregon 488, Verde Oregon 500, Verde Oregon 514, Azul Pacífico, PyMPO, Pireno, Rodamina B, Rodamina 6G, Verde Rodamina, Rojo Rodamina, Verde Rodol, 2’,4’,5’,7’-tetrabromosulfona -fluoresceína, tetrametil-rodamina (TMR), carboxitetrametilrodamina (TAMRA), rojo Texas, rojo Texas-X.

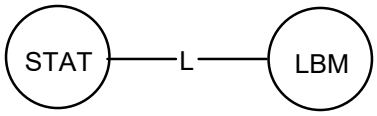
[0074] El término “etiqueta de masa”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier fracción que sea capaz de ser detectada de forma única en virtud de su masa utilizando técnicas de detección por espectrometría de masas (MS). Ejemplos de etiquetas de masa incluyen etiquetas de liberación de electróforos como ácido N-[3-[4’-[(p-metoxitetrafluorobencil)oxi]fenil]-3-metilgliceronil]isonipecótico, acetofenona de 4’-[2,3,5,6-Tetrafluoro-4-(pentafluorofenoxil)]metilo y sus derivados. La síntesis y utilidad de estas etiquetas de masa se describen en las Patentes de Estados Unidos 4,650,750, 4,709,016,

5,360,8191, 5,516,931, 5,602,273, 5,604,104, 5,610,020, y 5,650,270. Otros ejemplos de etiquetas de masa incluyen, pero no se limitan a, nucleótidos, didesoxinucleótidos, oligonucleótidos de diferente longitud y composición de base, oligopéptidos, oligosacáridos y otros polímeros sintéticos de diferente longitud y composición de monómero. También se pueden utilizar como etiquetas de masa una gran variedad de moléculas orgánicas, tanto neutras como cargadas (biomoléculas o compuestos sintéticos) de un rango de masas apropiado (100-2000 Daltons).

[0075] Los términos "afinidad medible" e "inhibir mediblemente", como se utilizan en este documento, significan un cambio medible en la actividad de una proteína de STAT entre una muestra que comprende un compuesto de la presente invención, o composición del mismo, y una proteína de STAT, y una muestra equivalente que comprende una proteína de STAT, en ausencia de dicho compuesto, o composición del mismo.

3. Descripción de las Realizaciones de Ejemplo:

[00076] Como se describió anteriormente, en determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**:



I

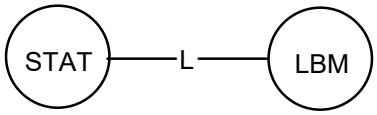
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

STAT es una fracción de unión a proteína STAT capaz de unirse a uno o más de STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, o STAT6;

L es una fracción bivalente que conecta STAT a LBM; y

LBM es una fracción de unión a ligasa de ubiquitina E3.

[00077] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**:



I

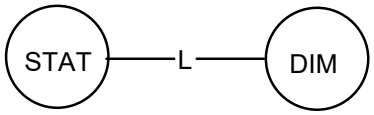
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

STAT es una fracción de unión de STAT3;

L es una fracción bivalente que conecta STAT a LBM; y

LBM es una fracción de unión a ligasa de ubiquitina E3 de cereblon.

[00078] Como se describió anteriormente, en determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II**:



II

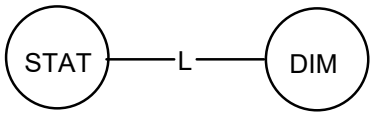
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

STAT es una fracción de unión a proteína STAT capaz de unirse a uno o más de STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, o STAT6;

L es una fracción bivalente que conecta STAT a DIM; y

DIM es una fracción que induce la degradación.

[00079] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II**:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

STAT es una fracción de unión de STAT3;

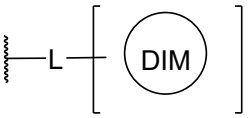
L es una fracción bivalente que conecta STAT a DIM; y

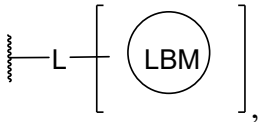
DIM es LBM, un imitador de lisina, o un átomo de hidrógeno.

Fracción de unión a ligasa (LBM)

[00080] En algunas realizaciones, LBM es un ligando de ligasa E3. Dichos ligandos de ligasa E3 son bien conocidos por un experto en la técnica e incluyen aquellos descritos en M. Toure, C. M. Crews, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, *55*, 1966, T. Uehara *et al. Nature Chemical Biology* 2017*, 13*, 675, WO 2017/176708, US 2017/0281784, WO 2017/161119, WO 2017/176957, WO 2017/176958, WO 2015/160845, US 2015/0291562, WO 2016/197032, WO 2016/105518, US 2018/0009779, WO 2017/007612, 2018/0134684, WO 2013/106643, US 2014/0356322, WO

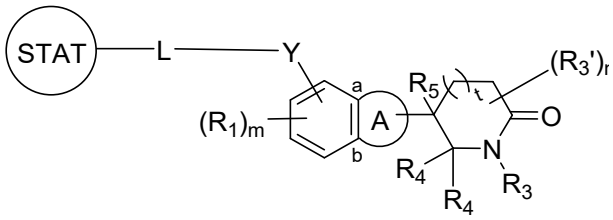
2002/020740, US 2002/0068063, WO 2012/078559, US 2014/0302523, WO 2012/003281, US 2013/0190340, US 2016/0022642, WO 2014/063061, US 2015/0274738, WO 2016/118666, US 2016/0214972, WO 2016/149668, US 2016/0272639, WO 2016/169989, US 2018/0118733, WO 2016/197114, US 2018/0147202, WO 2017/011371, US 2017/0008904, WO 2017/011590, US 2017/0037004, WO 2017/079267, US 2017/0121321, WO 2017/117473, WO 2017/117474, WO 2013/106646, WO 2014/108452, WO 2017/197036, WO 2017/197046, WO 2017/197051, WO 2017/197055, y WO 2017/197056, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[00081] Como se define en el presente documento y se describe a continuación, en el que una fórmula se representa utilizando corchetes, por ejemplo, 

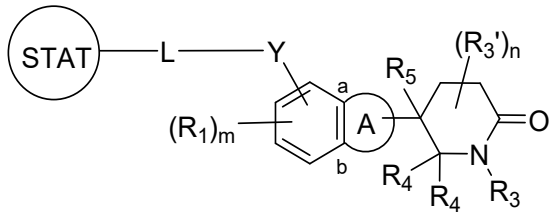
o 

, L se adhiere a un átomo de carbono, oxígeno, o nitrógeno modificable dentro de DIM o LBM que incluye sustitución o reemplazo de un grupo definido en DIM o LBM.

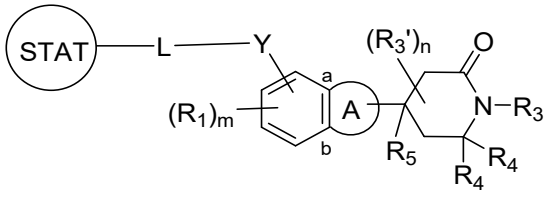
[00082] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-a-1**, **I-a-2**, **I-a-3**, **I-a-4**, **I-a-5**, **I-a-6**, **I-a-7**, **I-a-8**, **I-a-9**, o **I-a-10** respectivamente:

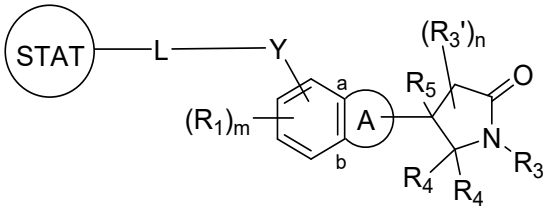


I-a-1

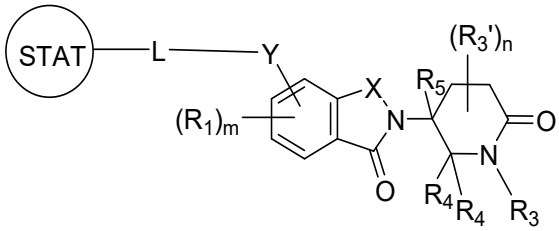


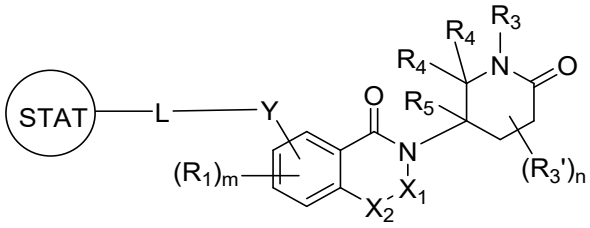
I-a-2



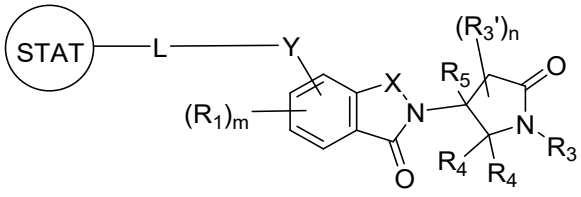


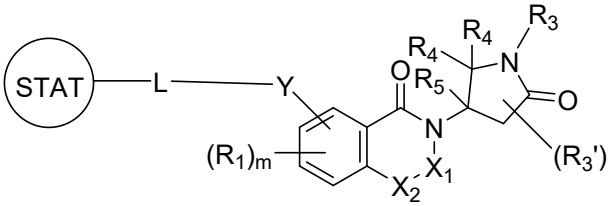
I-a-3 **I-a-4**



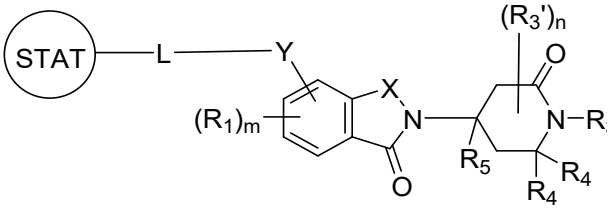


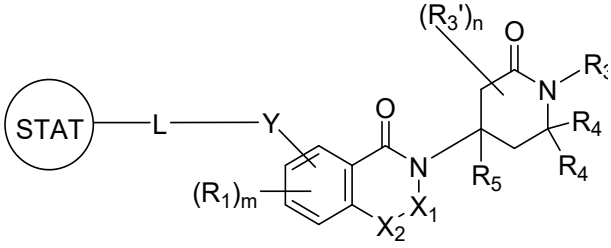
I-a-5 **I-a-6**





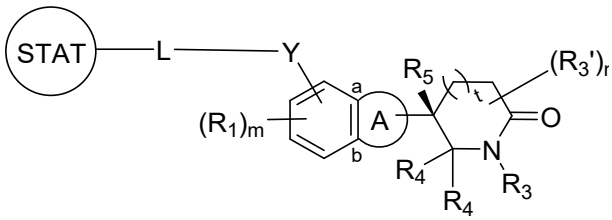
I-a-7 **I-a-8**

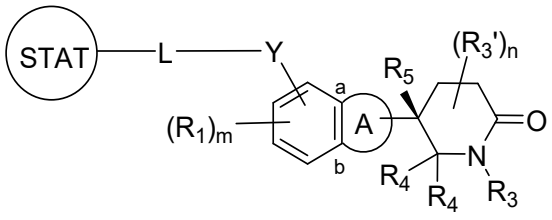




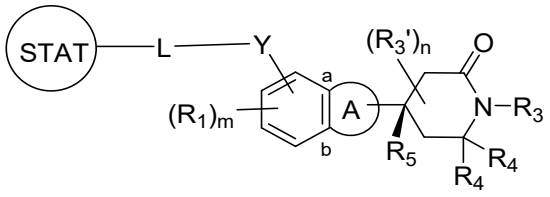
I-a-9 **I-a-10**

o un compuesto de la fórmula **I-a′-1**, **I-a′-2**, **I-a′-3**, **I-a′-4**, **I-a′-5**, **I-a′-6**, **I-a′-7**, **I-a′-8**, **I-a′-9**, o **I-a′-10** respectivamente:

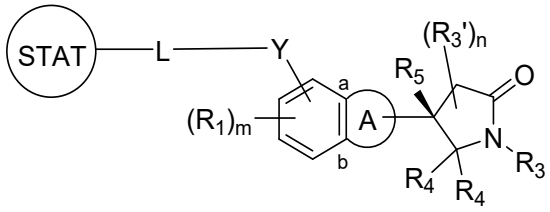




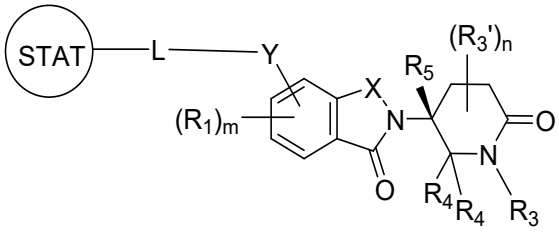
I-a′-1 **I-a′-2**



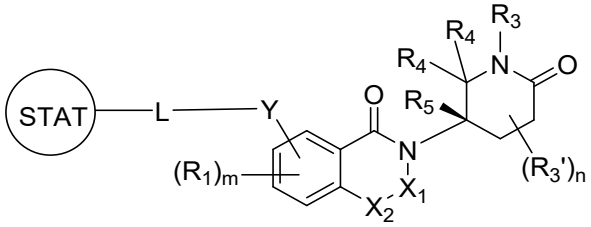
I-a′-3



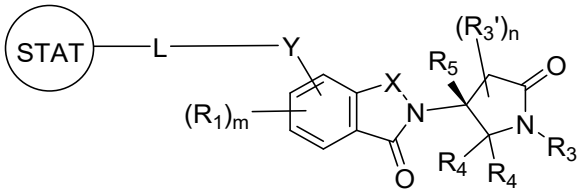
I-a′-4



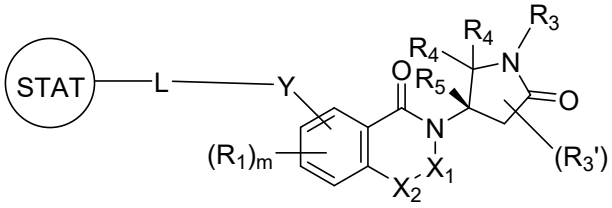
I-a′-5



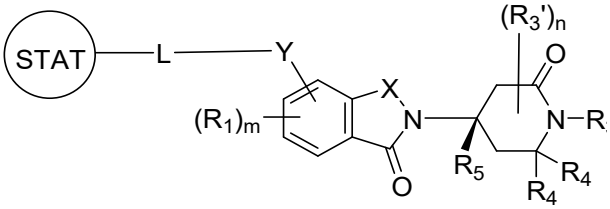
I-a′-6



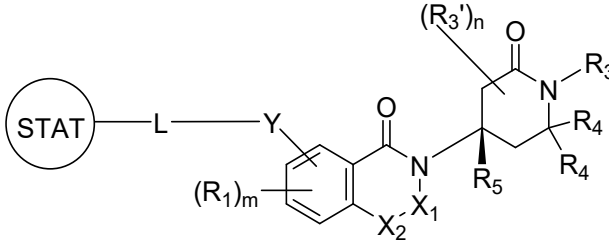
I-a′-7



I-a′-8

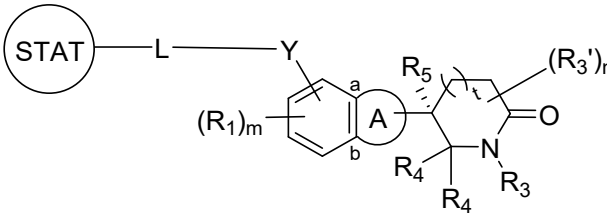


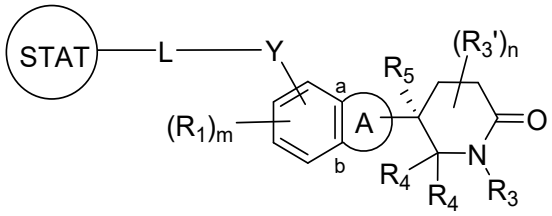
I-a′-9



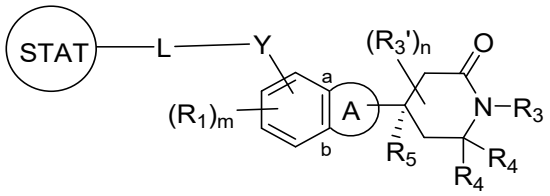
I-a′-10

o un compuesto de la fórmula **I-a″-1**, **I-a″-2**, **I-a″-3**, **I-a″-4**, **I-a″-5**, **I-a″-6**, **I-a″-7**, **I-a″-8**, **I-a″-9**, o **I-a″-10** respectivamente:

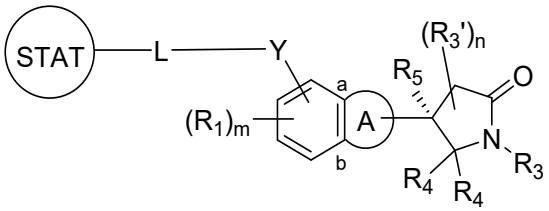




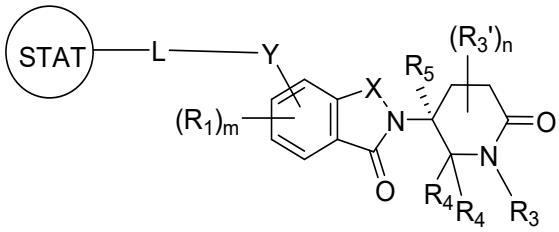
I-a″-1



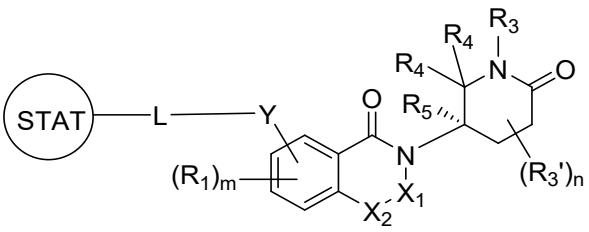
I-a″-2



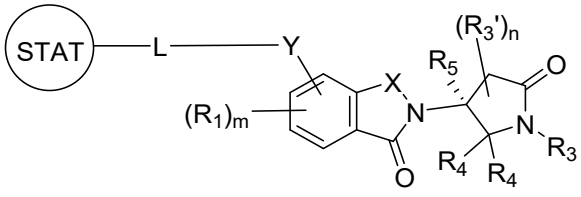
I-a″-3



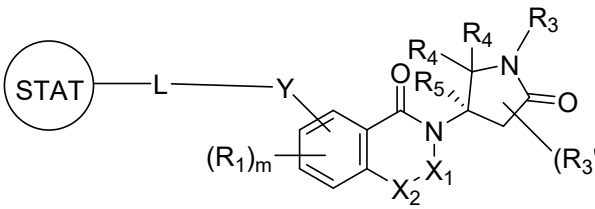
I-a″-4



I-a″-5



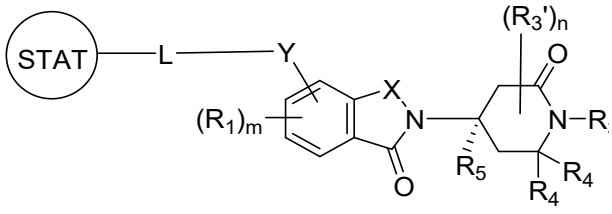
I-a″-6



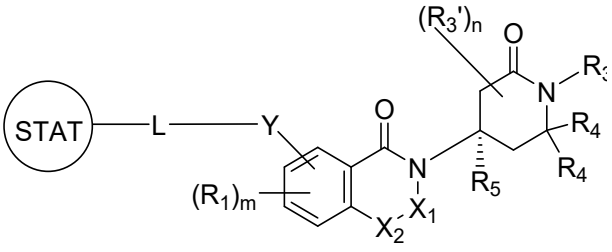
I-a″-7

I-a″-8

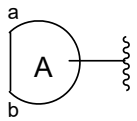
I-a″-9



I-a″-10

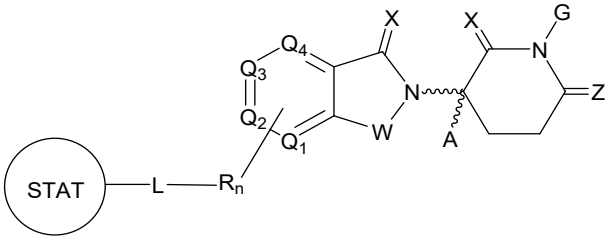


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una

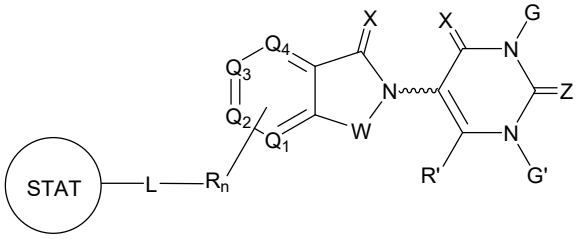
de las variables 

, X, X_1, X_2, Y, R_1, R_3, R_3', R_4, R_5, t, m y n es como se define y describe en los documentos WO 2017/007612 y US 2018/0134684, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

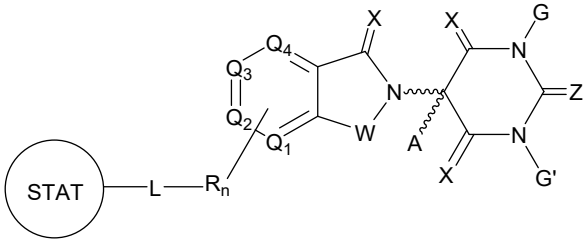
[00083] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-b-1**, **I-b-2**, **I-b-3**, **I-b-4**, **I-b-5**, o **I-b-6** respectivamente:



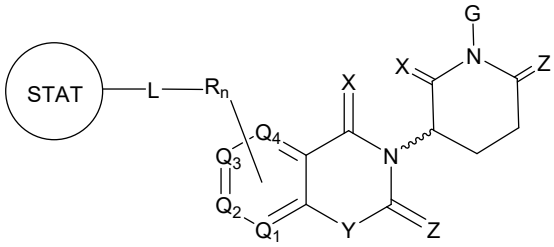
I-b-1



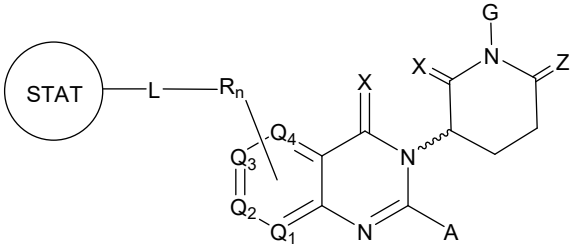
I-b-2



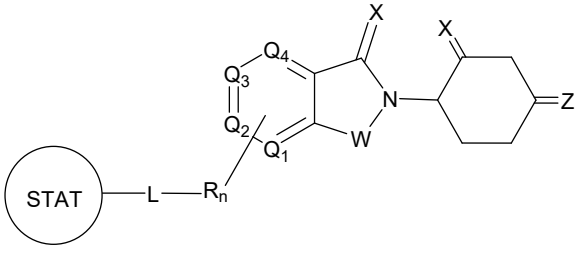
I-b-3



I-b-4



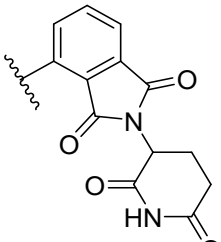
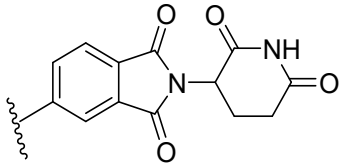
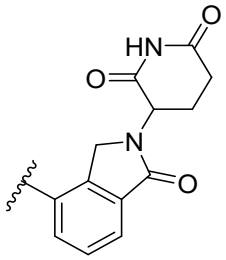
I-b-5

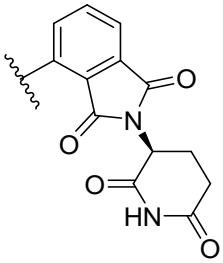
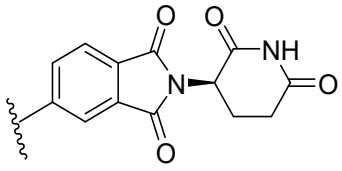
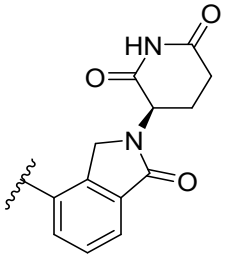


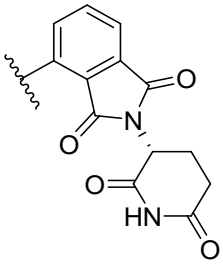
I-b-6

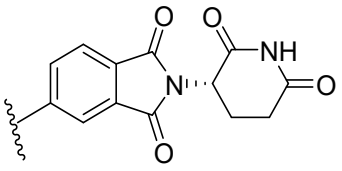
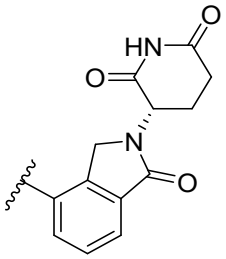
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una

de las variables A, G, G', Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, R, R', W, X, Y, Z, ~~~, y n es como se define y describe en los documentos WO 2016/197114 y US 2018/0147202, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

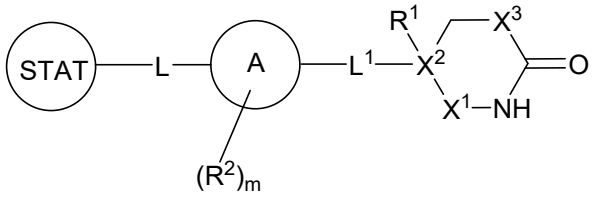
[00084] En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  .

[00085] En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  .

[00086] En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM

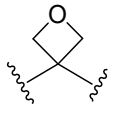
es  . En algunas realizaciones, LBM es  .

[00087] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-c**:



I-c

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, y en el que:

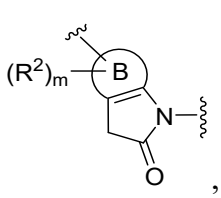
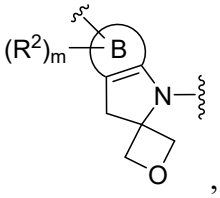
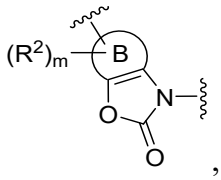
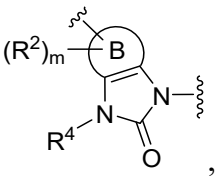
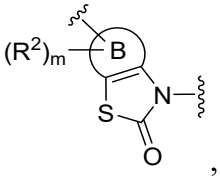
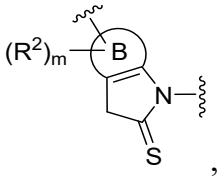
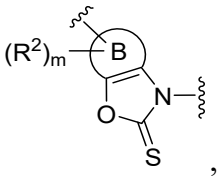
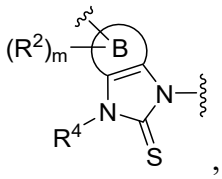
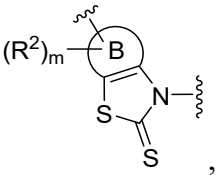
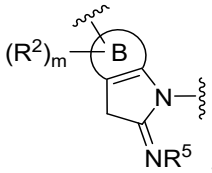
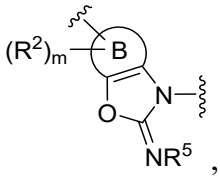
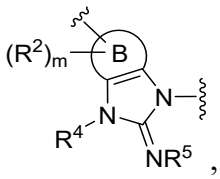
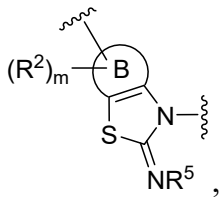
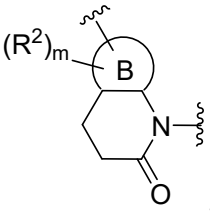
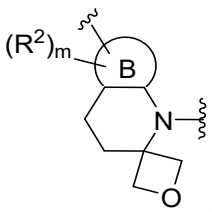
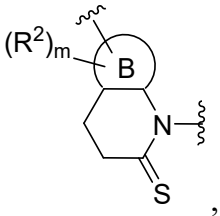
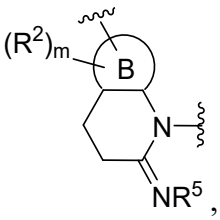
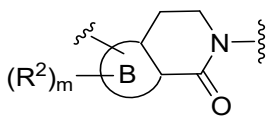
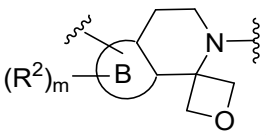
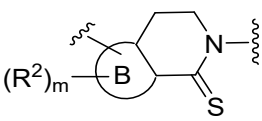
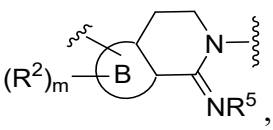
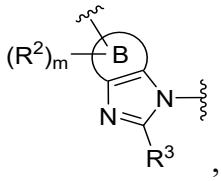
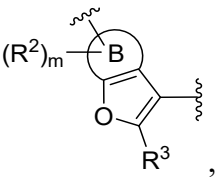
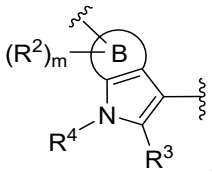
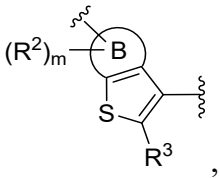
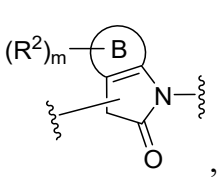
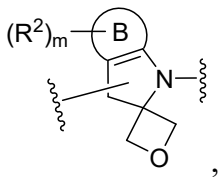
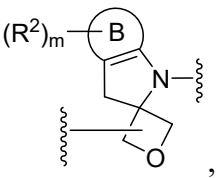
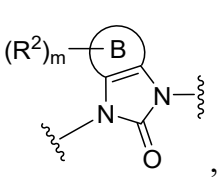
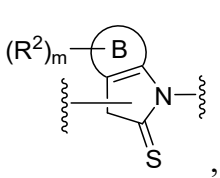
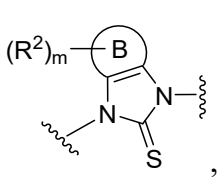
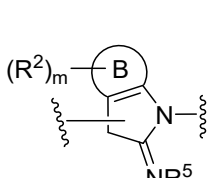
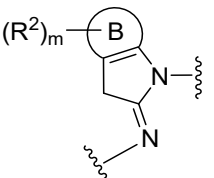
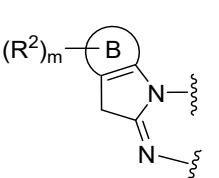
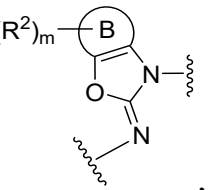
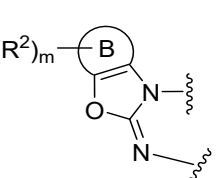
X^1 es una fracción bivalente seleccionada de un enlace covalente, $–CH_2–$, $–CHCF_3–$, $–SO_2–$, –S(O)–, –P(O)R–, –P(O)OR–, $–P(O)NR_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  ;

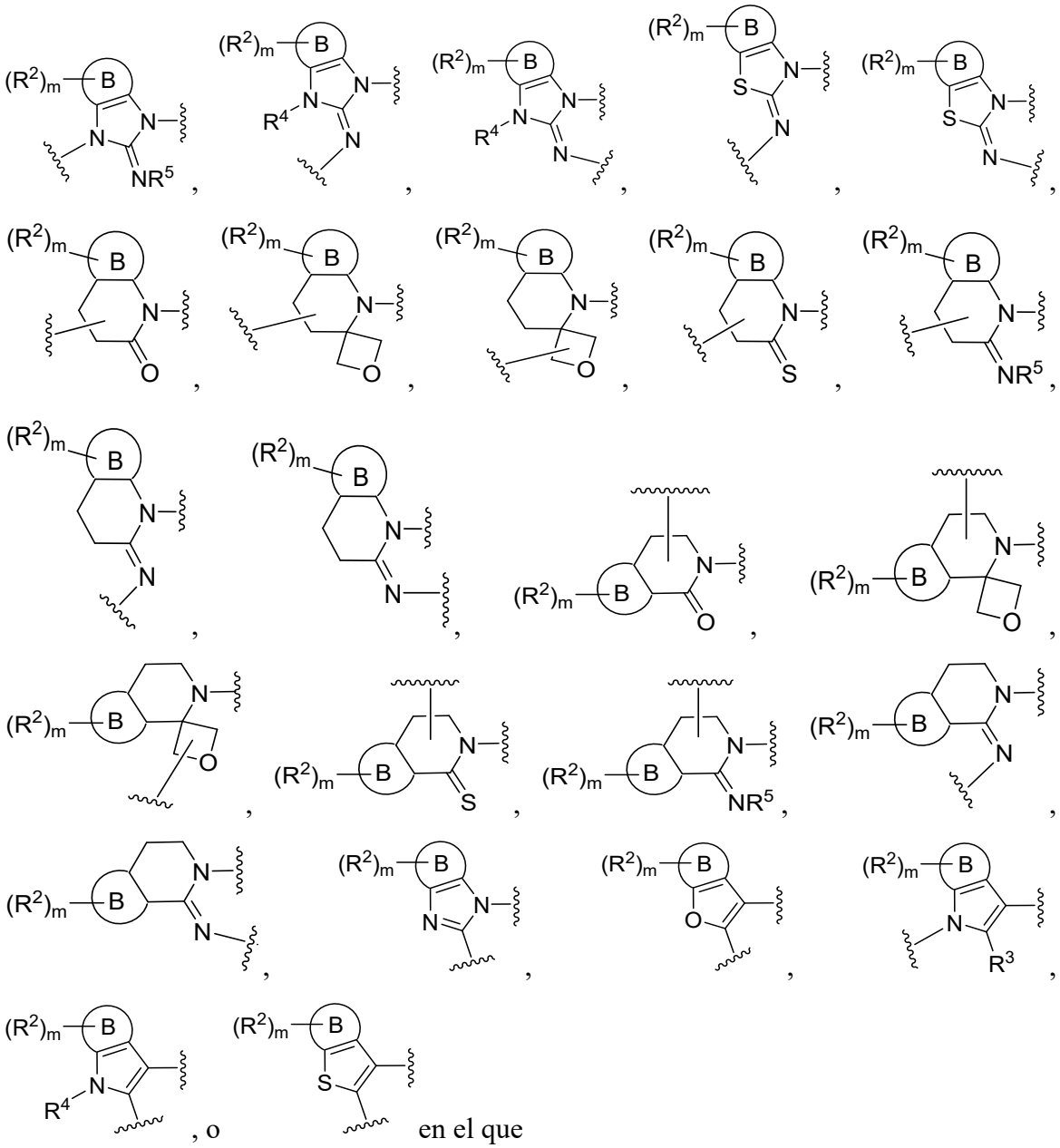
X^2 es un átomo de carbono o átomo de silicio;

X^3 es una fracción bivalente seleccionada de $–CR_2–$, –NR–, –O–, –S–, o $–Si(R_2)–$;

R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $–P(O)(OR)_2$, $–P(O)(NR_2)OR$, $–P(O)(NR_2)_2$, $–Si(OH)_2R$, $–Si(OH)(R)_2$, $–Si(R)_3$, o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, deuterio, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

El Anillo A es un anillo bi- o tricíclico seleccionado de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , .



El Anillo B es un anillo fusionado seleccionado de arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, –OR, $–N(R)_2$, o –SR;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 es hidrógeno, alifático C_{1-6}, o –CN;

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena se reemplazan independiente y opcionalmente con -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, $-S(O)_2-$ o -(C)=CH-;

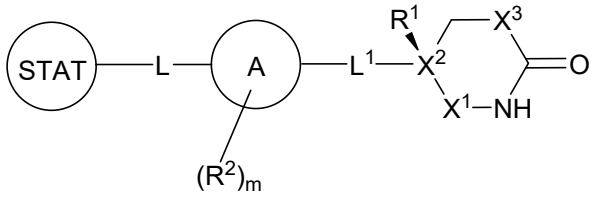
m es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

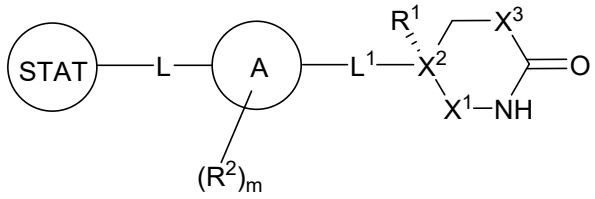
dos grupos R sobre el mismo nitrógeno se toman opcionalmente juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00088] Cuando se pretende que un punto de adhesión de $–(R^2)_m$ se represente sobre el Anillo B,, y un experto en la técnica apreciaría que, el punto de adhesión de $–(R^2)_m$ pueda estar sobre el Anillo A y también pueda estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible sobre el Anillo A que incluye el anillo en el que se fusiona el Anillo B. Cuando $-R^2$ se adhiere a un átomo de nitrógeno unido a R^4 o R^5, R^4 o R^5 están ausentes y $-R^2$ toma el lugar del grupo R^4 o R^5. Cuando $-R^2$ se adhiere a un átomo de carbono unido a R^3, R^3 está ausente y $-R^2$ toma el lugar del grupo R^3.

[00089] En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula **I-c** anterior se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-c′** o fórmula **I-c″**:



I-c′

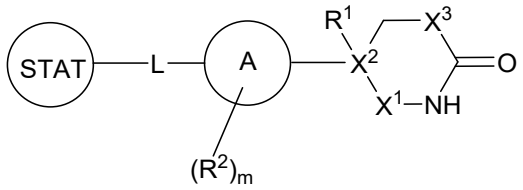


I-c″

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

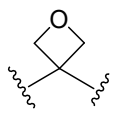
cada uno de STAT, el Anillo A, L, L^1, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, y m son como se definió anteriormente.

[00090] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-d**:



I-d

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que:

X^1 es una fracción bivalente seleccionada de un enlace covalente, $–CH_2–$, $–CHCF_3–$, $–SO_2–$, –S(O) –, –P(O)R–, –P(O)OR–, $–P(O)NR_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  ;

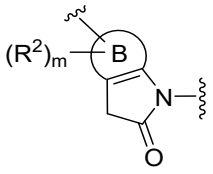
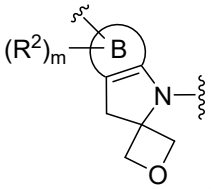
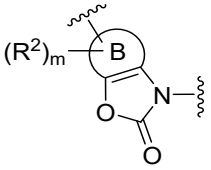
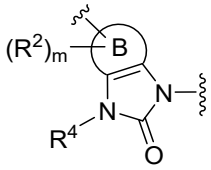
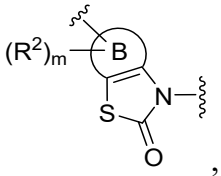
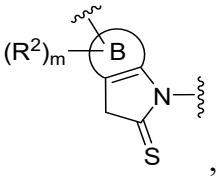
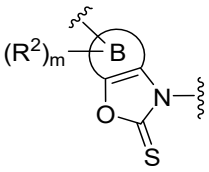
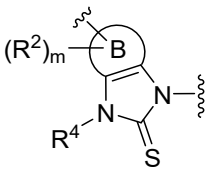
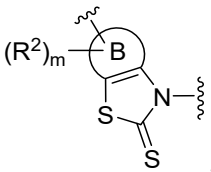
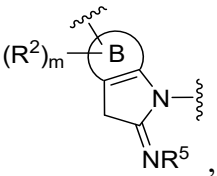
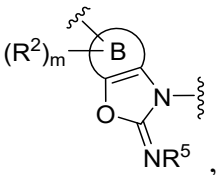
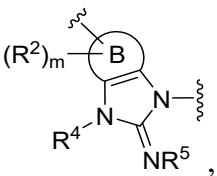
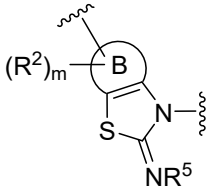
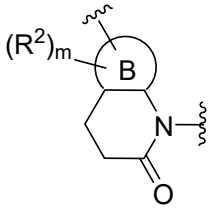
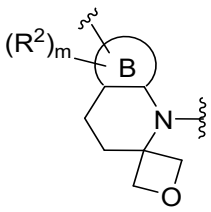
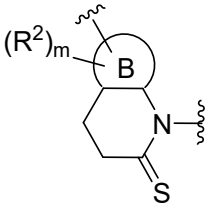
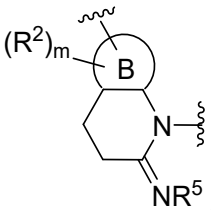
X^2 es un átomo de carbono o átomo de silicio;

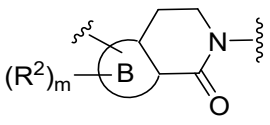
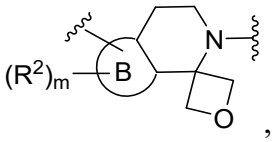
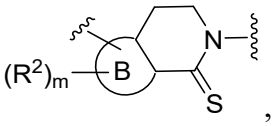
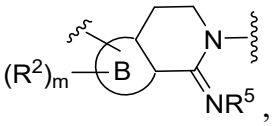
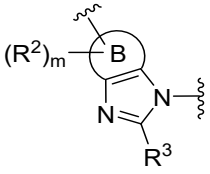
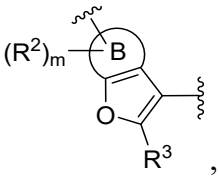
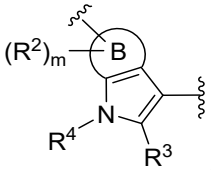
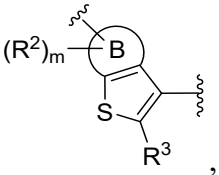
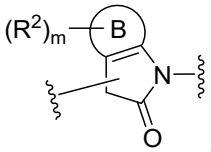
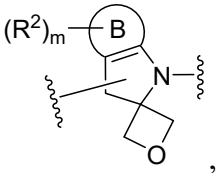
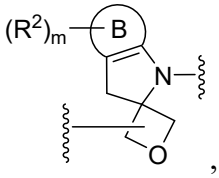
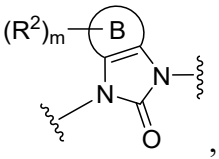
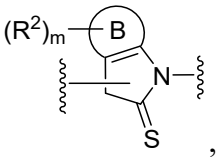
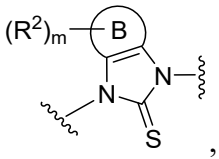
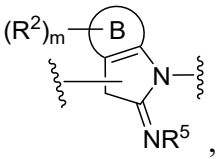
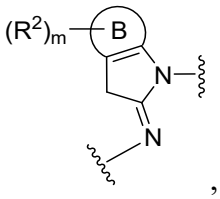
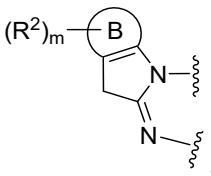
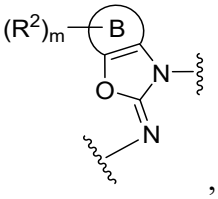
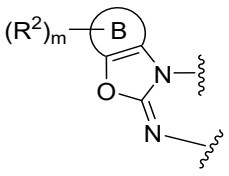
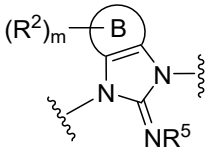
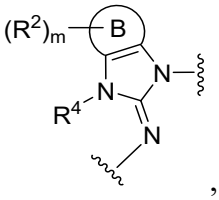
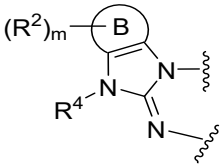
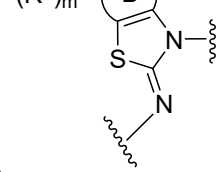
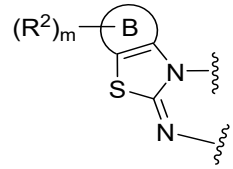
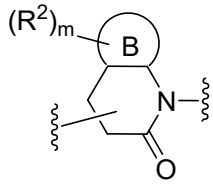
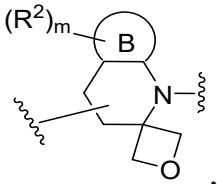
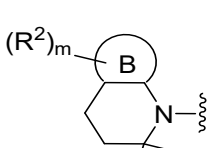
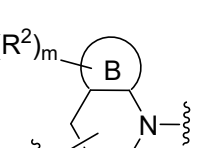
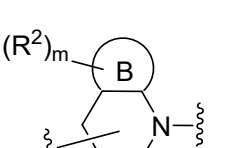
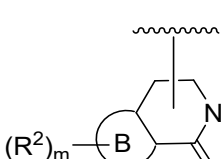
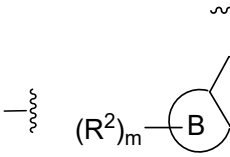
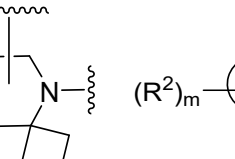
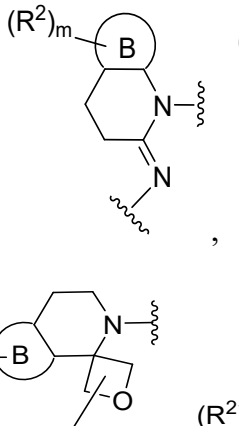
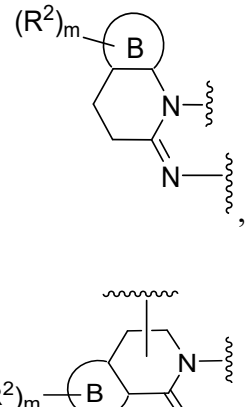
X^3 es una fracción bivalente seleccionada de $–CR_2–$, –NR–, –O–, –S–, o $–Si(R_2)–$;

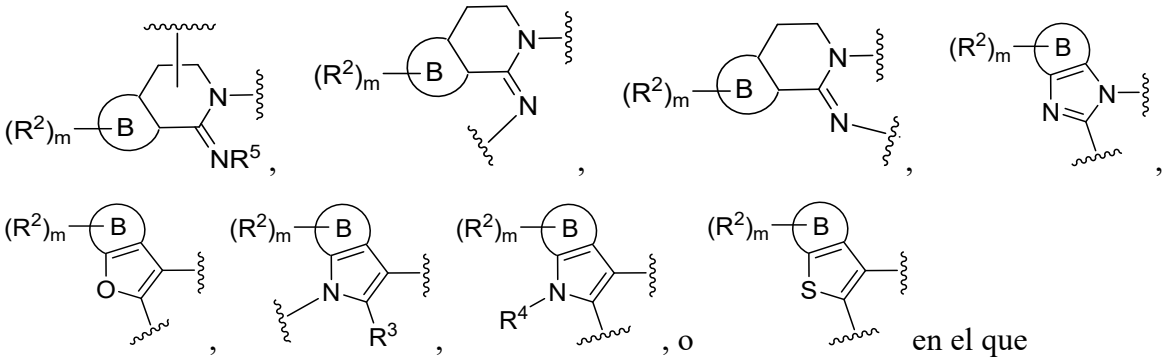
R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, –

$P(O)(OR)_2$, $–P(O)(NR_2)OR$, $–P(O)(NR_2)_2$, $–Si(OH)_2R$, $–Si(OH)(R)_2$, $-Si(R)_3$, o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, deuterio, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

El Anillo A es un anillo bi- o tricíclico seleccionado de  en el que el Anillo B es diferente de imidazo o benzo,  ,  en el que el Anillo B es diferente de benzo,  en el que el Anillo B es diferente de benzo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,


en el que el Anillo B es diferente de benzo,  ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
,
,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
,
 ,
,
,



en el que

El Anillo B es un anillo fusionado seleccionado de arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, –OR, $–N(R)_2$, o –SR;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 es hidrógeno, alifático C_{1-6}, o –CN;

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

m es 0, 1, 2, 3 o 4; y

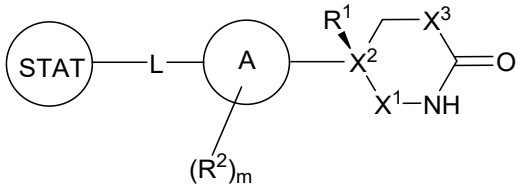
cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R sobre el mismo nitrógeno opcionalmente se toman juntos con sus átomos

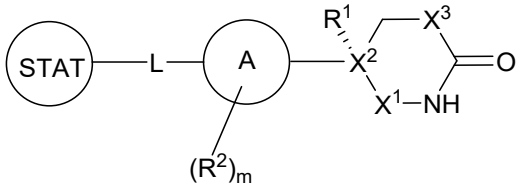
intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00091] Cuando se pretende que un punto de adhesión de $-(R^2)_m$ se represente sobre el Anillo B, y un experto en la técnica apreciaría que, el punto de adhesión de $-(R^2)_m$ pueda estar sobre el Anillo A y también pueda estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible sobre el Anillo A que incluye el anillo en el que se fusiona el Anillo B. Cuando $-R^2$ se adhiere a un átomo de nitrógeno unido a R^4 o R^5, R^4 o R^5 está ausente y $-R^2$ toma el lugar del grupo R^4 o R^5. Cuando $-R^2$ se adhiere a un átomo de carbono unido a R^3, R^3 está ausente y $-R^2$ toma el lugar del grupo R^3

[00092] En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula **I-d** anterior se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-d′** o fórmula **I-d′′**:



I-d′

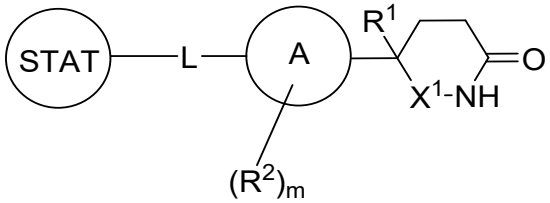


I-d′′

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

cada uno de STAT, el Anillo A, L, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, y m son como se definió anteriormente.

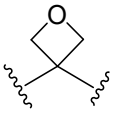
[00093] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-e**:



I-e

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que:

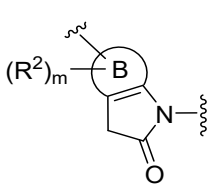
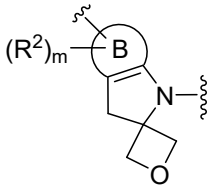
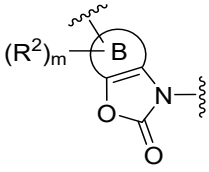
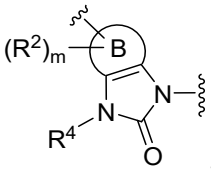
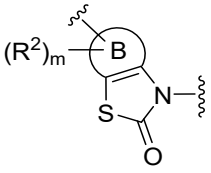
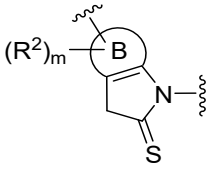
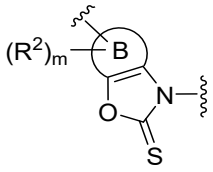
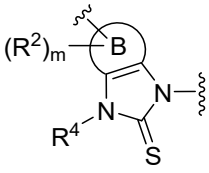
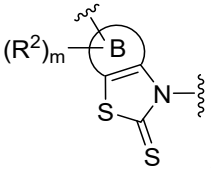
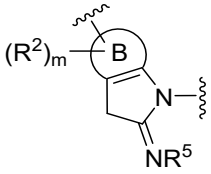
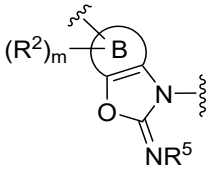
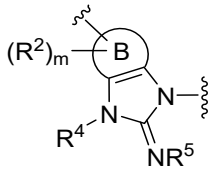
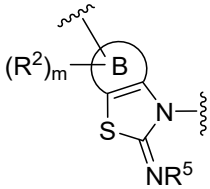
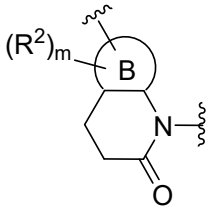
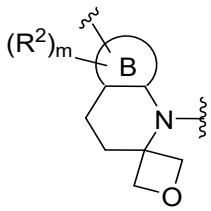
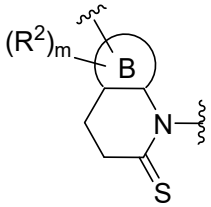
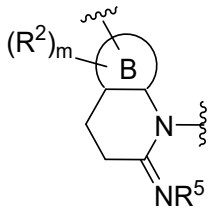
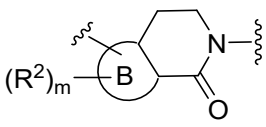
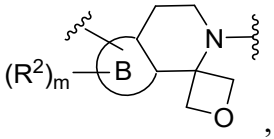
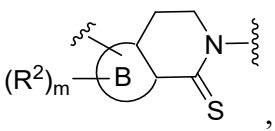
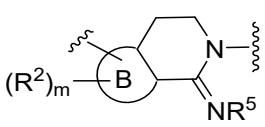
X^1 es una fracción bivalente seleccionada de un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–

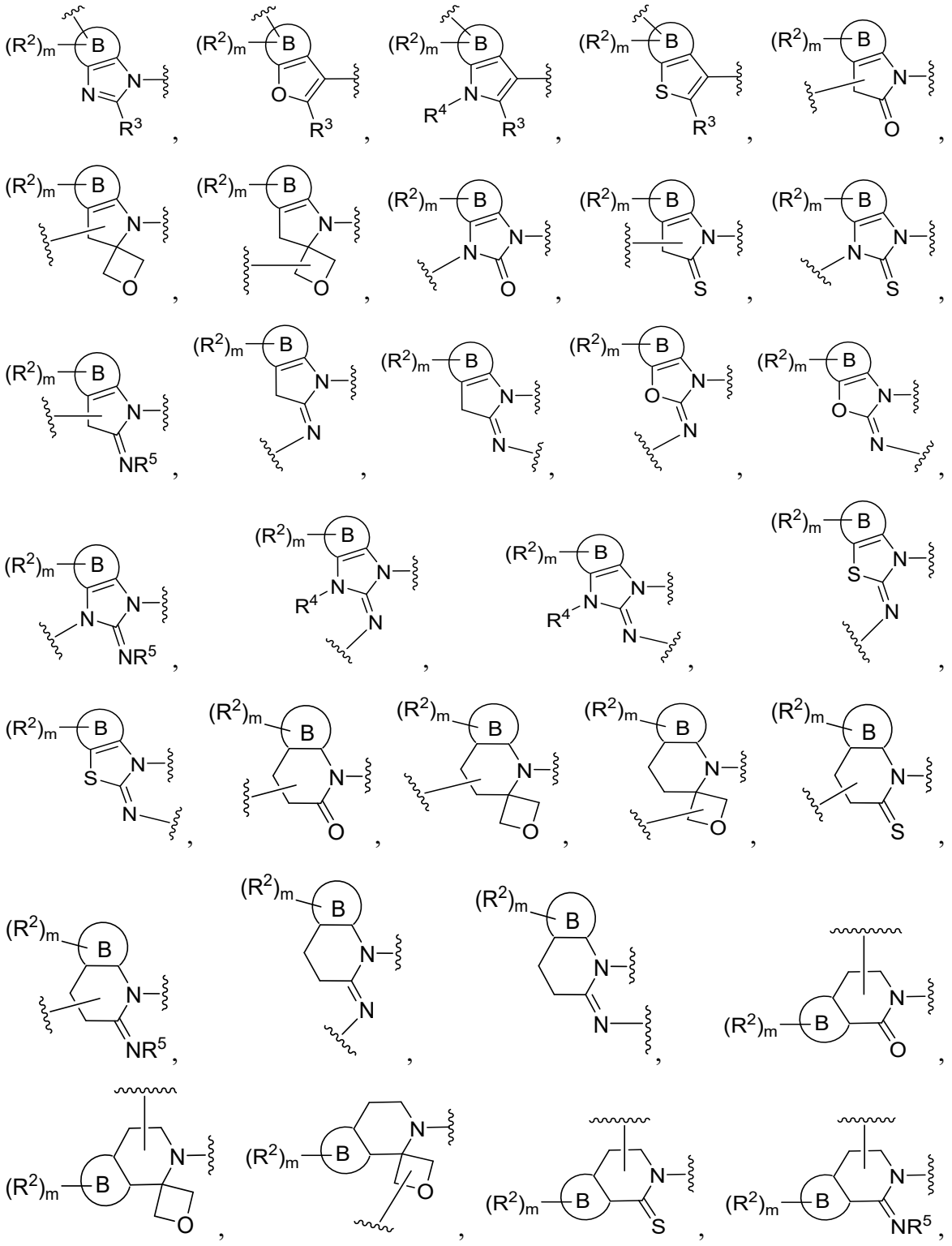


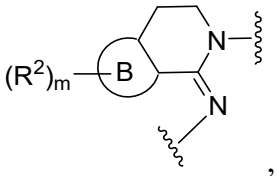
, o ;

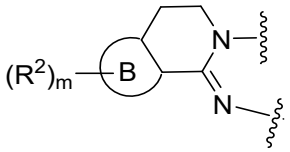
R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

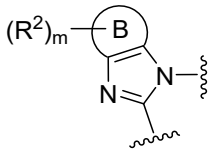
cada R^2 es independientemente hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

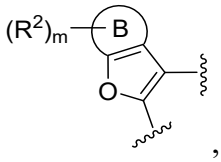
El Anillo A es un anillo bi- o tricíclico seleccionado de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

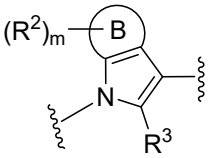


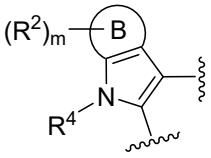


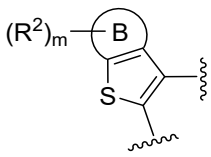
,


,


,


,


,


, o


en el que

El Anillo B es un anillo fusionado seleccionado de arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, –OR, $–N(R)_2$, o –SR;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 es hidrógeno, alifático C_{1-6}, o –CN;

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

m es 0, 1, 2, 3 o 4; y

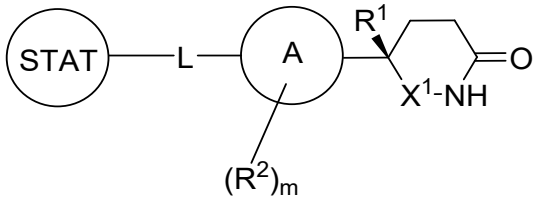
cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R sobre el mismo nitrógeno se toman opcionalmente juntos con sus

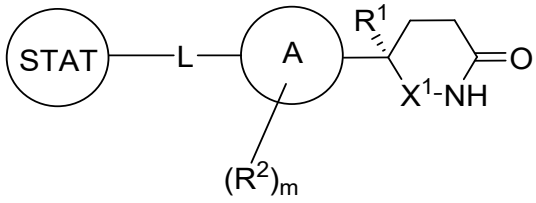
átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00094] Cuando se pretende que un punto de adhesión de $-(R^2)_m$ se represente sobre el Anillo B, y un experto en la técnica apreciaría que, el punto de adhesión de $-(R^2)_m$ pueda estar sobre el Anillo A y también pueda estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible sobre el Anillo A que incluye el anillo en el que se fusiona el Anillo B. Cuando $-R^2$ se adhiere a un átomo de nitrógeno unido a R^4 o R^5, R^4 o R^5 están ausentes y $-R^2$ toma el lugar del grupo R^4 o R^5. Cuando $-R^2$ se adhiere a un átomo de carbono unido a R^3, R^3 está ausente y $-R^2$ toma el lugar del grupo R^3.

[00095] En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula **I-e** anterior se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-e′** o fórmula **I-e″**:



I-e′

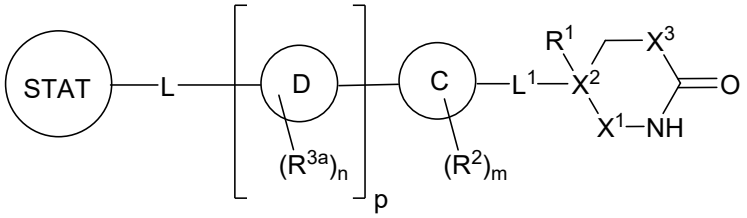


I-e″

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

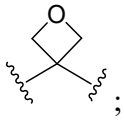
cada uno de STAT, el Anillo A, L, R^1, R^2, X^1, y m son como se definió anteriormente.

[00096] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-f**:



I-f

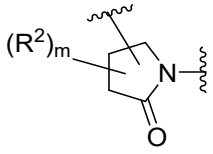
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que, L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que:

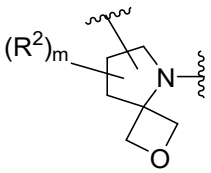
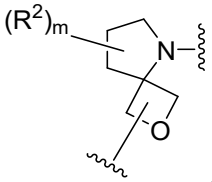
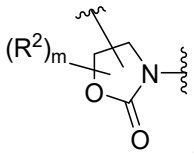
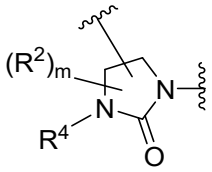
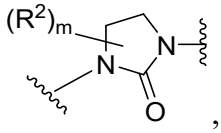
X^1 es una fracción bivalente seleccionada de un enlace covalente, $–CH_2–$, $–CHCF_3–$, $–SO_2–$, –S(O) –, –P(O)R–, –P(O)OR–, $–P(O)NR_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  ;

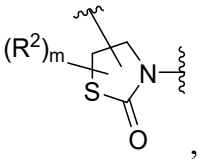
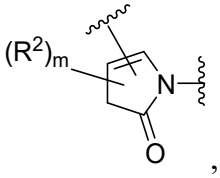
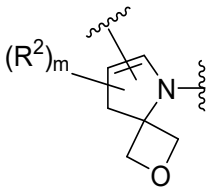
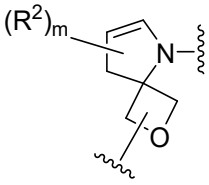
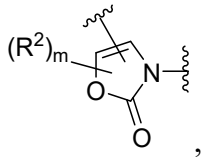
X^2 es un átomo de carbono o átomo de silicio;

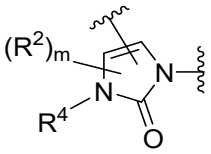
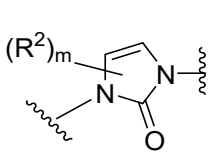
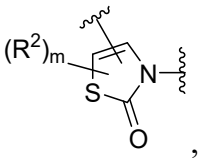
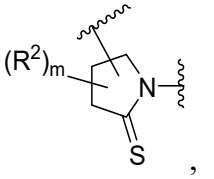
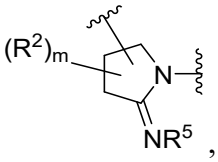
X^3 es una fracción bivalente seleccionada de $–CR_2–$, –NR–, –O–, –S–, o $–Si(R_2)–$;

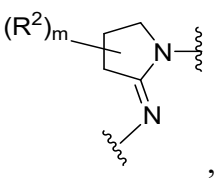
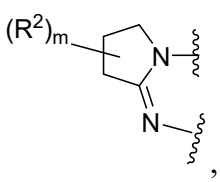
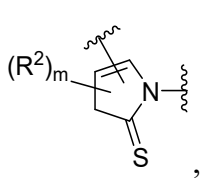
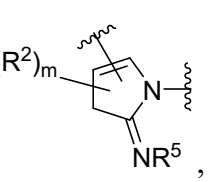
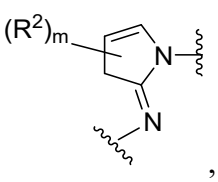
R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, $–P(O)(OR)_2$, $–P(O)(NR_2)OR$, $–P(O)(NR_2)_2$, $–Si(OH)_2R$, $–Si(OH)(R)_2$, $–Si(R)_3$, o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

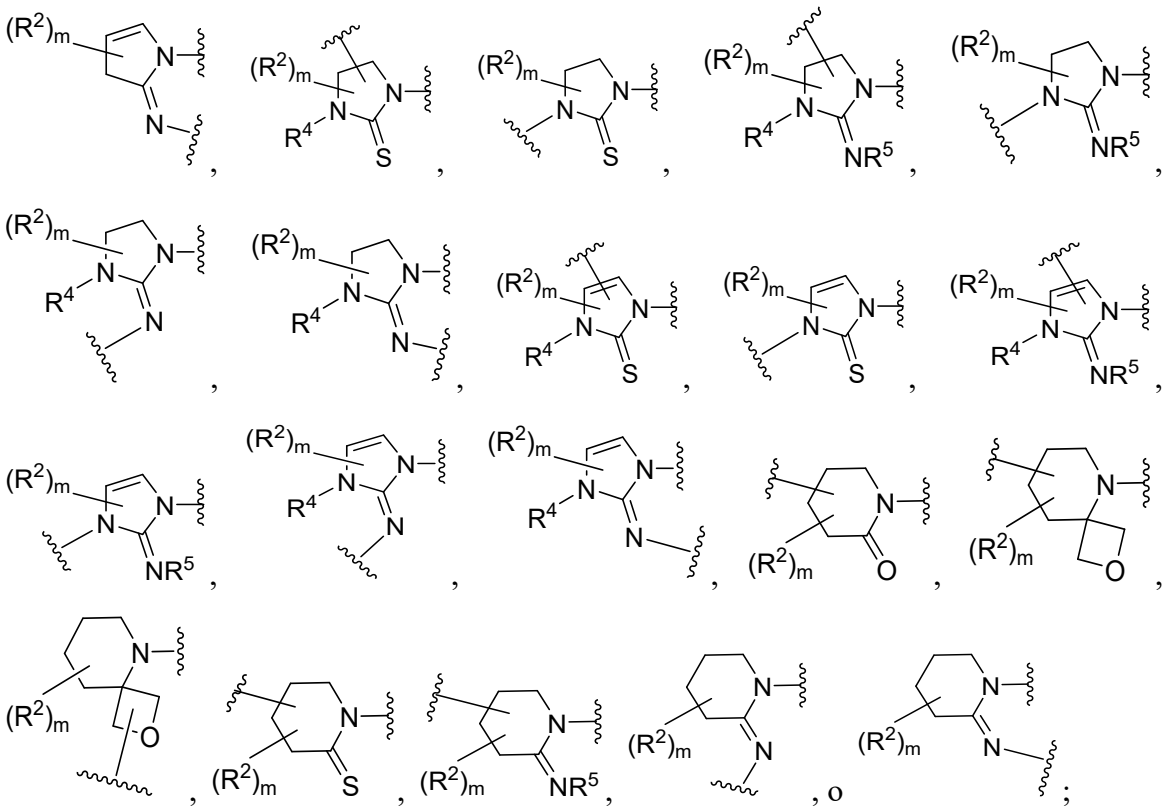
El Anillo C es un anillo mono o bicíclico seleccionado de  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,



cada uno de R^2 y R^{3a} es independientemente hidrógeno, deuterio, –R^6, halógeno, –CN, –NO_2, –OR, -SR, -$N(R)_2$, -$Si(R)_3$, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, –$C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -$C(R)_2N(R)C(O)R$, -$C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, -$OC(O)N(R)_2$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -$OP(O)(OR)(NR_2)$, -$OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)N(R)_2$, –$N(R)S(O)_2R$, -$NP(O)R_2$, -$N(R)P(O)(OR)_2$, -$N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, -$N(R)P(O)(NR_2)_2$, o –$N(R)S(O)_2R$;

El Anillo D se selecciona de un arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, –R^6, halógeno, –CN, –NO_2, –OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, –$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$, o –$N(R)S(O)_2R$;

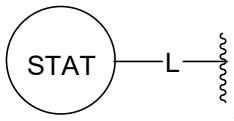
R^5 es hidrógeno, alifático C_{1-6}, o –CN;

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena se reemplazan independiente y opcionalmente con -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, $-S(O)_2-$ o -(C)=CH-;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

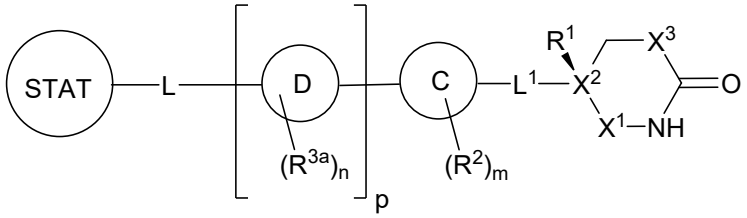
p es 0 o 1, en el que cuando p es 0, el enlace que conecta el Anillo C y el Anillo D se conecta a 

; y

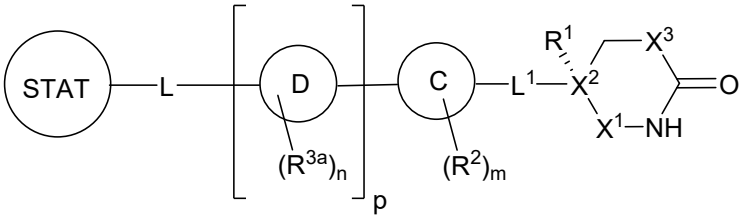
cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R sobre el mismo nitrógeno se toman opcionalmente juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00097] En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula **I-f** anterior se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-f′** o fórmula **I-f′′**:



I-f′

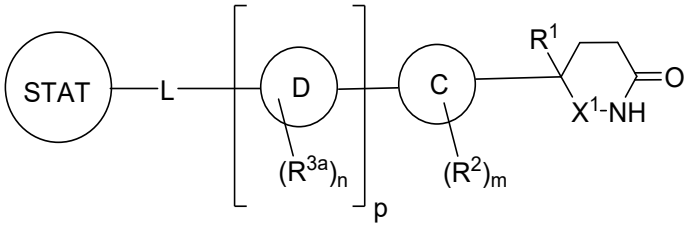


I-f″

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

cada uno de STAT, Anillo C, Anillo D, L, L^1, R^1, R^2, R^{3a}, X^1, X^2, X^3, n, m, y p SON como se definió anteriormente.

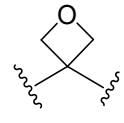
[00098] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-g**:



I-g

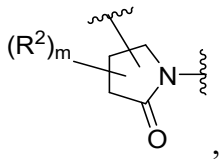
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que:

X^1 es una fracción bivalente seleccionada de un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–

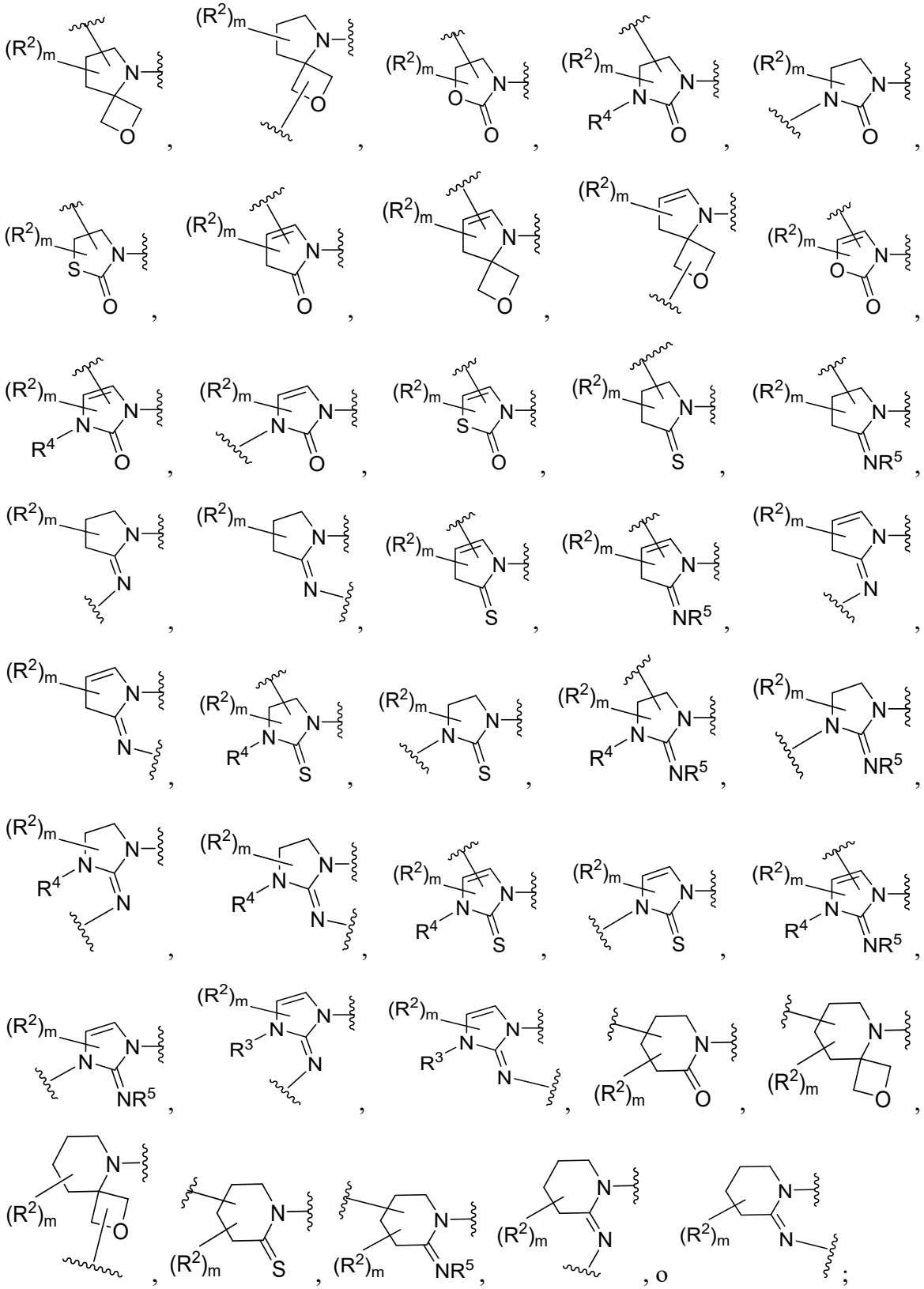


, o ;

R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

El Anillo C es un anillo mono o bicíclico seleccionado de 

,



cada uno de R^2 y R^{3a} es independientemente hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR,

-SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, –$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$, o –$N(R)S(O)_2R$;

El Anillo D se selecciona de arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

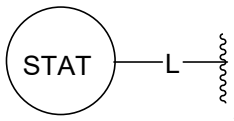
cada R^4 es independientemente hidrógeno, –R^6, halógeno, –CN, –NO_2, –OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, –$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$, o –$N(R)S(O)_2R$;

R^5 es hidrógeno, alifático C_{1-6}, o –CN;

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

m es 0, 1, o 2;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 0 o 1, en el que cuando p es 0, el enlace que conecta el Anillo C y el Anillo D se conecta a 

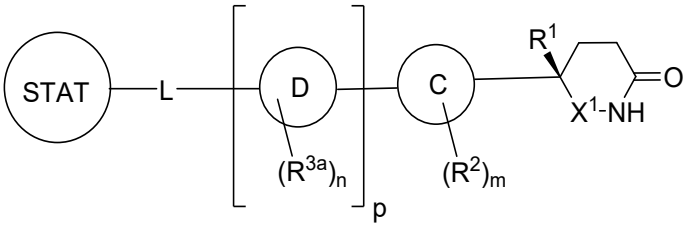
; y

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

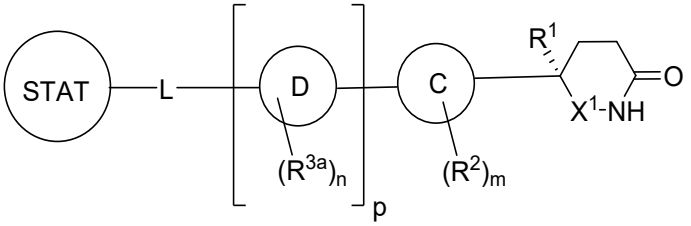
dos grupos R sobre el mismo nitrógeno se toman opcionalmente juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno,

independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00099] En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula **I-g** anterior se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-g′** o fórmula **I-g′′**:



I-g′

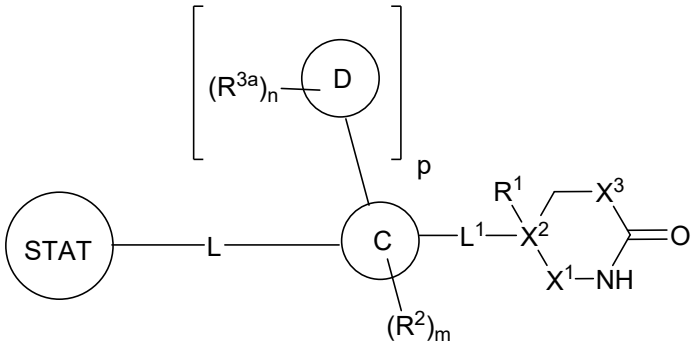


I-g′′

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

cada uno de STAT, Anillo C, Anillo D, L, R^1, R^2, R^{3a}, X^1, n, m, y p SON como se definió anteriormente.

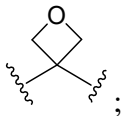
[000100] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-h**:



I-h

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que:

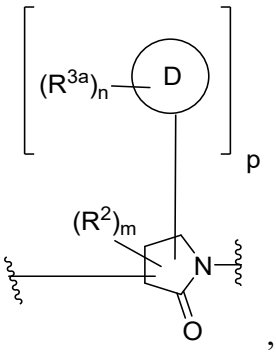
X^1 es una fracción bivalente seleccionada de un enlace covalente, $–CH_2–$, $–CHCF_3–$, –

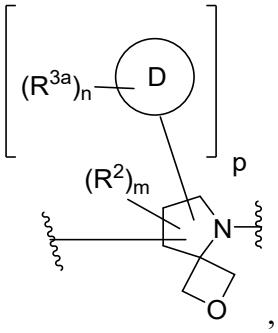
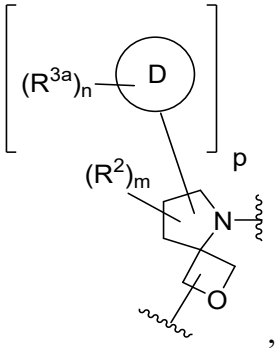
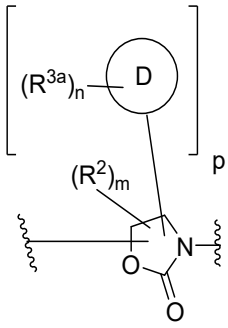
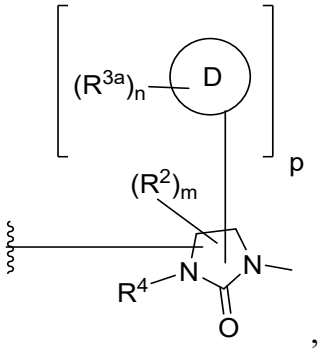
SO_2–, –S(O) –, –P(O)R–, –P(O)OR–, –P(O)NR_2–, –C(O)–, –C(S)–, o  ;

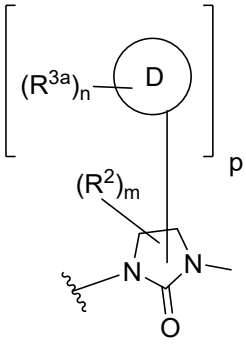
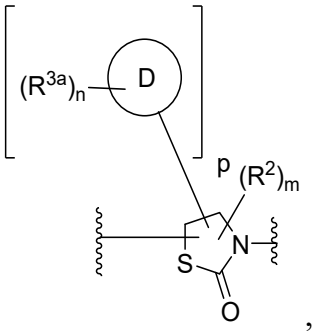
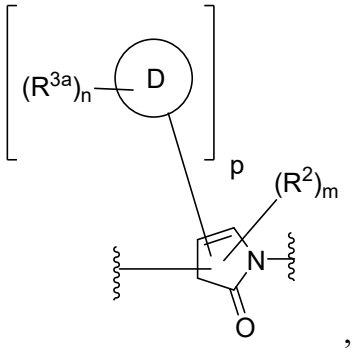
X^2 es un átomo de carbono o átomo de silicio;

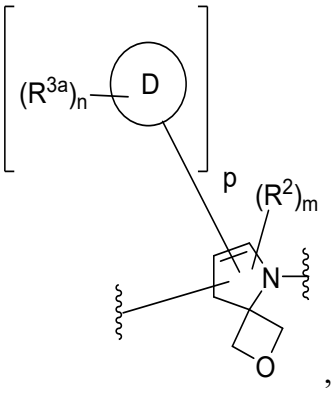
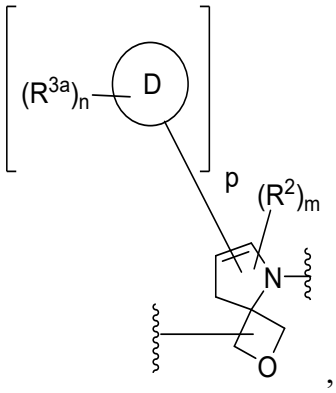
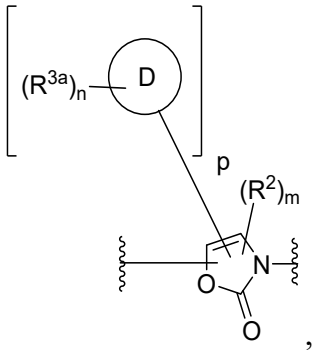
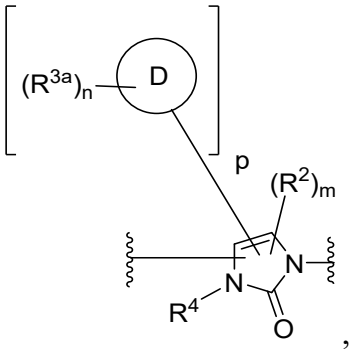
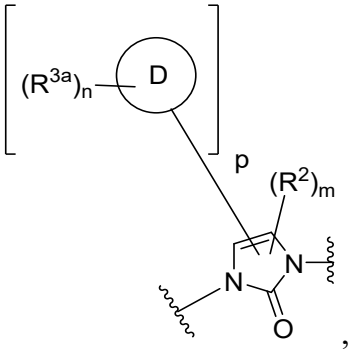
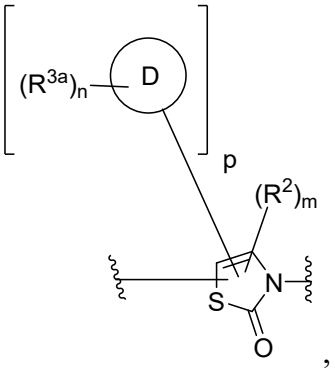
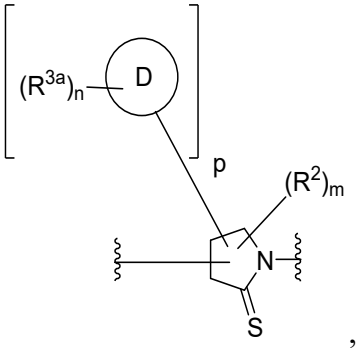
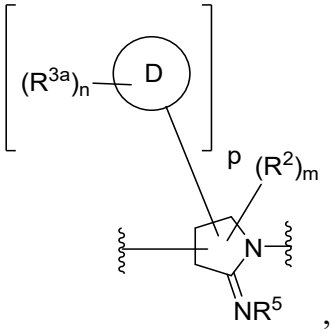
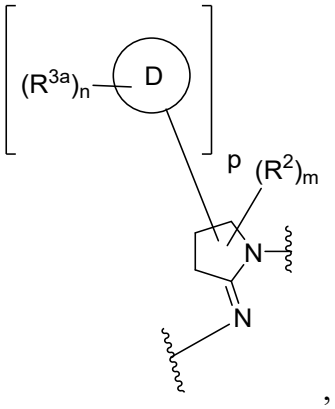
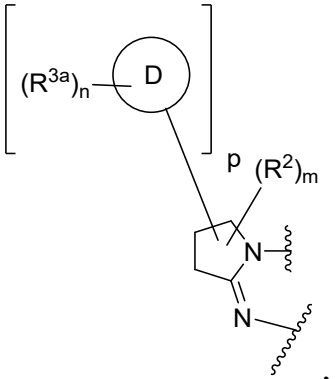
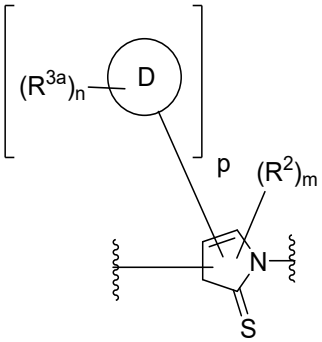
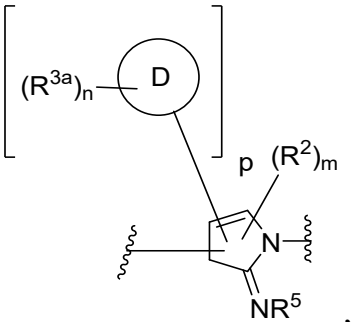
X^3 es una fracción bivalente seleccionada de –CR_2–, –NR–, –O–, –S–, o –Si(R_2)–;

R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, –$S(O)_2$R, –NR_2, –$P(O)(OR)_2$, –$P(O)(NR_2)OR$, –$P(O)(NR_2)_2$, –$Si(OH)_2$R, –$Si(OH)(R)_2$, –$Si(R)_3$, o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

El Anillo C es un anillo mono o bicíclico seleccionado de  ,

 ,  ,  ,  ,

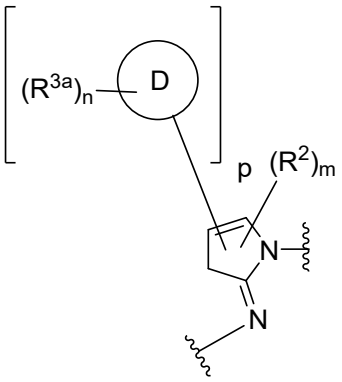
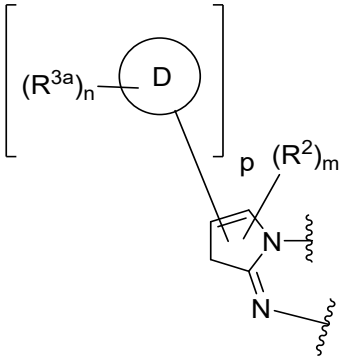
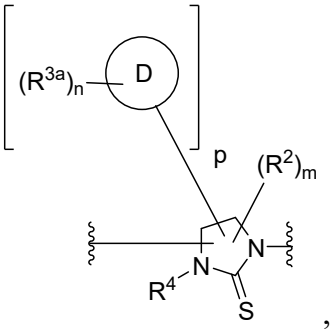
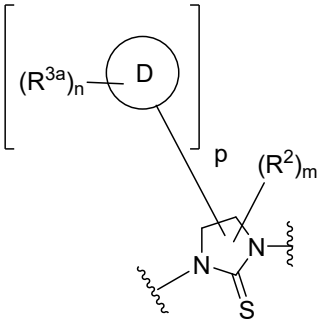
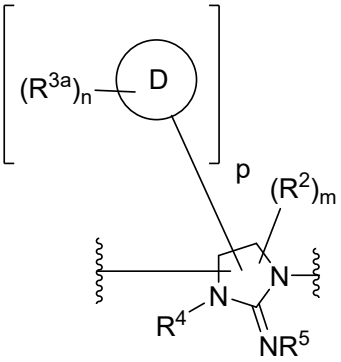
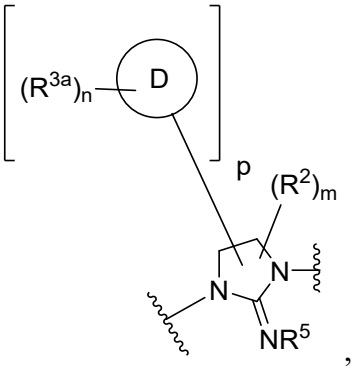
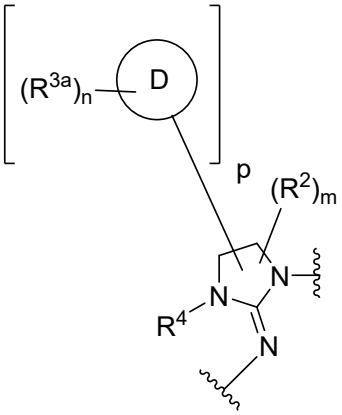
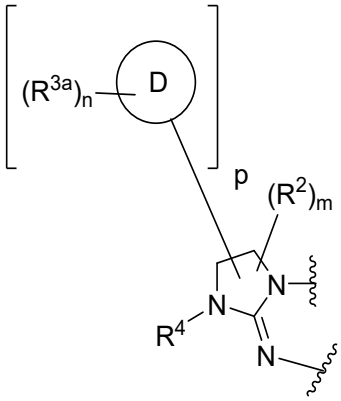
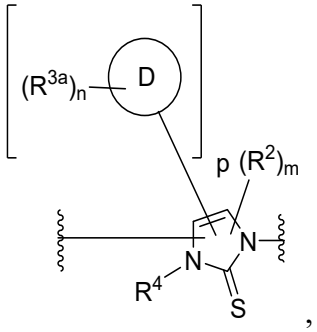
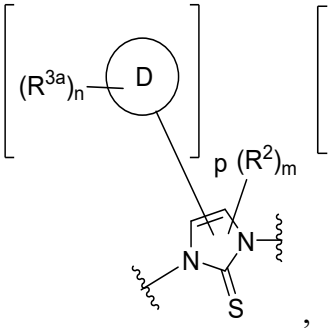
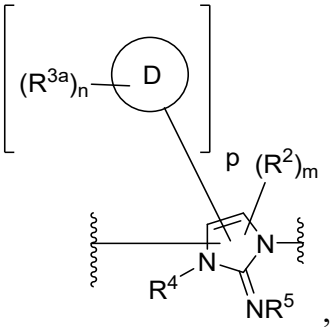
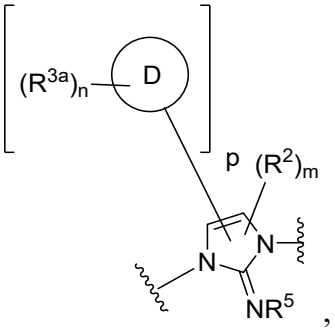
 ,  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

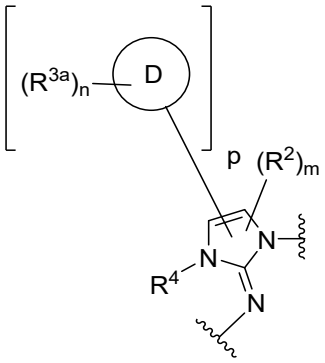
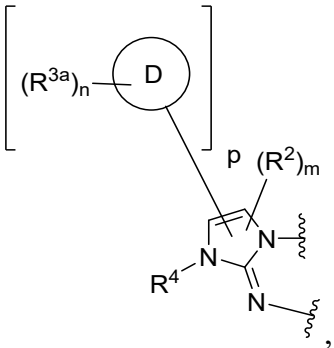
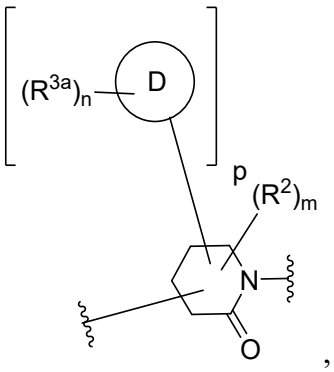
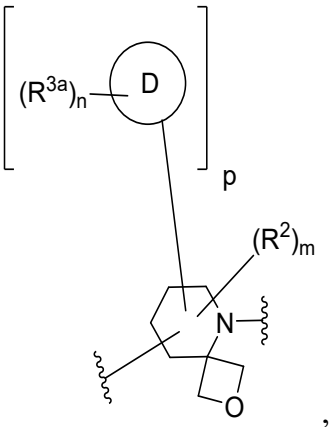
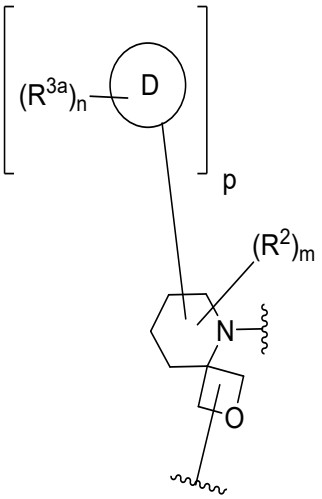
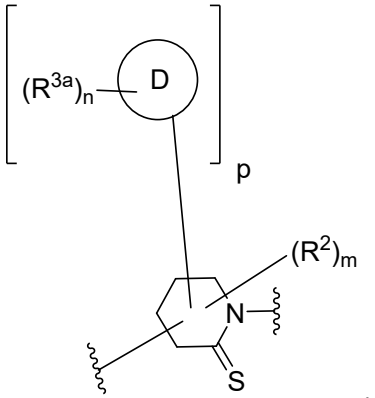
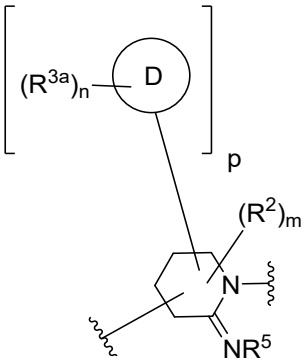
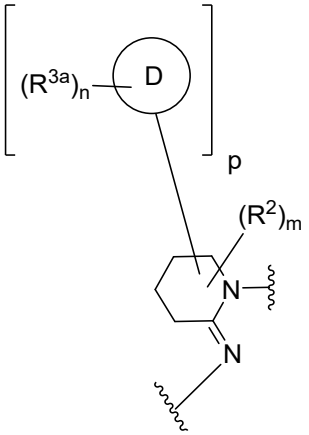
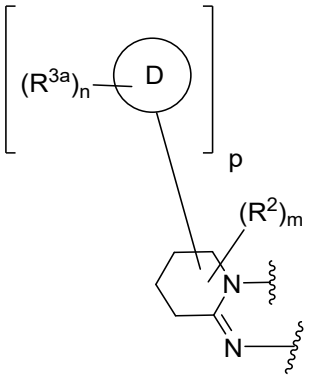
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

cada uno de o R^2 y R^{3a} es independientemente hidrógeno, deuterio, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

El Anillo D se selecciona de arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 es hidrógeno, alifático C_{1-6}, o –CN;

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena se reemplazan independiente y opcionalmente con -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, $-S(O)_2-$ o -(C)=CH-;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

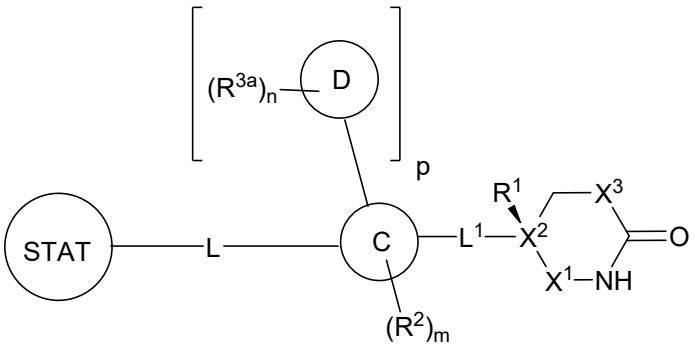
p es 0 o 1; y

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

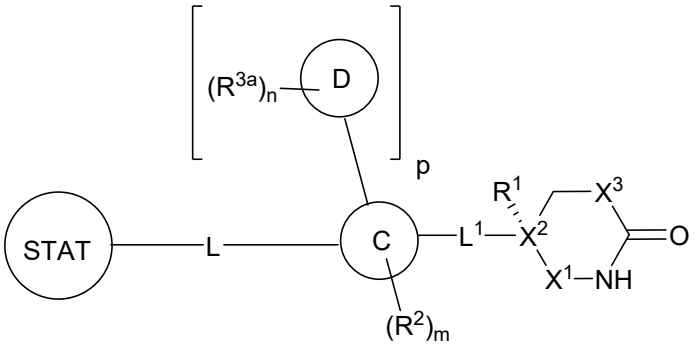
dos grupos R sobre el mismo nitrógeno opcionalmente se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o

heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[000101] En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula **I-h** anterior se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-h′** o fórmula **I-h″**:



I-h′

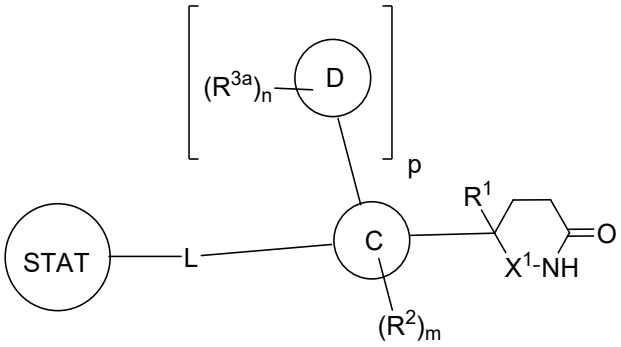


I-h″

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

cada uno de STAT, Anillo C, Anillo D, L, L^1, R^1, R^2, R^{3a}, X^1, X^2, X^3, m, n, y p son como se definió anteriormente.

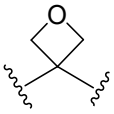
[000102] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-i**:



I-i

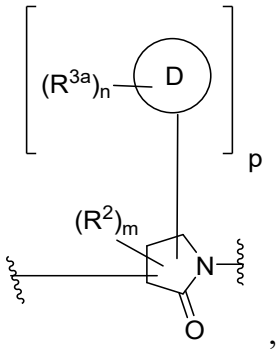
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que:

X^1 es una fracción bivalente seleccionada de un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–

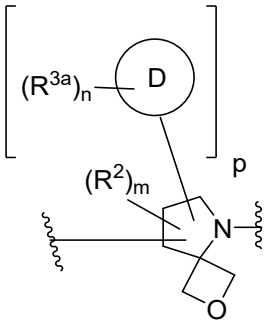


, o ;

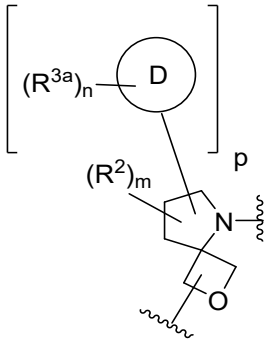
R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

El Anillo C es un anillo mono o bicíclico seleccionado de 

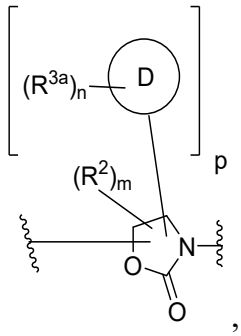
,



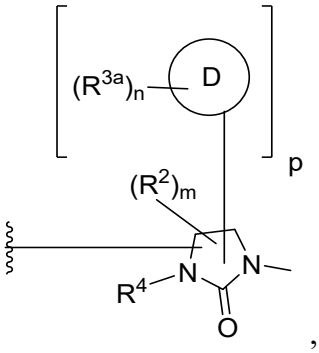
,



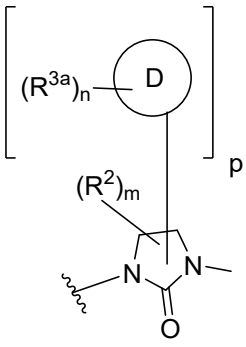
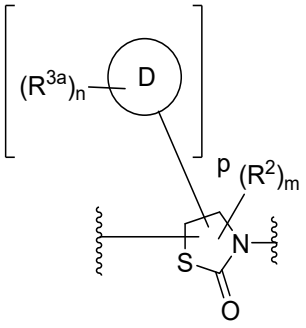
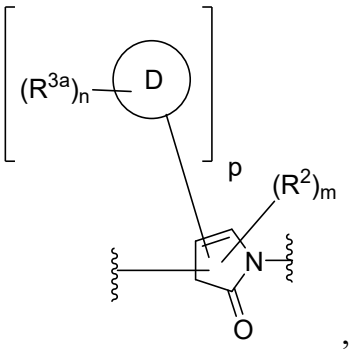
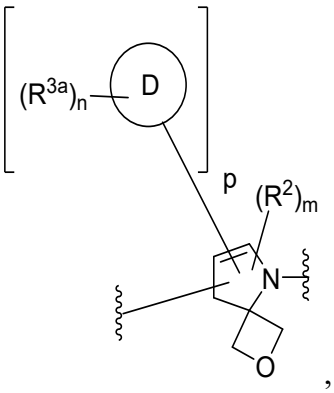
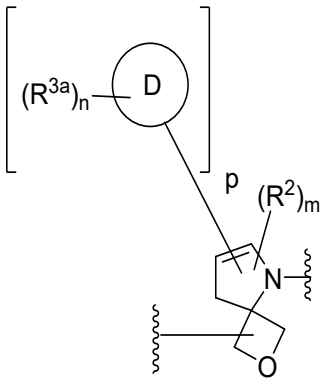
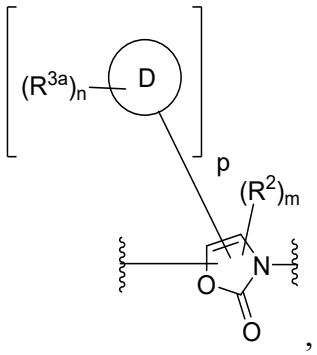
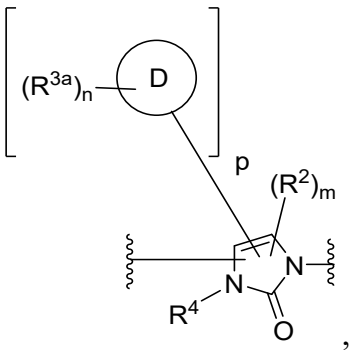
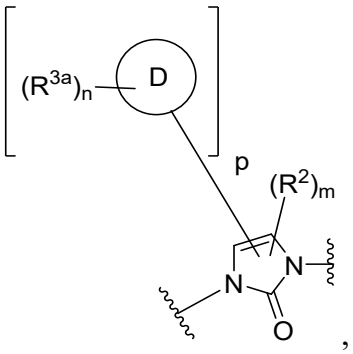
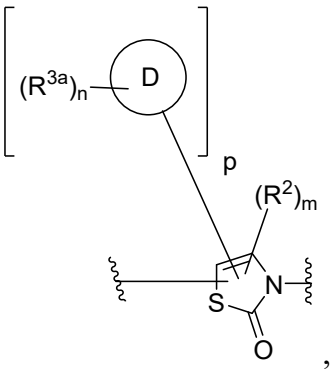
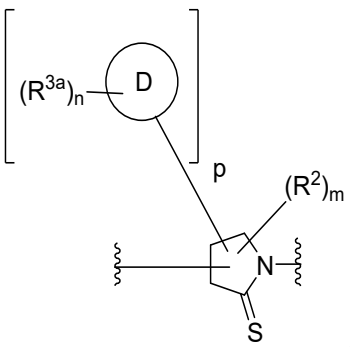
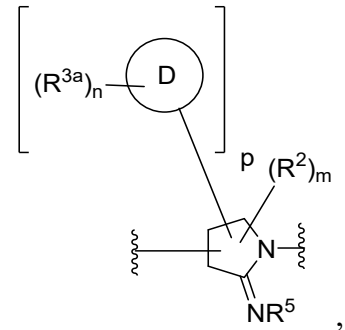
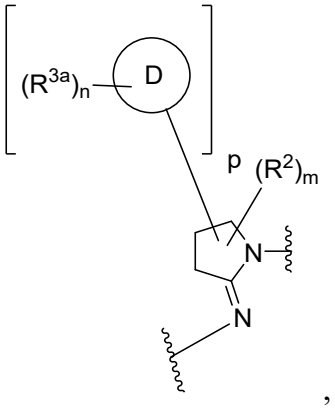
,



,



,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

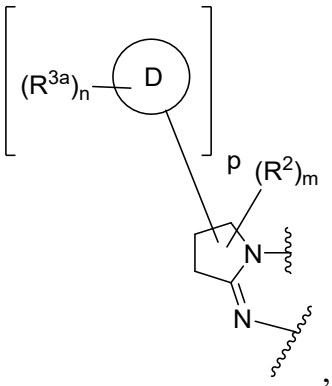
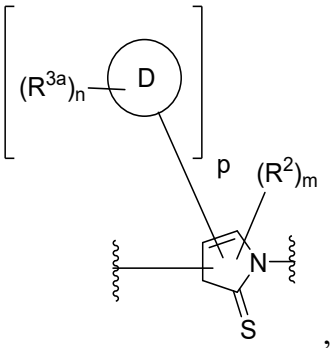
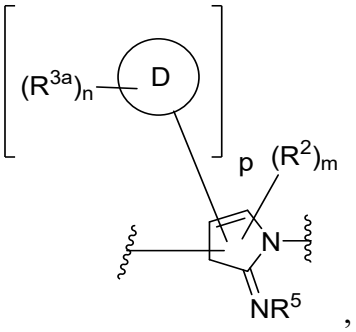
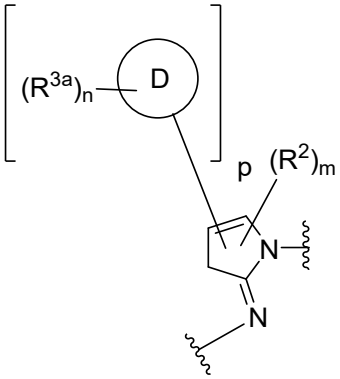
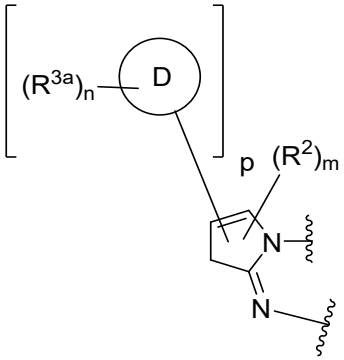
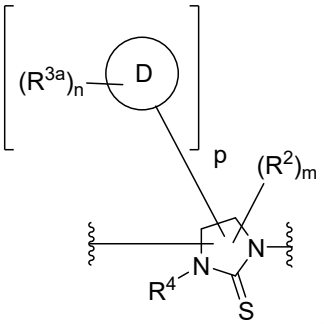
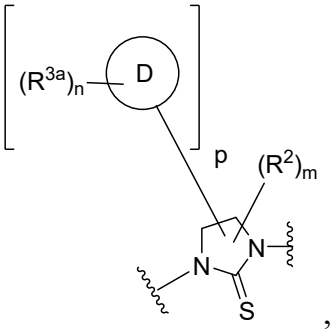
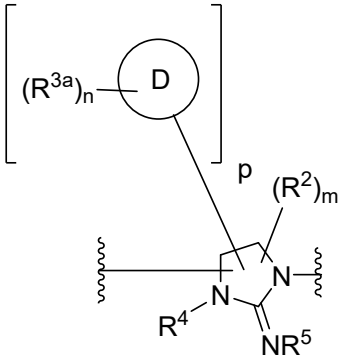
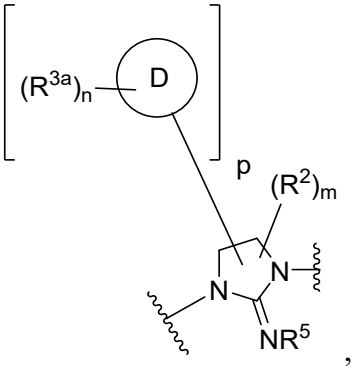
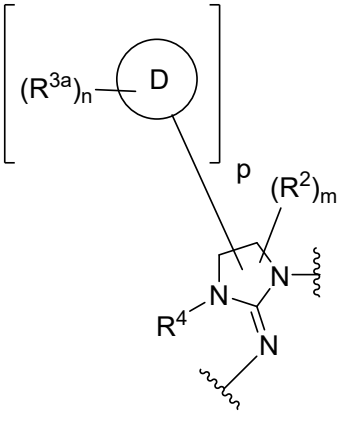
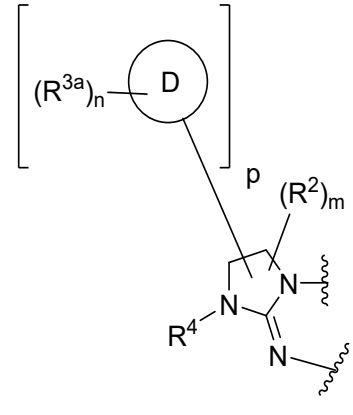
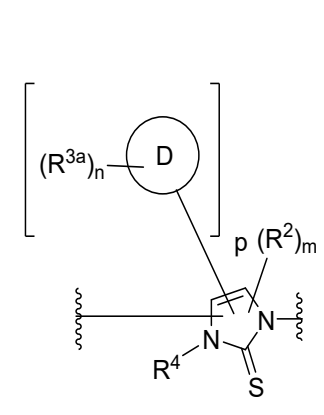
,

,

,

,

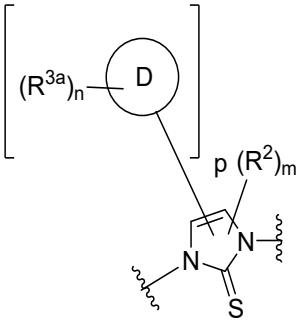
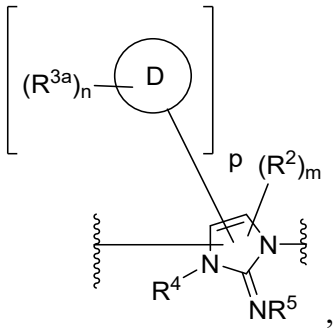
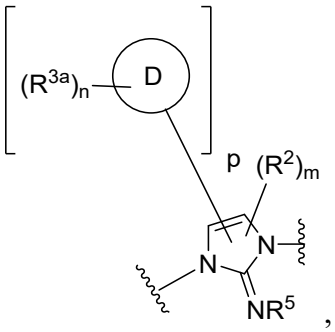
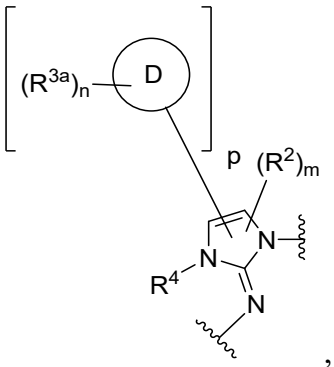
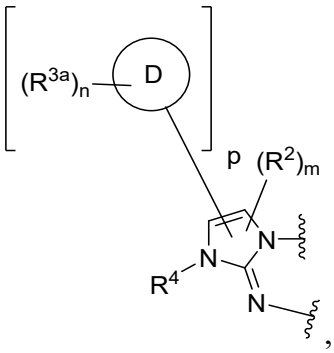
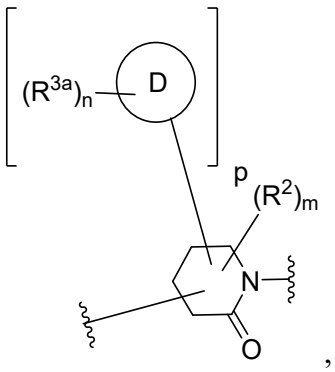
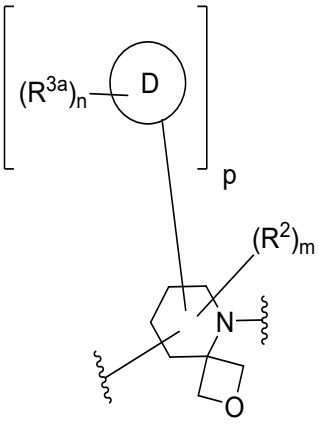
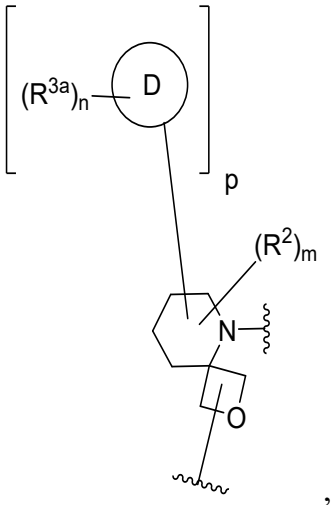
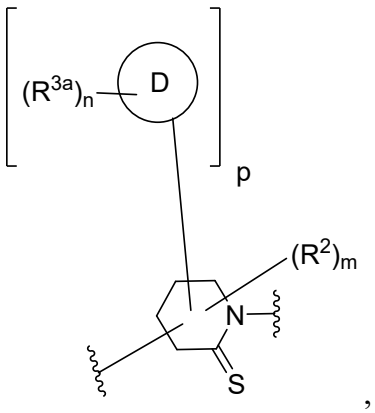
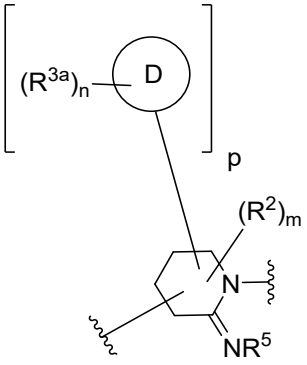
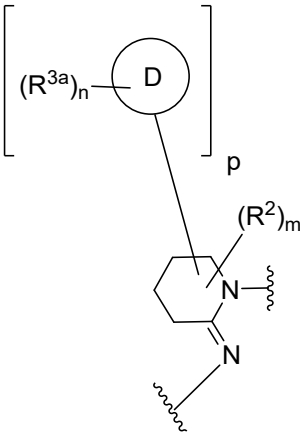
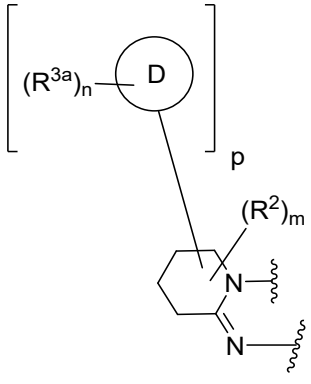
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, o

;

cada uno de R^2, R^{3a}, y R^4 es independientemente hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

El Anillo D se selecciona de arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^5 es hidrógeno, alifático C_{1-6}, o –CN;

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

m es 0, 1, o 2;

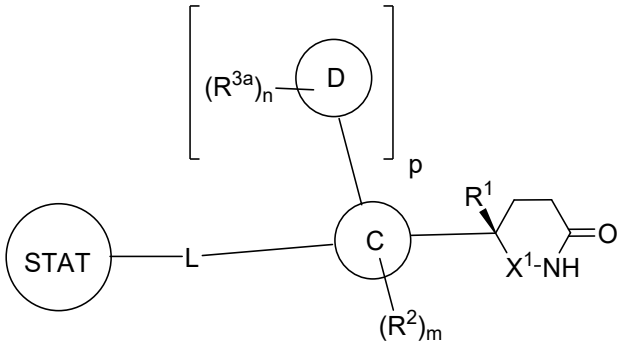
n es 0, 1, 2, 3, o 4;

p es 0 o 1; y

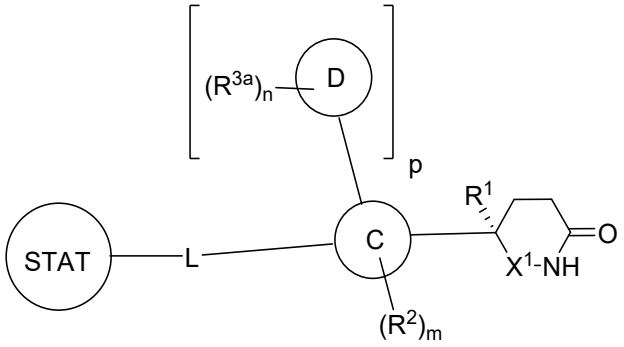
cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R sobre el mismo nitrógeno se toman opcionalmente juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[000103] En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula **I-i** anterior se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-i′** o fórmula **I-i′′**:



I-i′

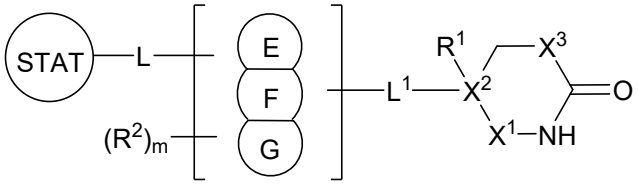


I-i″

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

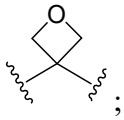
cada uno de STAT, Anillo C, Anillo D, L, R^1, R^2, R^{3a}, X^1, m, n, y p son como se definió anteriormente.

[000104] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-j**:



I-j

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que:

X^1 es una fracción bivalente seleccionada de un enlace covalente, $–CH_2–$, $–CHCF_3–$, $–SO_2–$, –S(O) –, –P(O)R–, –P(O)OR–, $–P(O)NR_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o 

;

X^2 es un átomo de carbono o átomo de silicio;

X^3 es una fracción bivalente seleccionada de $–CR_2–$, –NR–, –O–, –S–, o $–Si(R_2)–$;

R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $–P(O)(OR)_2$, $–P(O)(NR_2)OR$, $–P(O)(NR_2)_2$, $–Si(OH)_2R$, $–Si(OH)(R)_2$, $-Si(R)_3$, o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R sobre el mismo nitrógeno se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, deuterio, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

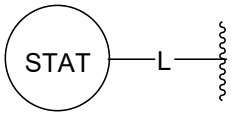
cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

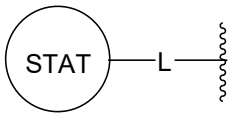
cada uno del Anillo E, Anillo F, y Anillo G es independientemente un anillo fusionado seleccionado de arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, o

heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre,, en el que cada uno del Anillo E, Anillo F, y Anillo G se sustituye adicional independiente y opcionalmente con 1-2 grupos oxo;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena se reemplazan independiente y opcionalmente con -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, $-S(O)_2-$ o -(C)=CH-; y

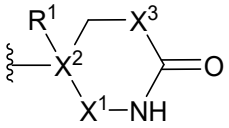
m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o 16.

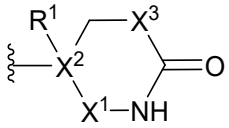
[000105] Cuando se pretende que un punto de adhesión de 

se represente sobre el Anillo E, Anillo F, o Anillo G, y un experto en la técnica apreciaría que, el punto de adhesión de 

puede estar sobre cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible sobre el Anillo E, Anillo F, o Anillo G, que incluye el anillo al que se fusionan el Anillo E o Anillo G al Anillo F.

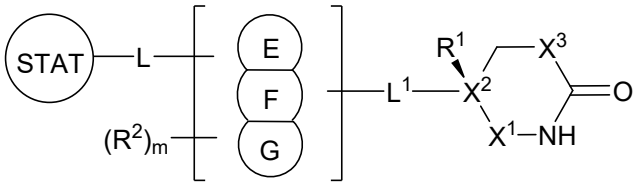
[000106] Cuando se pretende que un punto de adhesión de $-(R^2)_m$ se represente sobre el Anillo E, Anillo F, o Anillo G, y un experto en la técnica apreciaría que, el punto de adhesión de $-(R^2)_m$ puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible sobre el Anillo E, Anillo F, o Anillo G que incluye el átomo de carbono al que se fusionan el Anillo E o Anillo G al Anillo F.

[000107] Donde se pretende que, un punto de adhesión de 

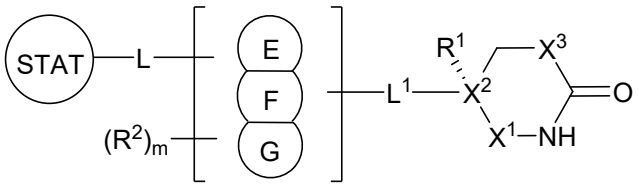
se represente sobre el Anillo E, Anillo F, o Anillo G, y un experto en la técnica apreciaría que, el punto de adhesión de 

puede estar sobre cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible sobre el Anillo E, Anillo F, o Anillo G, que incluye el átomo de carbono al que se fusionan el Anillo E o Anillo G al Anillo F.

[000108] En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula **I-j** anterior se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-j′** o fórmula **I-j″**:



I-j′

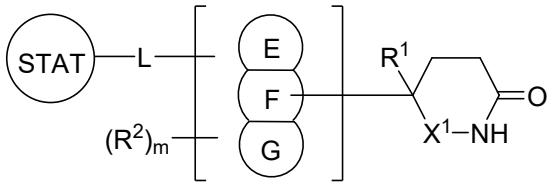


I-j″

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

cada uno de STAT, Anillo E, Anillo F, Anillo G, L, L^1, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, y m son como se definió anteriormente.

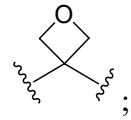
[000109] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-k**:



I-k

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que:

X^1 es una fracción bivalente seleccionada de un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–

, o 

;

R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $-Si(R)_3$, o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno,

oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

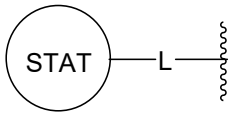
dos grupos R sobre el mismo nitrógeno se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

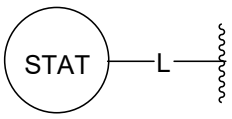
cada R^2 es independientemente hidrógeno, deuterio, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada uno del Anillo E, Anillo F, y Anillo G es independientemente un anillo fusionado seleccionado de arilo de 6 miembros que contiene 0-3 nitrógenos, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre,, en el que cada uno del Anillo E, Anillo F, y Anillo G se sustituye adicional independiente y opcionalmente con 1-2 grupos oxo; y

m es 0, 1, 2, 3, o 4.

[000110] Donde se pretende que, un punto de adhesión de 

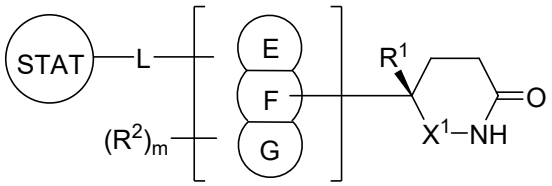
se represente sobre el Anillo E, Anillo F, o Anillo G, y un experto en la técnica apreciaría que, el punto de adhesión de 

puede estar sobre cualquier átomo de carbono o nitrógeno

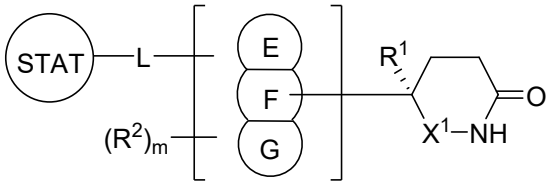
disponible sobre el Anillo E, Anillo F, o Anillo G, que incluye el anillo al que se fusionan el Anillo E o Anillo G al Anillo F.

[000111] Cuando se pretende que, un punto de adhesión de $–(R^2)_m$ se represente sobre el Anillo E, Anillo F, o Anillo G, y un experto en la técnica apreciaría que, el punto de adhesión de $–(R^2)_m$ puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible sobre el Anillo E, Anillo F, o Anillo G que incluye el átomo de carbono al que se fusionan el Anillo E o Anillo G al Anillo F.

[000112] En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula **I-k** anterior se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-k′** o fórmula **I-k″**:



I-k′

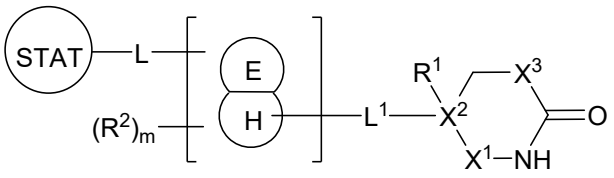


I-k″

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

cada uno de STAT, L, Anillo E, Anillo F, Anillo G, L, R^1, R^2, X^1, y m son como se definió anteriormente.

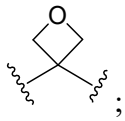
[000113] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-l**:



I-l

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que:

X^1 es una fracción bivalente seleccionada de un enlace covalente, $–CH_2–$, $–CHCF_3–$, –

SO_2–, –S(O)–, –P(O)R–, –P(O)OR–, –P(O)NR_2–, –C(O)–, –C(S)–, o  ;

X^2 es un átomo de carbono o átomo de silicio;

X^3 es una fracción bivalente seleccionada de –CR_2–, –NR–, –O–, –S–, o –Si(R_2)–;

R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, –$S(O)_2$R, –$N(R)_2$, –$P(O)(OR)_2$, –P(O)(NR_2)OR, –$P(O)(NR_2)_2$, –$Si(OH)_2$R, –Si(OH)$(R)_2$, -$Si(R)_3$, o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R sobre el mismo nitrógeno se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, deuterio, –R^6, halógeno, –CN, –NO_2, –OR, -SR, -$N(R)_2$, -$Si(R)_3$, -$S(O)_2$R, -$S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, –$C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -$C(R)_2N(R)C(O)R$, -$C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, -$OC(O)N(R)_2$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -OP(O)(OR)(NR_2), -$OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)N(R)_2$, –N(R)$S(O)_2$R, -$NP(O)R_2$, -N(R)P(O)$(OR)_2$, -N(R)P(O)(OR)(NR_2), -$N(R)P(O)(NR_2)_2$, o –N(R)$S(O)_2$R;

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

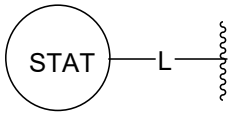
El Anillo E es un anillo fusionado seleccionado de arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3

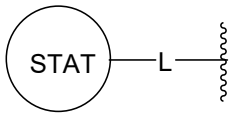
heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

El Anillo H es un anillo fusionado seleccionado de un anillo carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 7-9 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, en el que el Anillo E se sustituye adicional y opcionalmente con 1-2 grupos oxo;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena se reemplazan independiente y opcionalmente con -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, $-S(O)_2-$ o -(C)=CH-;

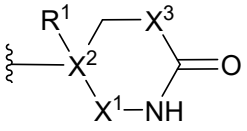
m es 0, 1, 2, 3, o 4.

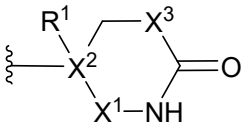
[000114] Cuando se pretende que, un punto de adhesión de 

se represente sobre el Anillo E o Anillo H, y un experto en la técnica apreciaría que, el punto de adhesión de 

puede estar sobre cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible sobre el Anillo E o Anillo H que incluye el átomo de carbono al que se fusionan el Anillo E y Anillo H.

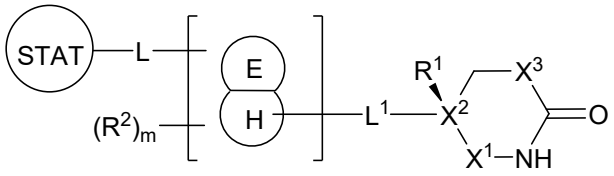
[000115] Cuando se pretende que, un punto de adhesión de $-(R^2)_m$ se represente sobre el Anillo E y Anillo H, y un experto en la técnica apreciaría que, el punto de adhesión de $-(R^2)_m$ puede estar sobre cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible sobre el Anillo E o Anillo H que incluye el átomo de carbono al que se fusionan el Anillo E y Anillo H.

[000116] Cuando se pretende que, un punto de adhesión de 

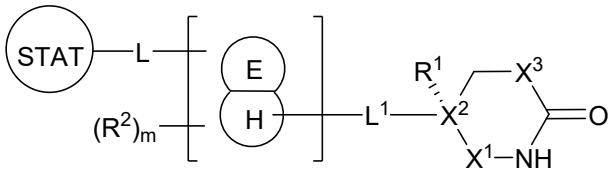
se represente sobre el Anillo E y Anillo H, y un experto en la técnica apreciaría que, el punto de adhesión de 

puede estar sobre cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible sobre el Anillo E o Anillo H que incluye el átomo de carbono al que se fusionan el Anillo E y Anillo H.

[000117] En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula **I-l** anterior se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-l′** o fórmula **I-l″**:



I-l′

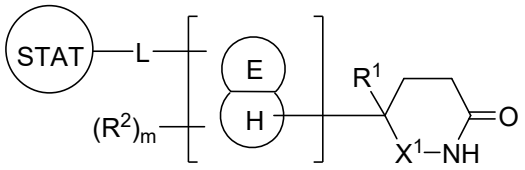


I-l″

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

cada uno de STAT, Anillo E, Anillo H, L, L^1, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, y m son como se definió anteriormente.

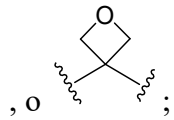
[000118] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-m**:



I-m

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que:

X^1 es una fracción bivalente seleccionada de un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–



, o ;

R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $-Si(R)_3$, o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7

miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R sobre el mismo nitrógeno se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

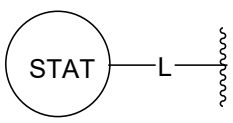
cada R^2 es independientemente hidrógeno, deuterio, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

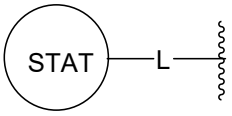
El Anillo E es un anillo fusionado seleccionado de arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

El Anillo H es un anillo seleccionado de un anillo carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 7-9 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, en el que el Anillo E se sustituye adicional y opcionalmente con 1-2 grupos oxo; y

m es 0, 1, 2, 3, o 4.

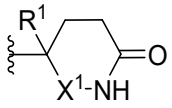
[000119] Cuando se pretende que, un punto de adhesión de 

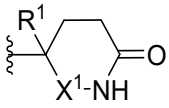
se represente sobre el Anillo E o Anillo H, y un experto en la técnica apreciaría que, el punto de adhesión de



puede estar sobre cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible sobre el Anillo E o Anillo H que incluye el átomo de carbono al que se fusionan el Anillo E y Anillo H.

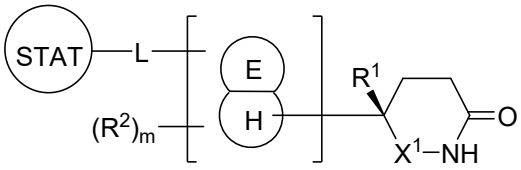
[000120] Cuando se pretende que, un punto de adhesión de $-(R^2)_m$ se represente sobre el Anillo E y Anillo H, y un experto en la técnica apreciaría que, el punto de adhesión de $-(R^2)_m$ puede estar sobre cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible sobre el Anillo E o Anillo H que incluye el átomo de carbono al que se fusionan el Anillo E y Anillo H.

[000121] Cuando se pretende que, un punto de adhesión de 

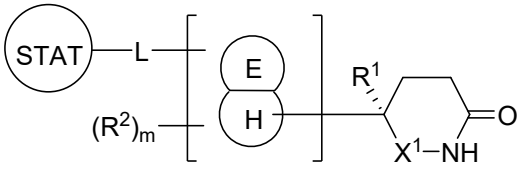
se represente sobre el Anillo E y Anillo H, y un experto en la técnica apreciaría que, el punto de adhesión de 

puede estar sobre cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible sobre el Anillo E o Anillo H que incluye el átomo de carbono al que se fusionan el Anillo E y Anillo H.

[000122] En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula **I-m** anterior se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-m′** o fórmula **I-m″**:



I-m′

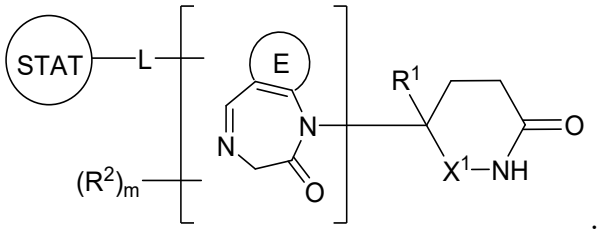


I-m″

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

cada uno de STAT, Anillo E, Anillo H, L, R^1, R^2, X^1, y m son como se definió anteriormente.

[000123] En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula **I-m** anterior se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-m-1**:

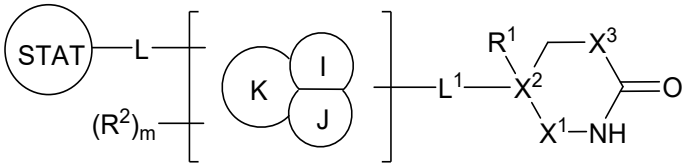


I-m-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

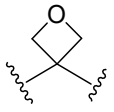
cada uno de STAT, L, Anillo E, X^1, R^1, R^2, y m son como se definió anteriormente.

[000124] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-n**:



I-n

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X^1 es una fracción bivalente seleccionada de un enlace covalente, $–CH_2–$, $–CHCF_3–$, $–SO_2–$, –S(O) –, –P(O)R–, –P(O)OR–, $–P(O)NR_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  ;

X^2 es un átomo de carbono o átomo de silicio;

X^3 es una fracción bivalente seleccionada de $–CR_2–$, –NR–, –O–, –S–, o $–Si(R_2)–$;

R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, $–P(O)(OR)_2$, $–P(O)(NR_2)OR$, $–P(O)(NR_2)_2$, $–Si(OH)_2R$, $–Si(OH)(R)_2$, $–Si(R)_3$, o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R sobre el mismo nitrógeno se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o

heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, deuterio, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

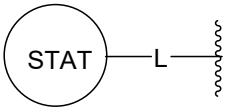
cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

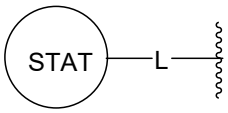
cada uno del Anillo I y J es independientemente un anillo fusionado seleccionado de arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

El Anillo K es un anillo fusionado seleccionado de un anillo carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 6-12 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, en el que el Anillo H se sustituye adicional y opcionalmente con 1-2 grupos oxo;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena se reemplazan independiente y opcionalmente con -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2$-, -CH(R)-, $-C(F)_2$-, -N(R)-, $-S(O)_2$- o -(C)=CH-; y

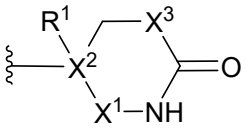
m es 0, 1, 2, 3, o 4.

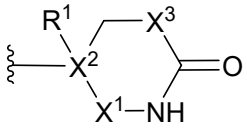
[000125] Cuando se pretende que, un punto de adhesión de 

se represente sobre el Anillo I, Anillo J, y Anillo K y un experto en la técnica apreciaría que, el punto de adhesión de 

puede estar sobre cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible sobre el Anillo I, Anillo J, o Anillo K, que incluye el átomo de carbono al que se fusionan el Anillo I, Anillo J, y Anillo K.

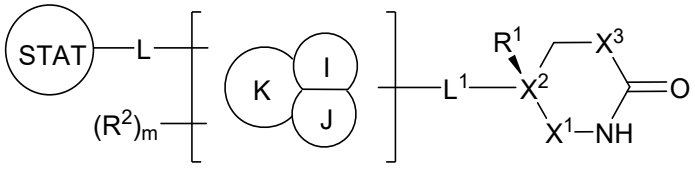
[000126] Cuando se pretende que, un punto de adhesión de $-(R^2)_m$ se represente sobre el Anillo I, Anillo J, y Anillo K, y un experto en la técnica apreciaría que, el punto de adhesión de $-(R^2)_m$ puede estar sobre cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible sobre el Anillo I, Anillo J, o Anillo K, que incluye el átomo de carbono al que se fusionan el Anillo I, Anillo J, y Anillo K.

[000127] Cuando se pretende que, un punto de adhesión de 

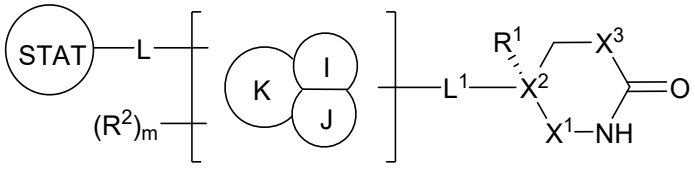
se represente sobre el Anillo I, Anillo J, y Anillo K, y un experto en la técnica apreciaría que, el punto de adhesión de 

puede estar sobre cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible sobre el Anillo I, Anillo J, o Anillo K, que incluye el átomo de carbono al que se fusionan el Anillo I, Anillo J, y Anillo K.

[000128] En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula **I-n** anterior se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-n′** o fórmula **I-n″**:



I-n′

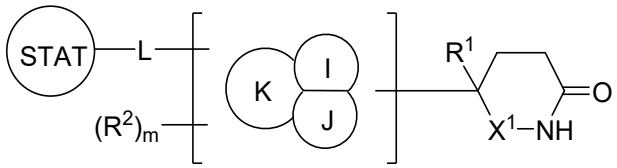


I-n″

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

cada uno de STAT, Anillo I, Anillo J, Anillo K, L, L^1, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, y m son como se definió anteriormente.

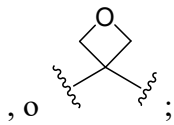
[000129] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-o**:



I-o

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X^1 es una fracción bivalente seleccionada de un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–



, o ;

R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $-Si(R)_3$, o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R sobre el mismo nitrógeno se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, deuterio, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

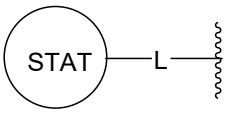
cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7

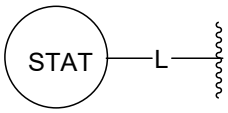
miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada uno del Anillo I y J es independientemente un anillo fusionado seleccionado de arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

El Anillo K es un anillo fusionado seleccionado de un anillo carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 6-12 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, en el que el Anillo H se sustituye adicional y opcionalmente con 1-2 grupos oxo; y

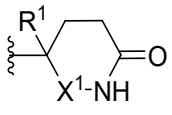
m es 0, 1, 2, 3, o 4.

[000130] Cuando se pretende que, un punto de adhesión de 

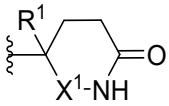
se represente sobre el Anillo I, Anillo J, y Anillo K, y un experto en la técnica apreciaría que, el punto de adhesión de 

puede estar sobre cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible sobre el Anillo I, Anillo J, o Anillo K, que incluye el átomo de carbono al que se fusionan el Anillo I, Anillo J, y Anillo K.

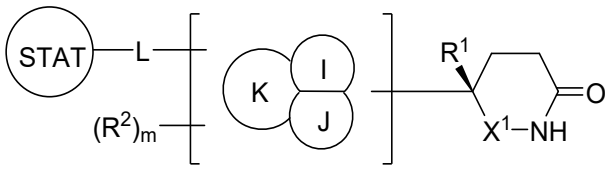
[000131] Cuando se pretende que, un punto de adhesión de $-(R^2)_m$ se represente sobre el Anillo I, Anillo J, y Anillo K, y un experto en la técnica apreciaría que, el punto de adhesión de $-(R^2)_m$ puede estar sobre cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible sobre el Anillo I, Anillo J, o Anillo K, que incluye el átomo de carbono al que se fusionan el Anillo I, Anillo J, y Anillo K.

[000132] Cuando se pretende que, un punto de adhesión de 

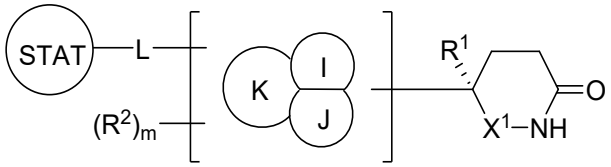
se represente sobre el Anillo I, Anillo J, y Anillo K, y un experto en la técnica apreciaría que, el punto de adhesión de


puede estar sobre cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible sobre el Anillo I, Anillo J, o Anillo K, que incluye el átomo de carbono al que se fusionan el Anillo I, Anillo J, y Anillo K.

[000133] En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula **I-o** anterior se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-o′** o fórmula **I-o′′**:



I-o′

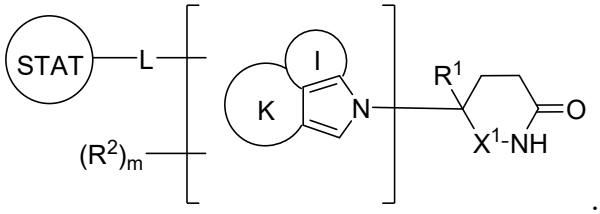


I-o′′

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

cada uno de STAT, Anillo I, Anillo J, Anillo K, L, R^1, R^2, X^1, y m son como se definió anteriormente.

[000134] En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula **I-o** anterior se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-o-1**:

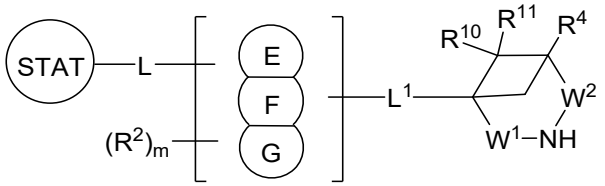


I-o-1

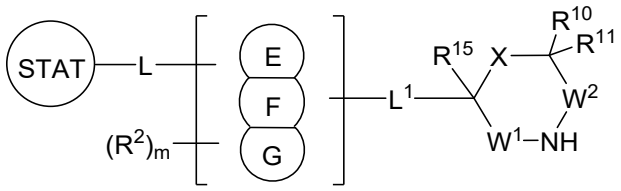
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

cada uno de STAT, L, Anillo I, Anillo K, X^1, R^1, R^2, y m son como se definió anteriormente.

[000135] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-o-2** o **I-o-3**:



I-o-2



I-o-3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que:

cada R^2 es independientemente hidrógeno, deuterio, –R^6, halógeno, –CN, –NO_2, –OR, -SR, -NR_2, -SiR_3, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, –$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -$C(R)_2N(R)C(O)R$, -$C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, -$OC(O)N(R)_2$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -$OP(O)(OR)NR_2$, -$OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$, –$N(R)S(O)_2R$, -$NP(O)R_2$, -$N(R)P(O)(OR)_2$, -$N(R)P(O)(OR)NR_2$, -$N(R)P(O)(NR_2)_2$, o –$N(R)S(O)_2R$;

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada uno del Anillo E, Anillo F, y Anillo G es independientemente un anillo fusionado seleccionado de arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que cada uno del Anillo E, Anillo F, y Anillo G se sustituye adicional independiente

y opcionalmente con 1-2 grupos oxo;

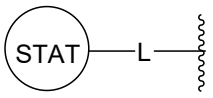
cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

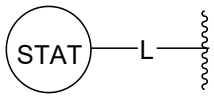
dos grupos R sobre el mismo nitrógeno se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena se reemplazan independiente y opcionalmente con -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2-$ o -(C)=CH-;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o 16; y

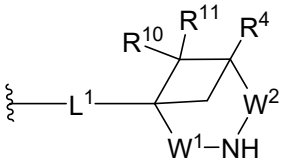
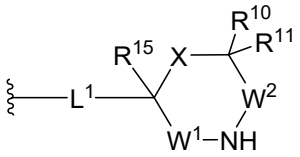
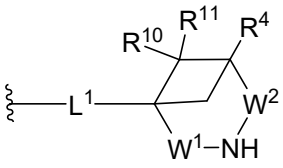
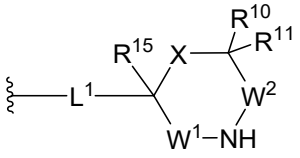
R^4, R^{10}, R^{11}, R^{15}, W^1, W^2, y X es como se define en el documento WO 2019/099868, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

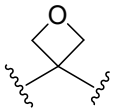
[000136] Cuando se pretende que, un punto de adhesión de 

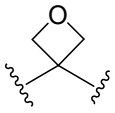
se represente sobre el Anillo E, Anillo F, o Anillo G, y un experto en la técnica apreciaría que, el punto de adhesión de 

puede estar sobre cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible sobre el Anillo E, Anillo F, o Anillo G, que incluye el anillo al que se fusionan el Anillo E o Anillo G al Anillo F.

[000137] Cuando se pretende que, un punto de adhesión de $-(R^2)_m$ se represente sobre el Anillo E, Anillo F, o Anillo G, y un experto en la técnica apreciaría que, el punto de adhesión de $-(R^2)_m$ puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible sobre el Anillo E, Anillo F, o Anillo G que incluye el átomo de carbono al que se fusionan el Anillo E o Anillo G al Anillo F.

[000138] Cuando se pretende que, un punto de adhesión de  o  se represente sobre el Anillo E, Anillo F, o Anillo G, y un experto en la técnica apreciaría que, el punto de adhesión de  o  puede estar sobre cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible sobre el Anillo E, Anillo F, o Anillo G, que incluye el átomo de carbono al que se fusionan el Anillo E o Anillo G al Anillo F.

[000139] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, X^1 es una fracción bivalente seleccionada de un enlace covalente, $–CH_2–$, $–C(R)_2–$, –C(O)–, –C(S)–, –CH(R)–, $–CH(CF_3)–$, $–P(O)(OR)–$, $–P(O)(R)–$, $–P(O)(NR_2)–$, –S(O)–, $–S(O)_2–$, o  .

[000140] En algunas realizaciones, X^1 es un enlace covalente. En algunas realizaciones, X^1 es -$CH_2–$. En algunas realizaciones, X^1 es -$C(R)_2–$. En algunas realizaciones, X^1 es -C(O)–. En algunas realizaciones, X^1 es -C(S)–. En algunas realizaciones, X^1 es -CH(R)–. En algunas realizaciones, X^1 es -$CH(CF_3)–$. En algunas realizaciones, X^1 es -$P(O)(OR)–$. En algunas realizaciones, X^1 es -$P(O)(R)–$. En algunas realizaciones, X^1 es -$P(O)(NR_2)–$. En algunas realizaciones, X^1 es -S(O)–. En algunas realizaciones, X^1 es -$S(O)_2–$. En algunas realizaciones, X^1 es  .

[000141] En algunas realizaciones, X^1 se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000142] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, X^2 es un átomo de carbono o átomo de silicio.

[000143] En algunas realizaciones, X^2 es un átomo de carbono. En algunas realizaciones, X^2 es

un átomo de silicio.

[000144] En algunas realizaciones, X^2 se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000145] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, X^3 es una fracción bivalente seleccionada de $–CH_2–$, $–C(R)_2–$, –N(R)–, $–CF_2–$, –CHF–, –S–, –CH(R)–, $–Si(R_2)–$, o –O–.

[000146] En algunas realizaciones, X^3 es $-CH_2–$. En algunas realizaciones, X^1 es $-C(R)_2–$. En algunas realizaciones, X^3 es -N(R)–. En algunas realizaciones, X^3 es $-CF_2–$. En algunas realizaciones, X^3 es -CHF–. En algunas realizaciones, X^3 es -S–. En algunas realizaciones, X^3 es -CH(R)–. En algunas realizaciones, X^3 es $-Si(R_2)–$. En algunas realizaciones, X^3 es -O–.

[000147] En algunas realizaciones, X^3 se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000148] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, $–P(O)(OR)_2$, $–P(O)(NR_2)OR$, $–P(O)(NR_2)_2$, $–Si(OH)_2R$, $–Si(OH)(R)_2$, $–Si(R)_3$, un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o R^1 y X^1 o X^4 se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado de 5-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos, independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[000149] En algunas realizaciones, R^1 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^1 es deuterio. En algunas realizaciones, R^1 es halógeno. En algunas realizaciones, R^1 es -CN. En algunas realizaciones, R^1 es -OR. En algunas realizaciones, R^1 es -SR. En algunas realizaciones, R^1 es -S(O)R. En algunas realizaciones, R^1 es $-S(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^1 es $-NR_2$. En algunas realizaciones, R^1 es $-P(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, R^1 es $-P(O)(NR_2)OR$. En algunas realizaciones, R^1 es $-P(O)(NR_2)_2$. En algunas realizaciones, R^1 es $-Si(OH)_2R$. En algunas realizaciones, R^1 es $-Si(OH)(R)_2$. En algunas realizaciones, R^1 es $-Si(R)_3$. En algunas realizaciones, R^1 es un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 y X^1 o X^4 se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado de 5-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos, independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[000150] En algunas realizaciones, R^1 se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000151] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, cada R es independientemente hidrógeno, deuterio, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, y azufre, o dos grupos R sobre el mismo nitrógeno se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionado de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, y azufre.

[000152] En algunas realizaciones, R es hidrógeno. En algunas realizaciones, R es deuterio. En algunas realizaciones, R es alifático C1-6 opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R es heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, y azufre. En algunas realizaciones, R es anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R sobre el mismo nitrógeno se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionado de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, y azufre.

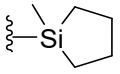
[000153] En algunas realizaciones, R se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000154] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, cada uno de R^2 y R^{3a} es independientemente hidrógeno, deuterio, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, $–Si(OH)_2R$, $–Si(OH)R_2$, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, o $–N(R)S(O)_2R$.

[000155] En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente hidrógeno. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente deuterio. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es

independientemente –R^6. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente halógeno. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente –CN. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $–NO_2$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente –OR. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $–Si(OH)_2R$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $–Si(OH)R_2$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente –SR. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $-NR_2$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $–SiR_3$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $-S(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $-S(O)_2NR_2$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente –S(O)R. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente –C(O)R. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente –C(O)OR. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $–C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente –C(O)N(R)OR. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $-C(R)_2N(R)C(O)R$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $-C(R)_2N(R)C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente –OC(O)R. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $–OC(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $-OP(O)R_2$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $-OP(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $-OP(O)(OR)NR_2$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $-OP(O)(NR_2)_2$-. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente –N(R)C(O)OR. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente –N(R)C(O)R. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $–N(R)C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $-NP(O)R_2$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $-N(R)P(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $-N(R)P(O)(OR)NR_2$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $-N(R)P(O)(NR_2)_2$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $–N(R)S(O)_2R$.

[000156] En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente –OH. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $–NH_2$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $-CH_2NH_2$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $-CH_2NHCOMe$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente $–CH_2NHCONHMe$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente -NHCOMe. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente –NHCONHEt. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es

independientemente -$SiMe_3$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente –$SiMe_2OH$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente –$SiMe(OH)_2$. En algunas realizaciones R^2 y R^{3a} es independientemente  . En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente Br. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente Cl. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente F. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente Me. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente –NHMe. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente –NMe_2. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente –$NHCO_2Et$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente –CN. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente -CH_2Ph. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente -$NHCO_2tBu$. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente -CO_2tBu. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente -OMe. En algunas realizaciones, R^2 y R^{3a} es independientemente –CF_3.

[000157] En algunas realizaciones, R^2 o R^{3a} se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000158] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, R^3 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –NO_2, –OR, –NR_2, –SR, –$S(O)_2R$, –$S(O)_2NR_2$, –S(O)R, –C(O)R, –C(O)OR, –$C(O)NR_2$, –C(O)NR(OR), –OC(O)R, –$OC(O)NR_2$, –$OP(O)(OR)_2$, –$OP(O)(NR_2)_2$, –$OP(O)(OR)NR_2$, –N(R)C(O)R, –N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, –$N(R)S(O)_2R$, –$N(R)S(O)_2NR_2$, –$N(R)P(O)(OR)_2$, –$N(R)P(O)(OR)NR_2$, –$P(O)(OR)_2$, –$P(O)(NR_2)OR$, –$P(O)(NR_2)_2$, –$Si(OH)_2R$, –$Si(OH)(R)_2$, o –$Si(R)_3$.

[000159] En algunas realizaciones, R^3 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^3 es deuterio. En algunas realizaciones, R^3 es halógeno. En algunas realizaciones, R^3 es -CN. En algunas realizaciones, R^3 es -NO_2. En algunas realizaciones, R^3 es -OR. En algunas realizaciones, R^3 es -NR_2. En algunas realizaciones, R^3 es -SR. En algunas realizaciones, R^3 es -$S(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^3 es -$S(O)_2NR_2$. En algunas realizaciones, R^3 es -S(O)R. En algunas realizaciones, R^3 es -C(O)R. En algunas realizaciones, R^3 es -C(O)OR. En algunas realizaciones, R^3 es -$C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^3 es -C(O)NR(OR). En algunas realizaciones, R^3 es -OC(O)R. En algunas realizaciones, R^3 es -$OC(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^3 es -$OP(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, R^3 es -$OP(O)(NR_2)_2$. En algunas realizaciones, R^3 es -$OP(O)(OR)NR_2$. En algunas realizaciones, R^3 es -N(R)C(O)R. En algunas realizaciones, R^3 es -

N(R)C(O)OR. En algunas realizaciones, R^3 es -N(R)C(O)NR_2. En algunas realizaciones, R^3 es -N(R)S(O)$_2$R. En algunas realizaciones, R^3 es -N(R)S(O)$_2$$NR_2$. En algunas realizaciones, R^3 es -N(R)P(O)(OR)$_2$. En algunas realizaciones, R^3 es -N(R)P(O)(OR)NR_2. En algunas realizaciones, R^3 es -P(O)(OR)$_2$. En algunas realizaciones, R^3 es -P(O)(NR_2)OR. En algunas realizaciones, R^3 es -P(O)(NR_2)$_2$. En algunas realizaciones, R^3 es -Si(OH)$_2$R. En algunas realizaciones, R^3 es -Si(OH)(R)$_2$. En algunas realizaciones, R^3 es -Si(R)$_3$.

[000160] En algunas realizaciones, R^3 es metilo. En algunas realizaciones, R^3 es -OCH_3. En algunas realizaciones, R^3 es cloro.

[000161] En algunas realizaciones, R^3 se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000162] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio, –R^6, halógeno, –CN, –NO_2, –OR, -SR, -NR_2, –S(O)$_2$R, –S(O)$_2$$NR_2$, –S(O)R, –C(O)R, –C(O)OR, –C(O)NR_2, –C(O)N(R)OR, –OC(O)R, –OC(O)NR_2, –N(R)C(O)OR, –N(R)C(O)R, –N(R)C(O)NR_2, –N(R)S(O)$_2$R, –P(O)(OR)$_2$, –P(O)(NR_2)OR, o –P(O)(NR_2)$_2$.

[000163] En algunas realizaciones, R^4 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^4 es -R^6. En algunas realizaciones, R^4 es halógeno. En algunas realizaciones, R^4 es -CN. En algunas realizaciones, R^4 es -NO_2. En algunas realizaciones, R^4 es -OR. En algunas realizaciones, R^4 es -SR. En algunas realizaciones, R^4 es -NR_2. En algunas realizaciones, R^4 es -S(O)$_2$R. En algunas realizaciones, R^4 es -S(O)$_2$$NR_2$. En algunas realizaciones, R^4 es -S(O)R. En algunas realizaciones, R^4 es -C(O)R. En algunas realizaciones, R^4 es -C(O)OR. En algunas realizaciones, R^4 es -C(O)NR_2. En algunas realizaciones, R^4 es -C(O)N(R)OR. En algunas realizaciones, R^4 es -OC(O)R. En algunas realizaciones, R^4 es -OC(O)NR_2. En algunas realizaciones, R^4 es -N(R)C(O)OR. En algunas realizaciones, R^4 es -N(R)C(O)R. En algunas realizaciones, R^4 es -N(R)C(O)NR_2. En algunas realizaciones, R^4 es -N(R)S(O)$_2$R. En algunas realizaciones, R^4 es -P(O)(OR)$_2$. En algunas realizaciones, R^4 es -P(O)(NR_2)OR. En algunas realizaciones, R^4 es -P(O)(NR_2)$_2$.

[000164] En algunas realizaciones, R^4 es metilo. En algunas realizaciones, R^4 es etilo. En algunas realizaciones, R^4 es ciclopropilo.

[000165] En algunas realizaciones, R^4 se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000166] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, R^5 es hidrógeno, deuterio, un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o –CN.

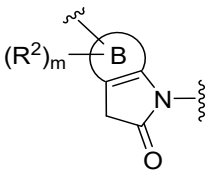
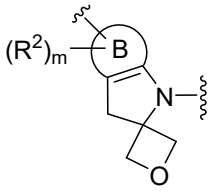
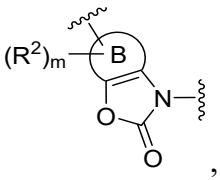
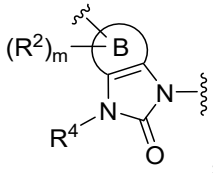
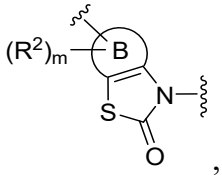
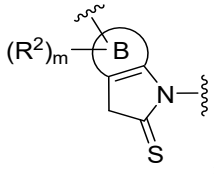
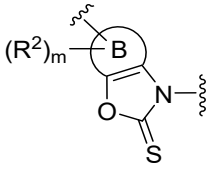
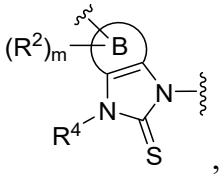
[000167] En algunas realizaciones, R^5 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^5 es deuterio. En algunas realizaciones, R^5 es un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es -CN.

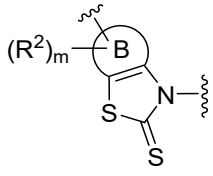
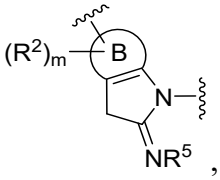
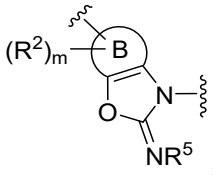
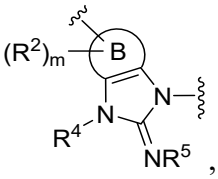
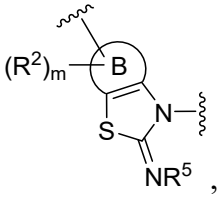
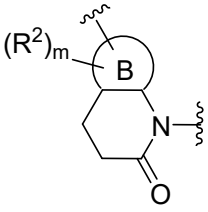
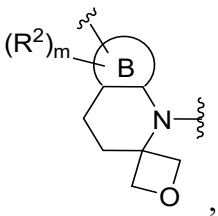
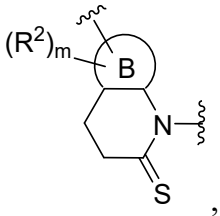
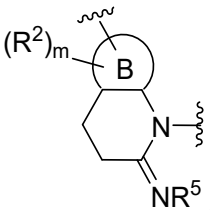
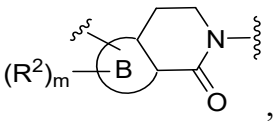
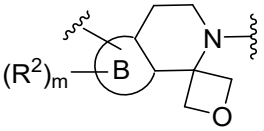
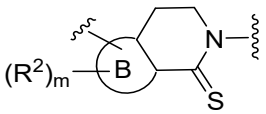
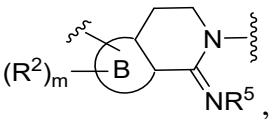
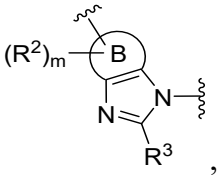
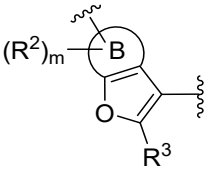
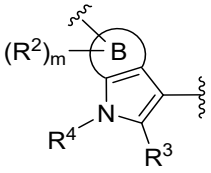
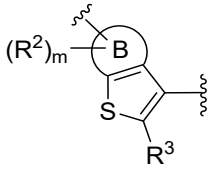
[000168] En algunas realizaciones, R^5 se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

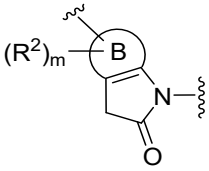
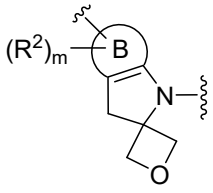
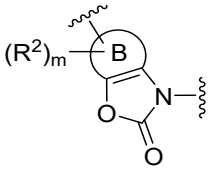
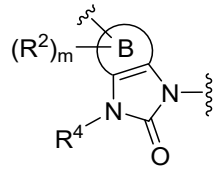
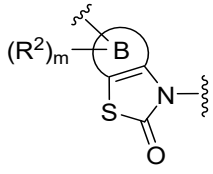
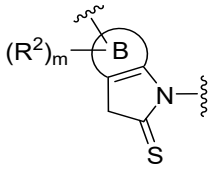
[000169] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, y azufre.

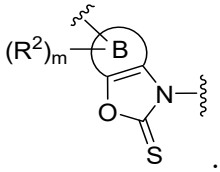
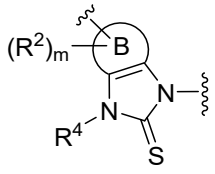
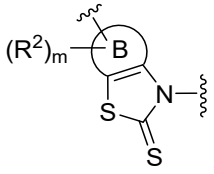
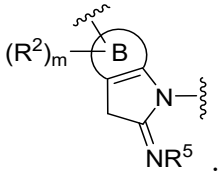
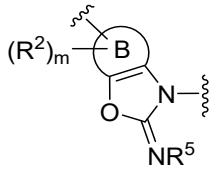
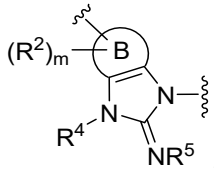
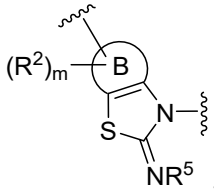
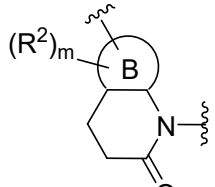
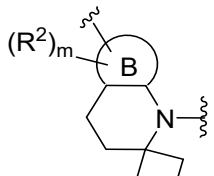
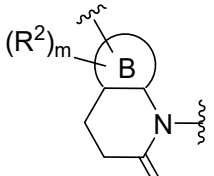
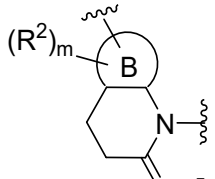
[000170] En algunas realizaciones, R^6 es un alifático C1-6 opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^6 es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, y azufre.

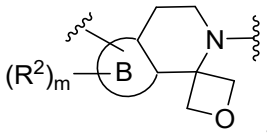
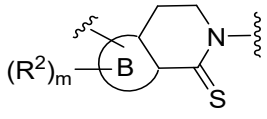
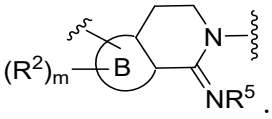
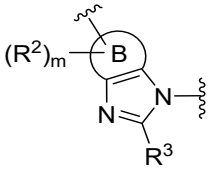
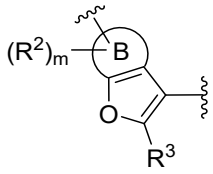
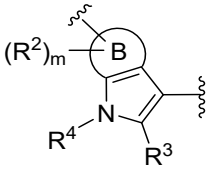
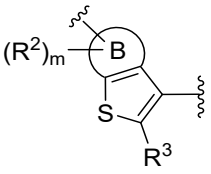
[000171] En algunas realizaciones, R^6 se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

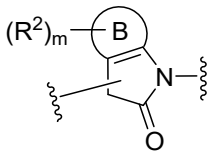
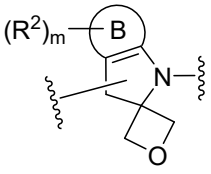
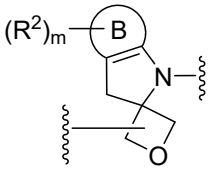
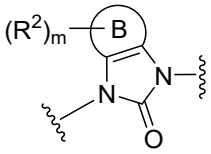
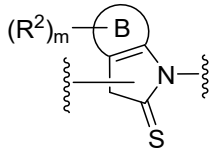
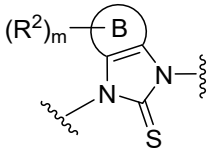
[000172] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, el Anillo A es un anillo bi- o tricíclico seleccionado de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

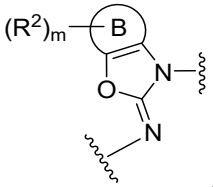
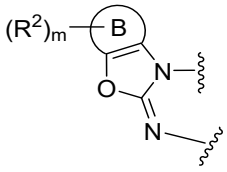
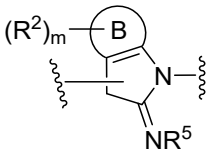
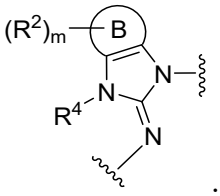
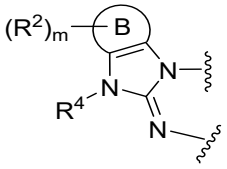
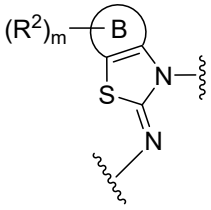
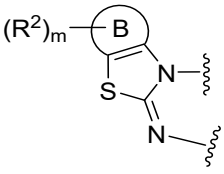
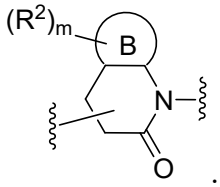
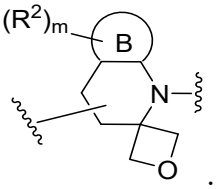
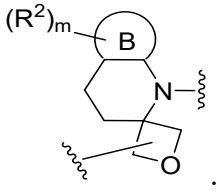
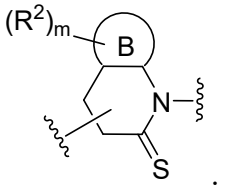


















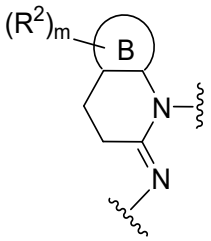
[000173] En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas

realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  .

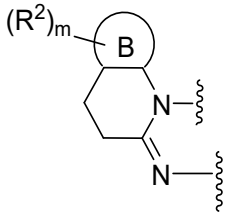
realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  .

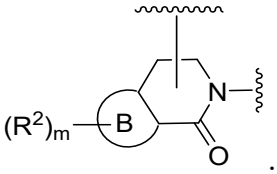
[000174] En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas

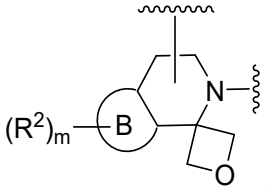
realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  .



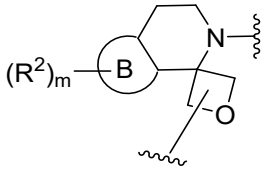
realizaciones, el Anillo A es . En algunas realizaciones, el Anillo A es

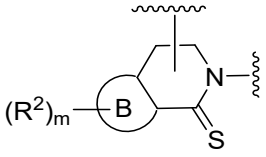


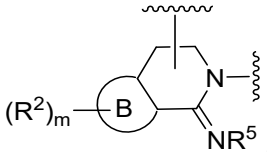
. En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas



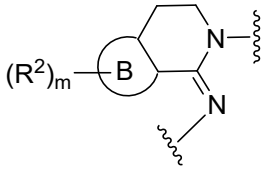
realizaciones, el Anillo A es . En algunas realizaciones, el Anillo A es

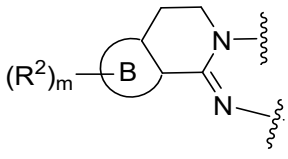


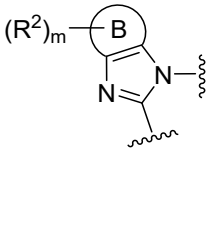
. En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas



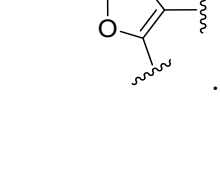
realizaciones, el Anillo A es . En algunas realizaciones, el Anillo A es



. En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas

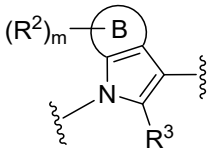


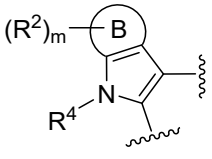
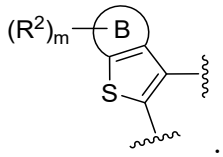
realizaciones, el Anillo A es . En algunas realizaciones, el Anillo A es



. En algunas realizaciones, el Anillo A es . En algunas

realizaciones, el Anillo A es . En algunas realizaciones, el Anillo A es

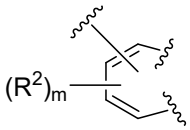
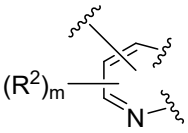
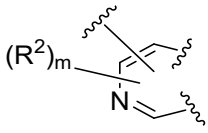
. En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas

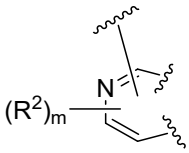
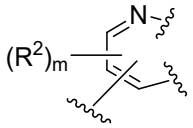
realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  .

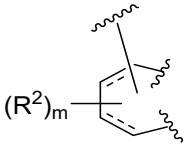
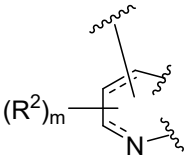
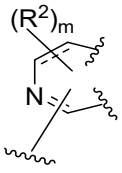
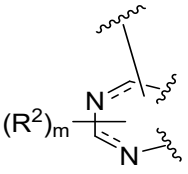
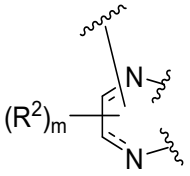
[000175] En algunas realizaciones, el Anillo A se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

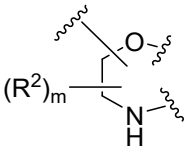
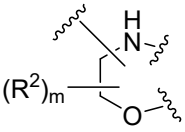
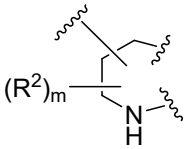
[000176] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, el Anillo B es un anillo fusionado seleccionado de arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

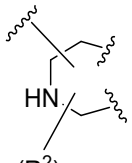
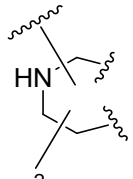
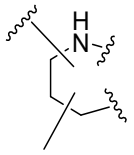
[000177] En algunas realizaciones, el Anillo B es un arilo de 6 miembros fusionado. En algunas realizaciones, el Anillo B es un heteroarilo de 6 miembros fusionado que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B es un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros fusionado. En algunas realizaciones, el Anillo B es heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 5 a 7 miembros fusionado con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B es heteroarilo fusionado de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre.

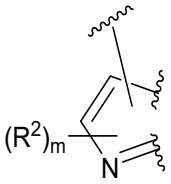
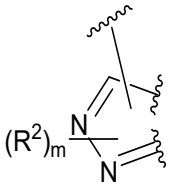
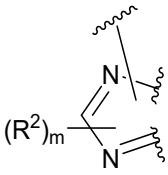
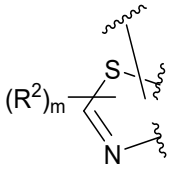
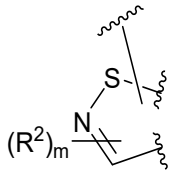
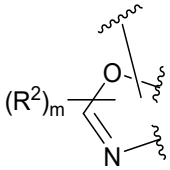
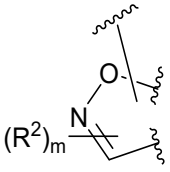
[000178] En algunas realizaciones, el Anillo B es  . En algunas realizaciones, el Anillo B es  . En algunas realizaciones, el Anillo B es  . En algunas

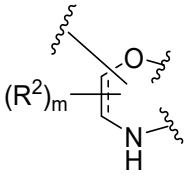
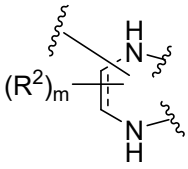
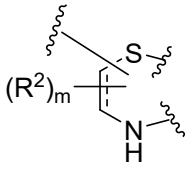
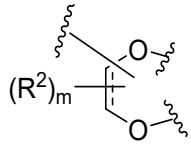
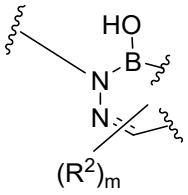
realizaciones, el Anillo B es  . En algunas realizaciones, el Anillo B es  .

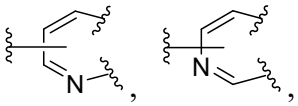
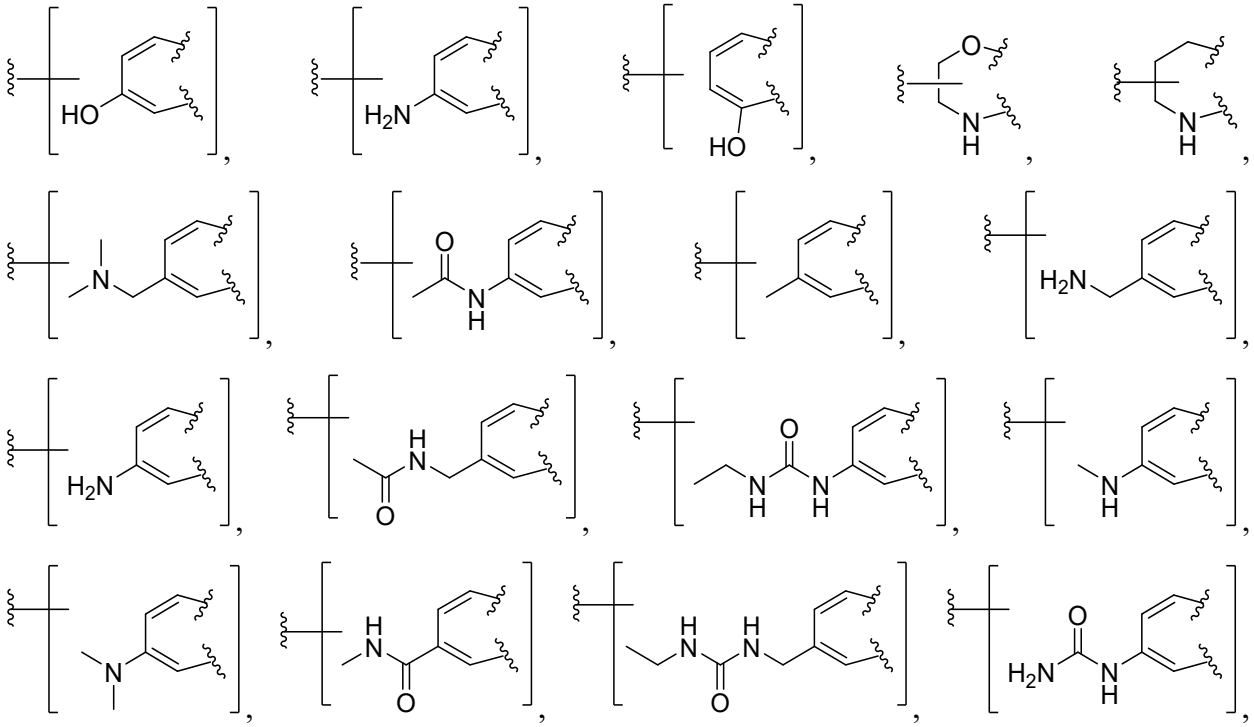
[000179] En algunas realizaciones, cada El Anillo B es  . En algunas realizaciones, cada El Anillo B es  . En algunas realizaciones, cada El Anillo B es  . En algunas realizaciones, cada El Anillo B es  . En algunas realizaciones, el Anillo B es  .

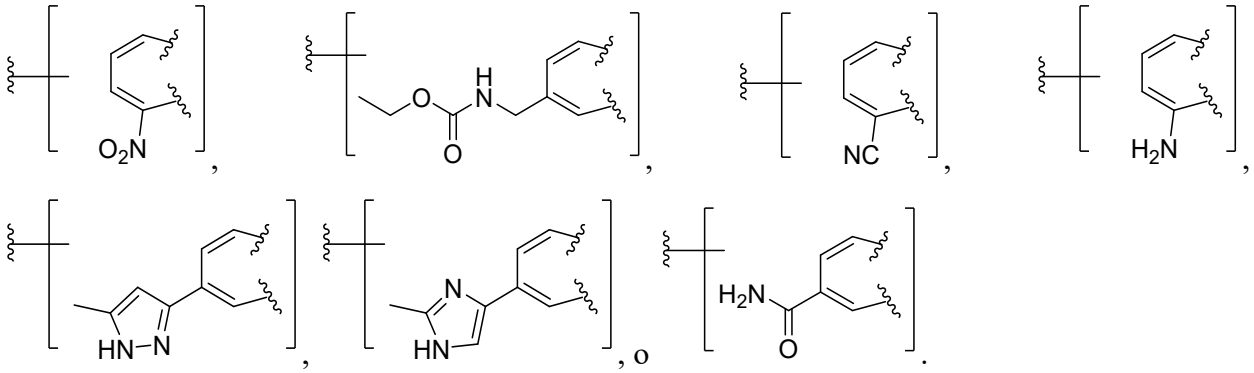
[000180] En algunas realizaciones, el Anillo B es  . En algunas realizaciones, el Anillo B es  . En algunas realizaciones, el Anillo B es  . En algunas

realizaciones, el Anillo B es  . En algunas realizaciones, el Anillo B es  . En algunas realizaciones, el Anillo B es  .

[000181] En algunas realizaciones, el Anillo B es  . En algunas realizaciones, el Anillo B es  . En algunas realizaciones, el Anillo B es  . En algunas realizaciones, el Anillo B es  . En algunas realizaciones, el Anillo B es  . En algunas realizaciones, el Anillo B es  . En algunas realizaciones, el Anillo B es  .

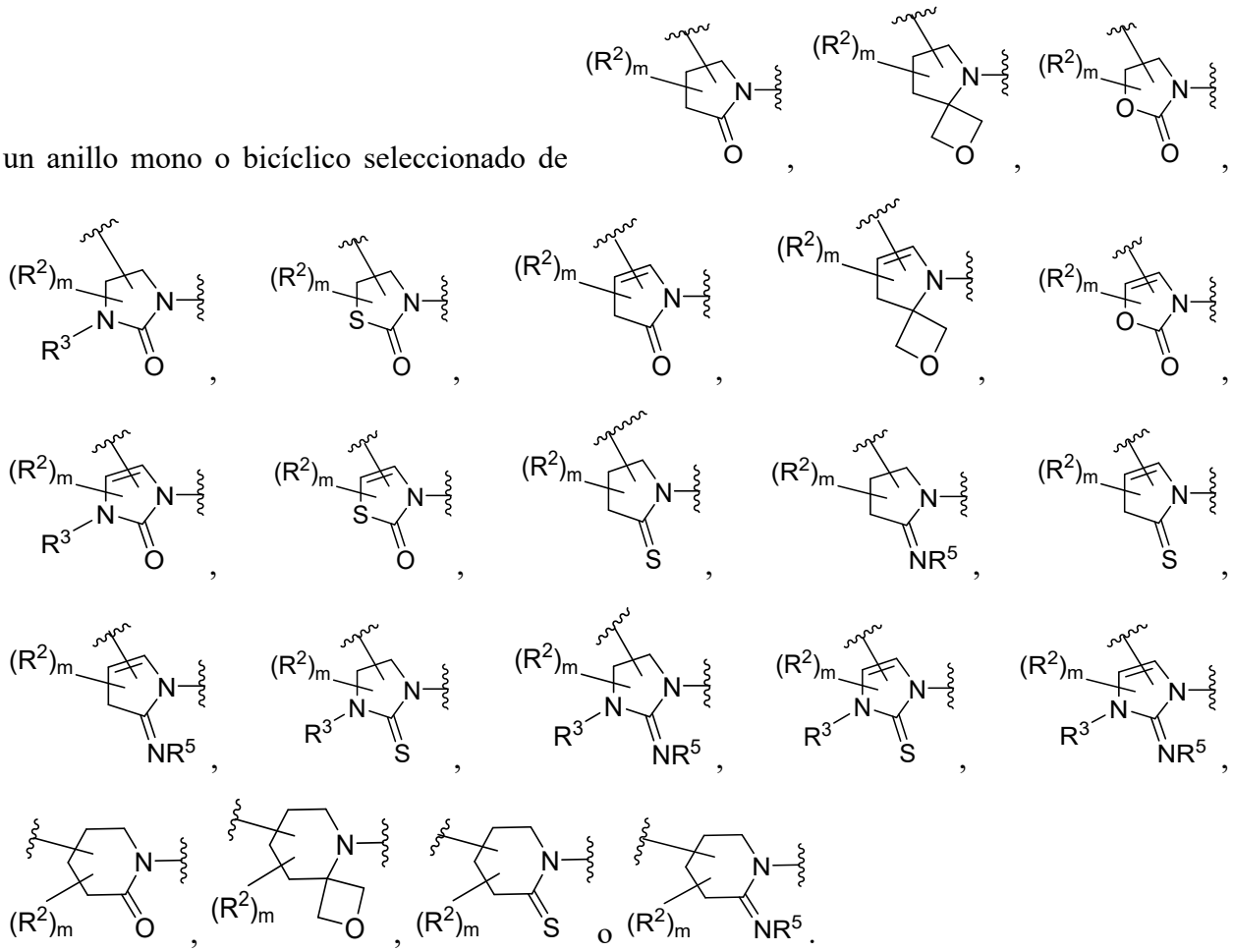
[000182] En algunas realizaciones, el Anillo B es  . En algunas realizaciones, el Anillo B es  . En algunas realizaciones, el Anillo B es  . En algunas realizaciones, el Anillo B es  . En algunas realizaciones, el Anillo B es  .

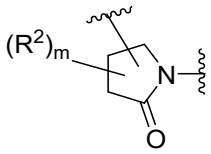
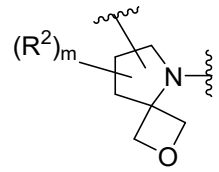
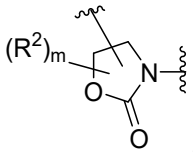
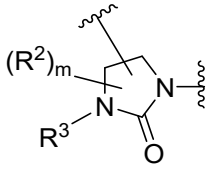
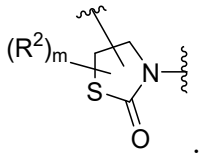
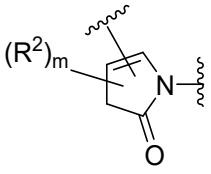
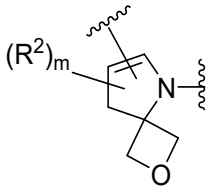
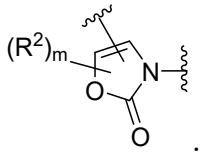
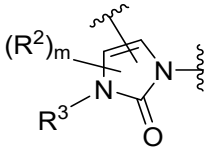
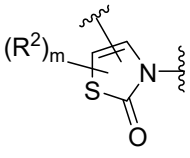
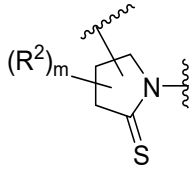
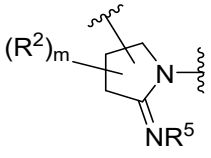
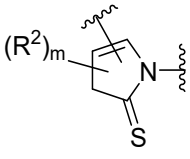
[000183] En algunas realizaciones, el Anillo B se selecciona de  , 

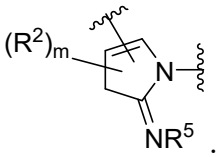


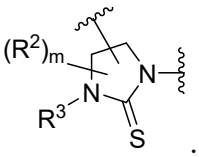
[000184] En algunas realizaciones, el Anillo B se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

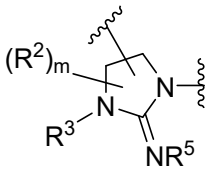
[000185] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, el Anillo C es un anillo mono o bicíclico seleccionado de

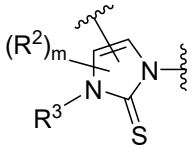


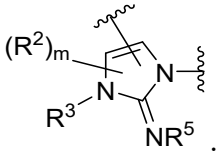
[000186] En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es  .

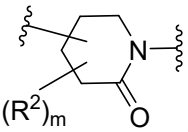


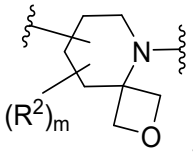
. En algunas realizaciones, el Anillo C es 

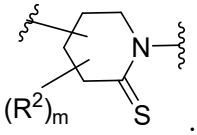
. En algunas realizaciones, el Anillo C es 

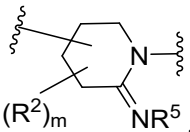
. En algunas realizaciones, el Anillo C es 

. En algunas realizaciones, el Anillo C es 

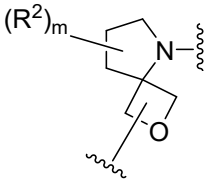
. En algunas realizaciones, el Anillo C es 

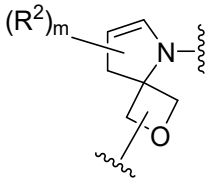
. En algunas realizaciones, el Anillo C es 

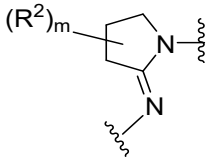
. En algunas realizaciones, el Anillo C es 

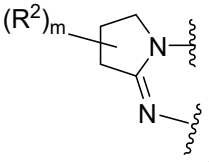
. En algunas realizaciones, el Anillo C es 

.

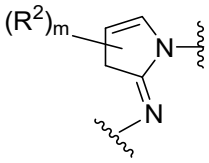
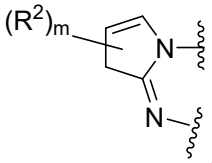
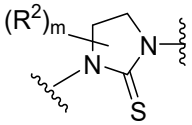
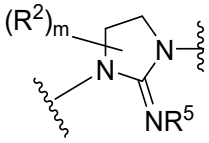
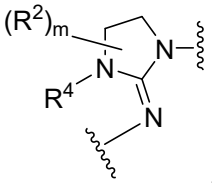
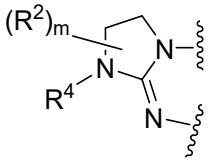
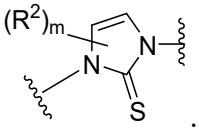
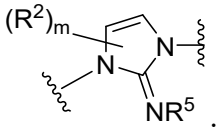
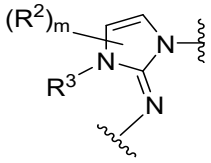
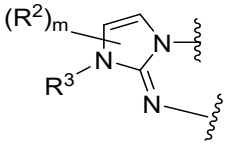
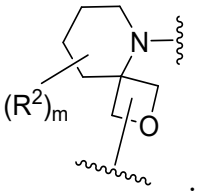
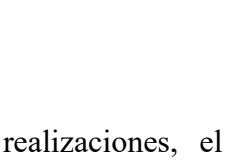
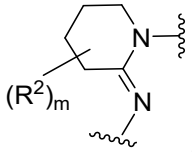
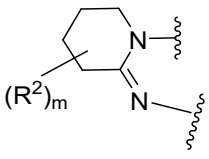


[000187] En algunas realizaciones, el Anillo C es . En algunas realizaciones, el Anillo C es 

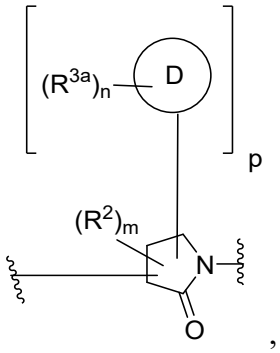
. En algunas realizaciones, el Anillo C es 

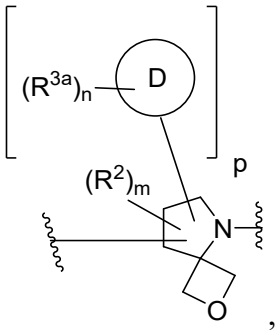
. En algunas realizaciones, el Anillo C es 

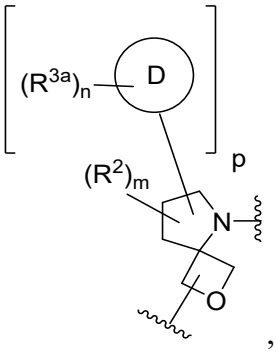
. En algunas realizaciones, el Anillo C es

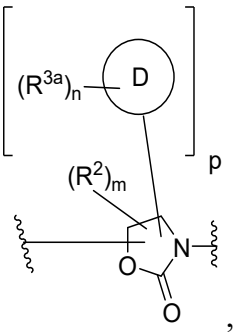

. En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es . En algunas realizaciones, el Anillo C es  . En algunas realizaciones, el Anillo C es  .

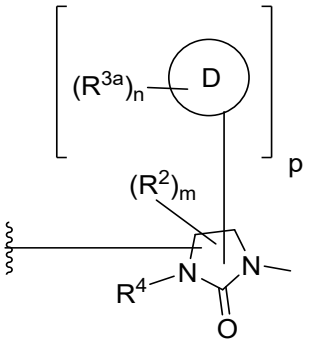
[000188] En algunas realizaciones, el Anillo C es un anillo mono o bicíclico seleccionado de

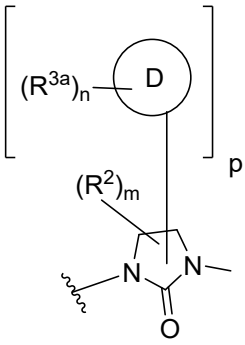


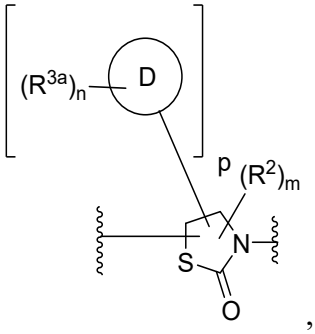
,


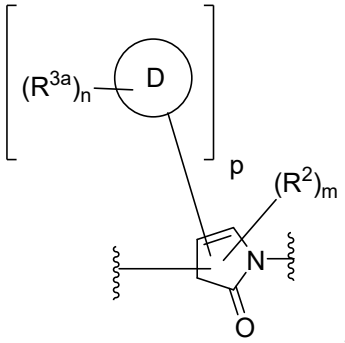
,


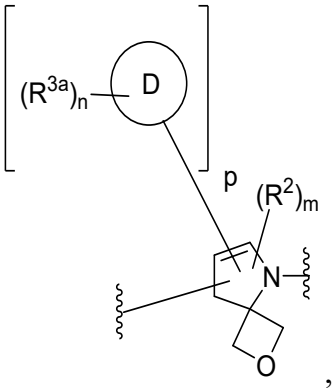
,


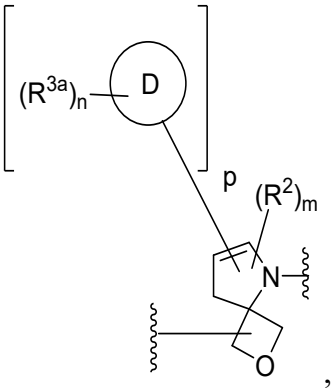
,


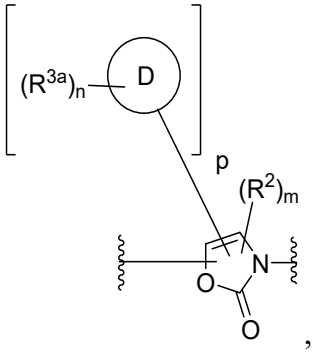
,


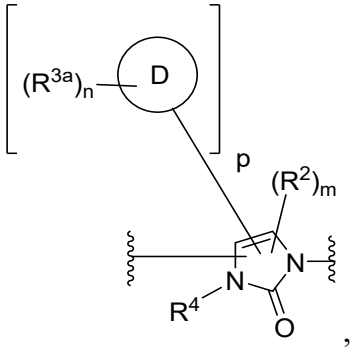
,


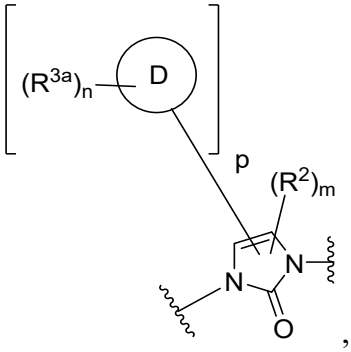
,


,


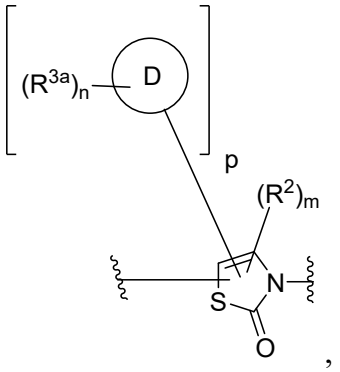
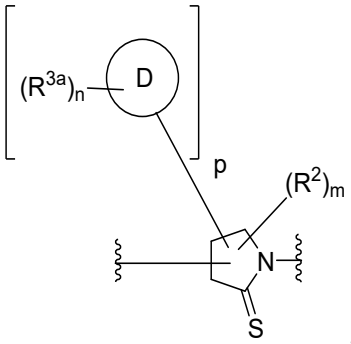
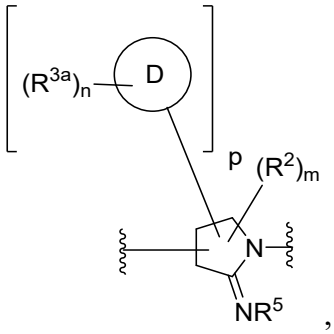
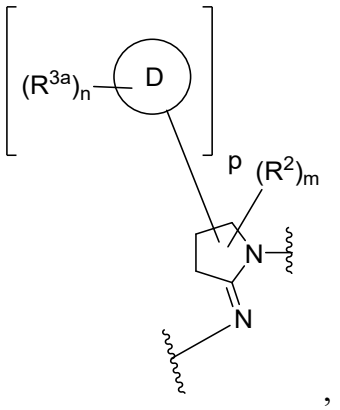
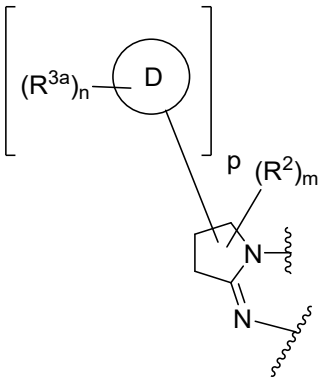
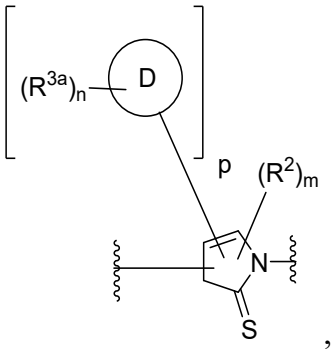
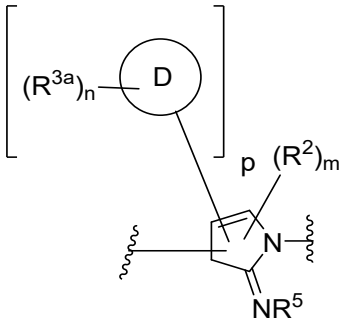
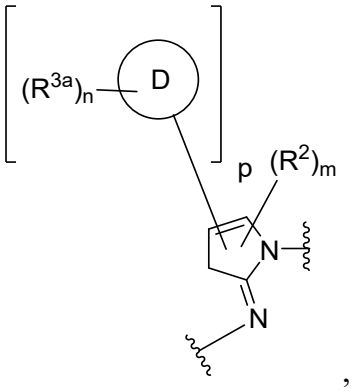
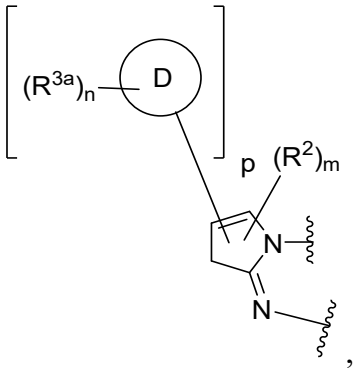
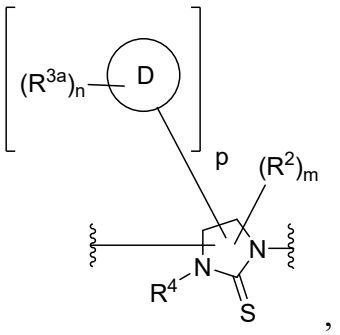
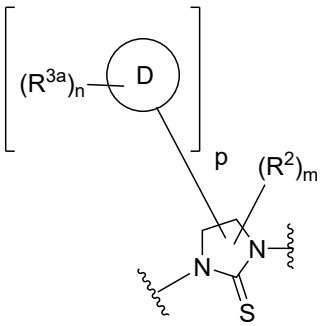
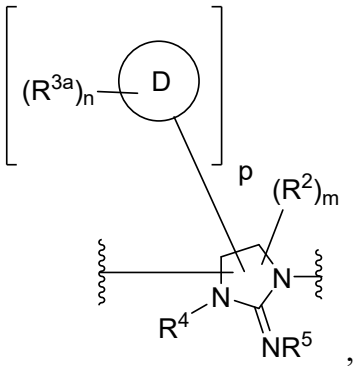
,


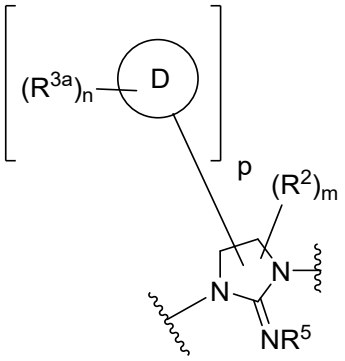
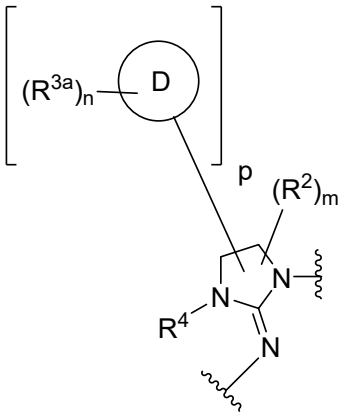
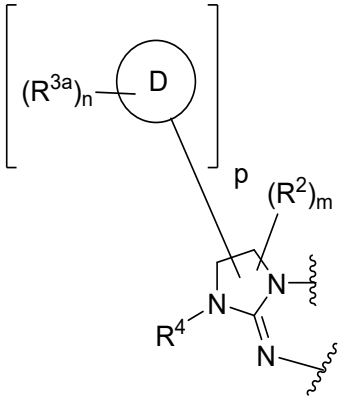
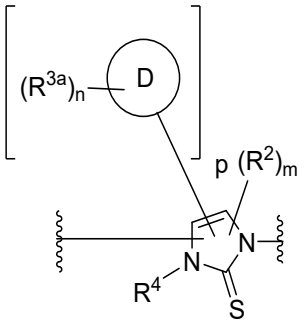
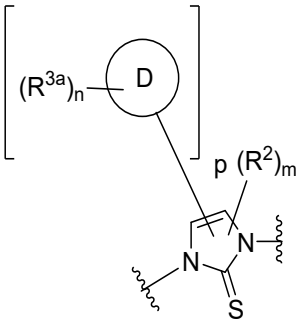
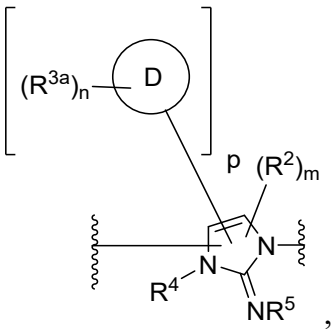
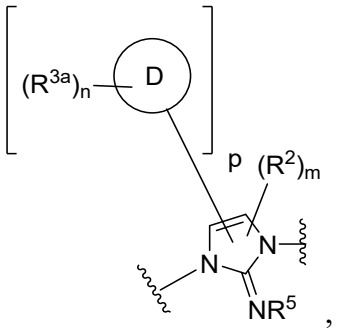
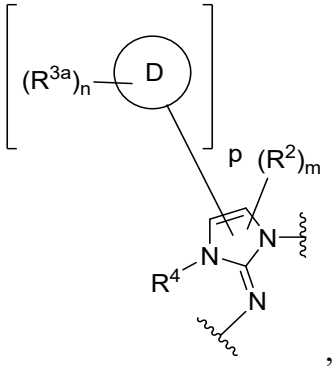
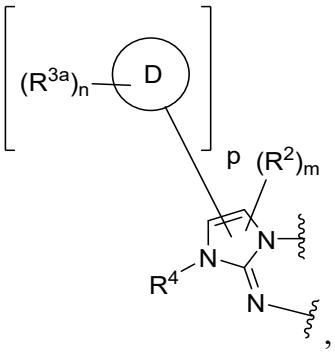
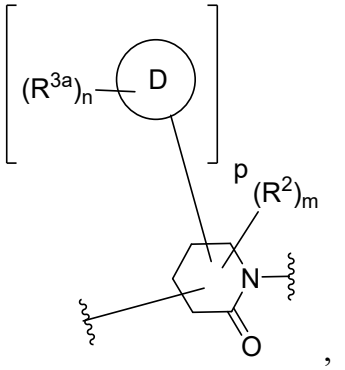
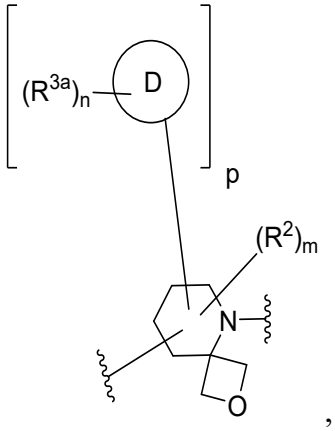
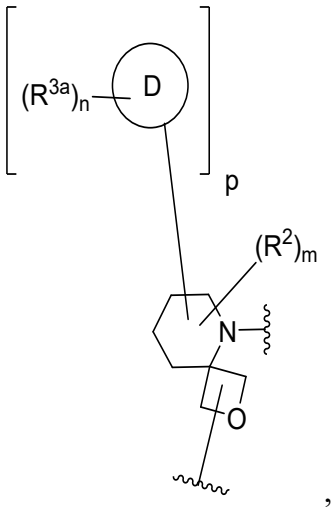
,


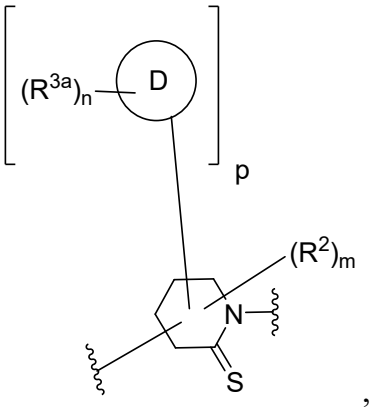
,


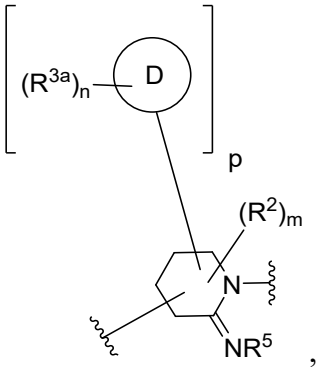
,


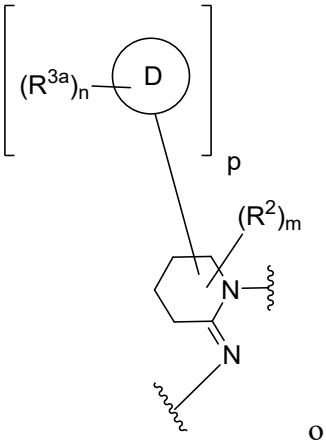
,

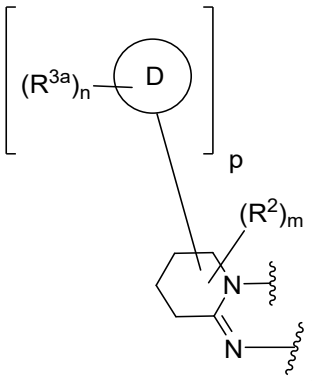

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
S
O
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
S
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
NR5
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
S
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
NR5
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
R4
S
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
S
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
R4
NR5
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

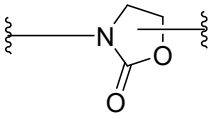


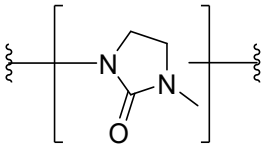
,


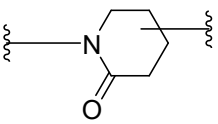
,


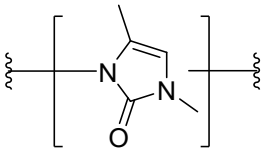
o


.

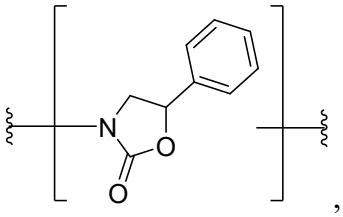
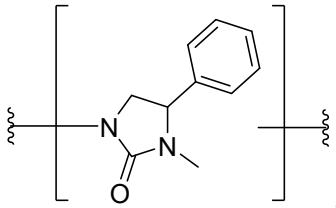
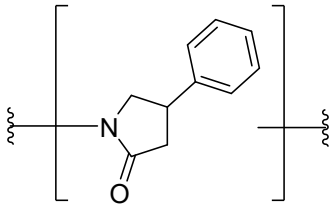
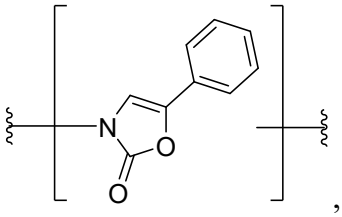
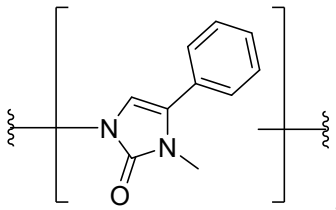
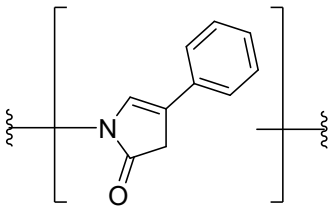
[000189] En algunas realizaciones, el Anillo C se selecciona de 

,


, 

, o 

.

[000190] En algunas realizaciones, el Anillo C se selecciona de  ,  ,  ,  ,  , o  .

[000191] En algunas realizaciones, el Anillo C se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

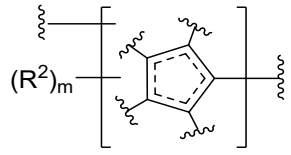
[000192] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, el Anillo D es un anillo seleccionado de arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

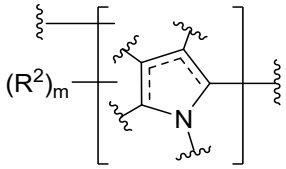
[000193] En algunas realizaciones, el Anillo D es un arilo de 6 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo D es un heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas realizaciones, el Anillo D es un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo D es heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre. En algunas realizaciones, el Anillo D es heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre.

[000194] En algunas realizaciones, el Anillo D se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

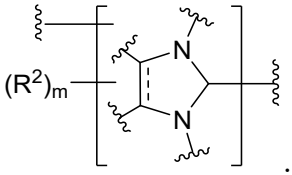
[000195] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, cada uno del Anillo E, Anillo F, y Anillo G es independientemente un anillo fusionado seleccionado de arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que cada uno del Anillo E, Anillo F, y Anillo G se sustituye adicional independiente y opcionalmente con 1-2 grupos oxo.

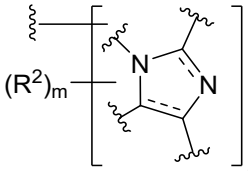
[000196] En algunas realizaciones, cada Anillo E, Anillo F, y Anillo G es independientemente un arilo de 6 miembros. En algunas realizaciones, cada Anillo E, Anillo F, y Anillo G es independientemente un heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas realizaciones, cada Anillo E, Anillo F, y Anillo G es independientemente un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros. En algunas realizaciones, cada Anillo E, Anillo F, y Anillo G es independientemente a heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre. En algunas realizaciones, cada Anillo E, Anillo F, y Anillo G es independientemente un heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, cada uno del Anillo E, Anillo F, y Anillo G se sustituye adicional independiente y opcionalmente con 1-2 grupos oxo.

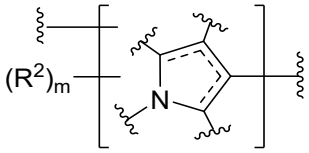
[000197] En algunas realizaciones, el Anillo F es 

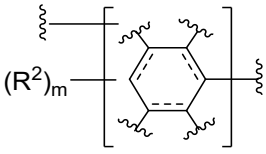
. En algunas realizaciones, el Anillo F es 

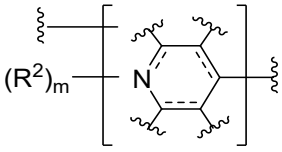
. En algunas realizaciones, el Anillo F es

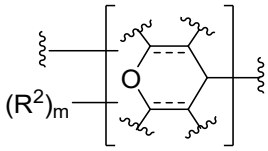


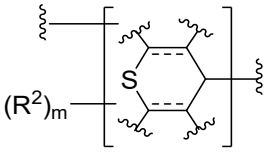
. En algunas realizaciones, el Anillo F es 

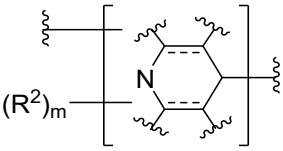
. En algunas realizaciones, el Anillo F es 

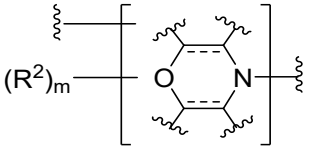
. En algunas realizaciones, el Anillo F es 

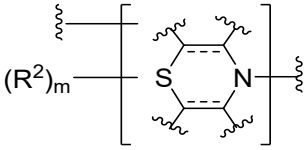
. En algunas realizaciones, el Anillo F es 

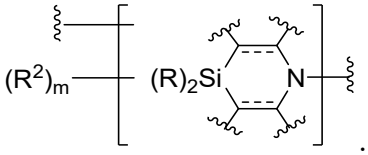
. En algunas realizaciones, el Anillo F es 

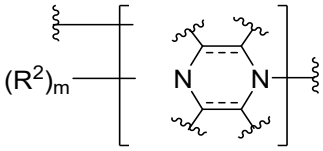
. En algunas realizaciones, el Anillo F es 

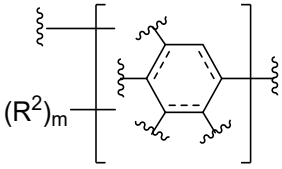
. En algunas realizaciones, el Anillo F es 

. En algunas realizaciones, el Anillo F es 

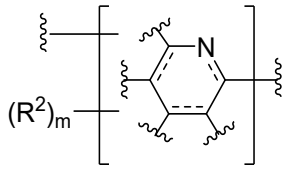
. En algunas realizaciones, el Anillo F es 

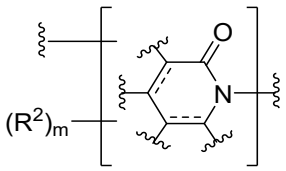
. En algunas realizaciones, el Anillo F es 

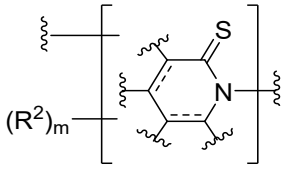
. En algunas realizaciones, el Anillo F es 

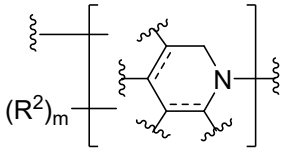
. En algunas realizaciones, el Anillo F es 

. En algunas realizaciones, el Anillo F es

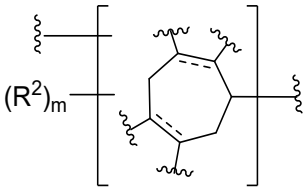


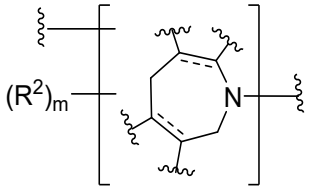
. En algunas realizaciones, el Anillo F es 

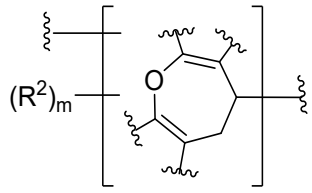
. En algunas realizaciones, el Anillo F es 

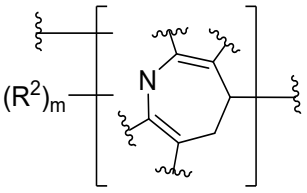
. En algunas realizaciones, el Anillo F es 

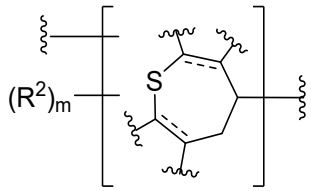
.

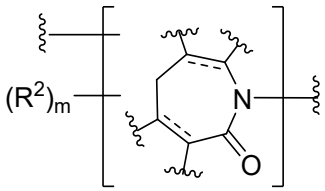
[000198] En algunas realizaciones, el Anillo F es 

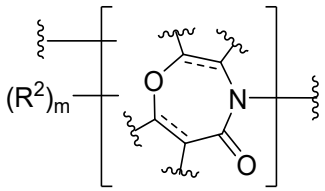
. En algunas realizaciones, el Anillo F es 

. En algunas realizaciones, el Anillo F es 

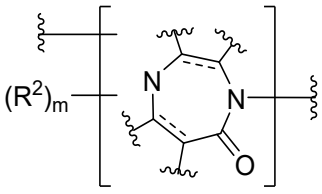
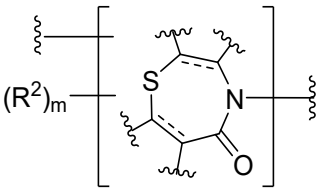
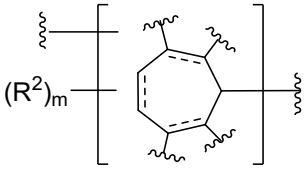
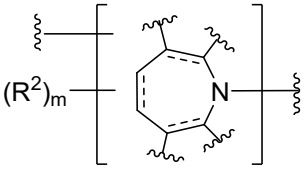
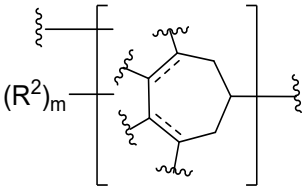
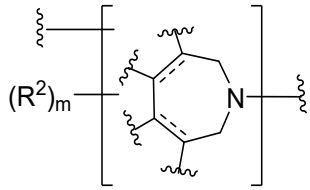
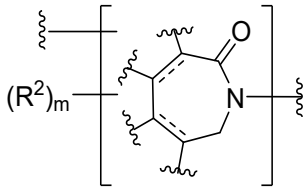
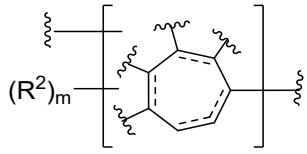
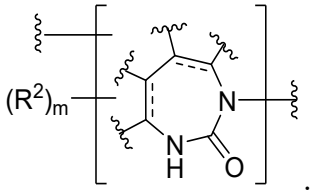
. En algunas realizaciones, el Anillo F es 

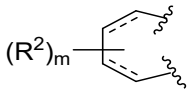
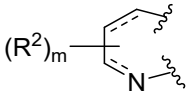
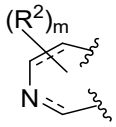
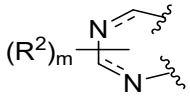
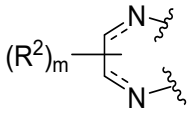
. En algunas realizaciones, el Anillo F es 

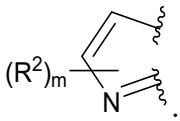
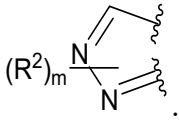
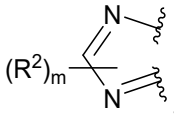
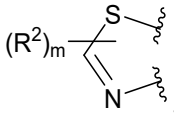
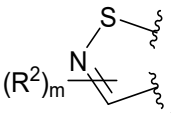
. En algunas realizaciones, el Anillo F es 

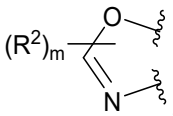
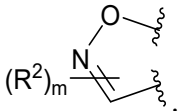
. En algunas realizaciones, el Anillo F es 

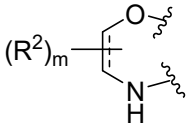
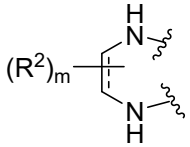
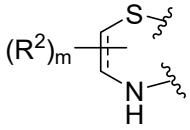
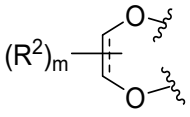
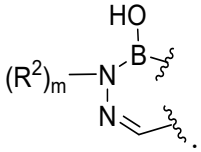
.

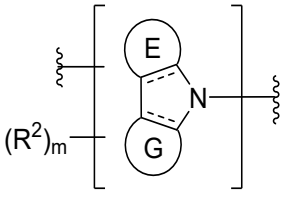
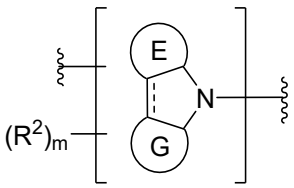
En algunas realizaciones, el Anillo F es  . En algunas realizaciones, el Anillo F es  . En algunas realizaciones, el Anillo F es  . En algunas realizaciones, el Anillo F es  . En algunas realizaciones, el Anillo F es  . En algunas realizaciones, el Anillo F es  . En algunas realizaciones, el Anillo F es  . En algunas realizaciones, el Anillo F es  . En algunas realizaciones, el Anillo F es  . En algunas realizaciones, el Anillo F es .

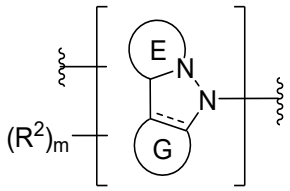
[000199] En algunas realizaciones, cada Anillo E y Anillo G es independientemente  . En algunas realizaciones, cada Anillo E y Anillo G es independientemente  . En algunas realizaciones, cada Anillo E y Anillo G es independientemente  . En algunas realizaciones, cada Anillo E y Anillo G es independientemente  . En algunas realizaciones, el Anillo E y el Anillo G es independientemente  .

[000200] En algunas realizaciones, el Anillo E y el Anillo G es independientemente  . En algunas realizaciones, el Anillo E y el Anillo G es independientemente  . En algunas realizaciones, el Anillo E y el Anillo G es independientemente  . En algunas realizaciones, el Anillo E y el Anillo G es independientemente  . En algunas realizaciones, el Anillo E y el Anillo G es independientemente En algunas realizaciones, el Anillo E y el Anillo G es independientemente  . En algunas

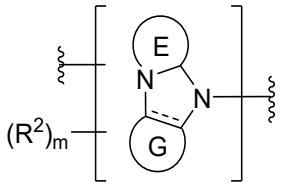
realizaciones, el Anillo E y el Anillo G es independientemente  . En algunas realizaciones, el Anillo E y el Anillo G es independientemente  .

[000201] En algunas realizaciones, el Anillo E y el Anillo G es independientemente  . En algunas realizaciones, el Anillo E y el Anillo G es independientemente  . En algunas realizaciones, el Anillo E y el Anillo G es independientemente  . En algunas realizaciones, el Anillo E y el Anillo G es independientemente  . En algunas realizaciones, el Anillo E y el Anillo G es independientemente  .

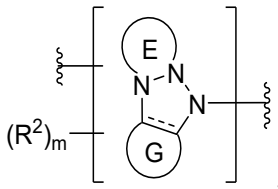
[000202] En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es  . En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es  . En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



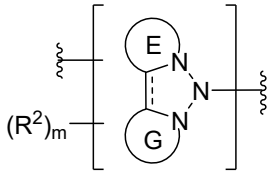
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



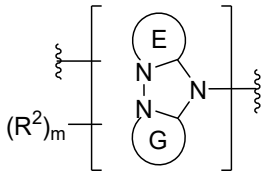
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



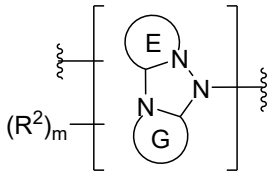
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



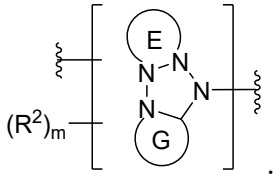
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



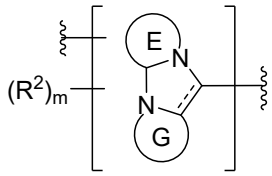
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



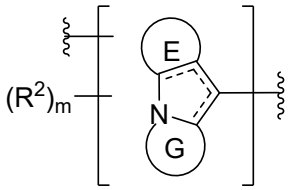
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



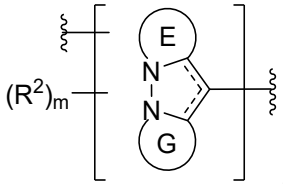
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



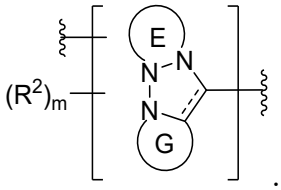
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es

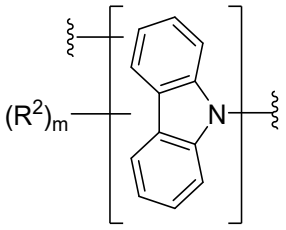


. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es

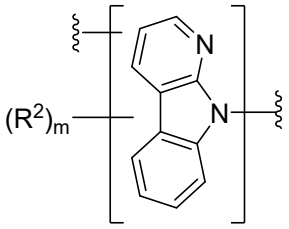


.

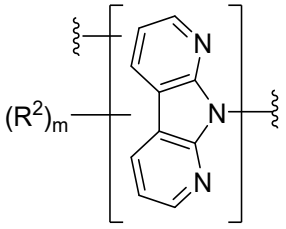
[000203] En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



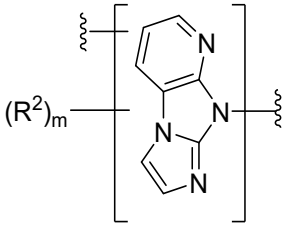
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



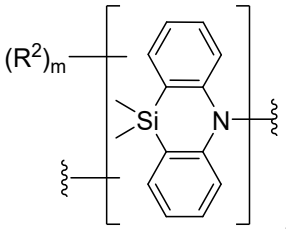
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



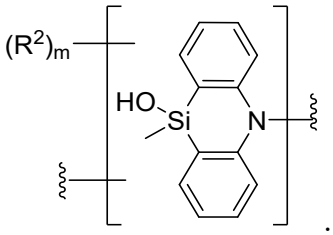
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



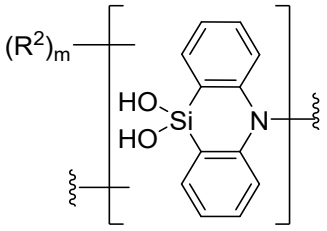
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



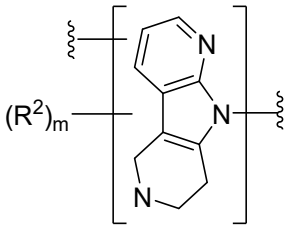
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



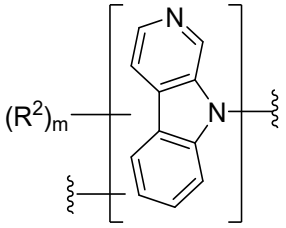
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



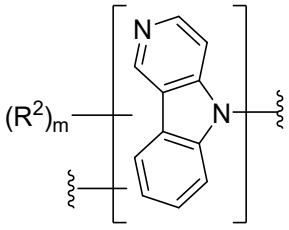
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



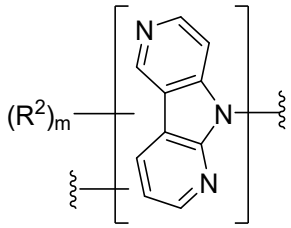
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



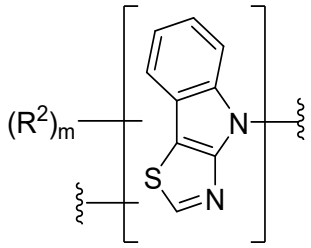
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



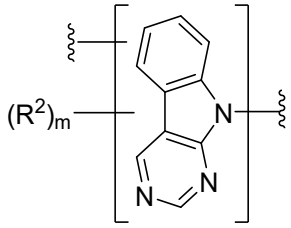
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



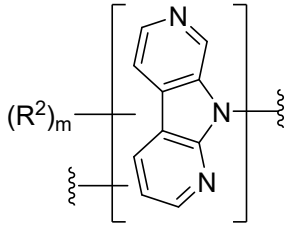
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



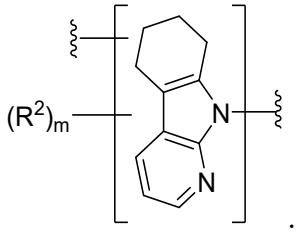
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



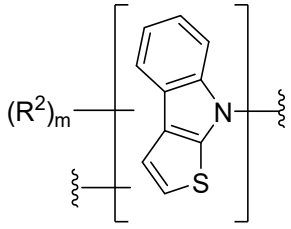
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



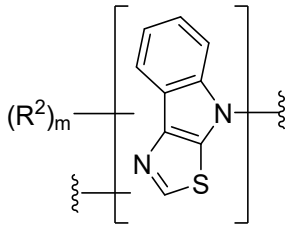
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



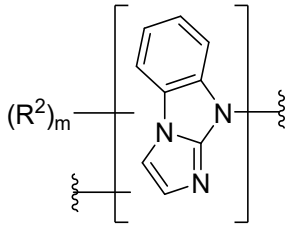
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



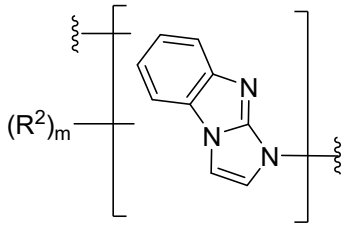
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



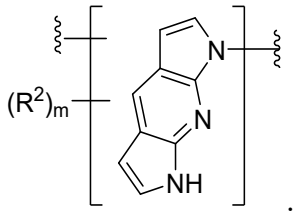
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



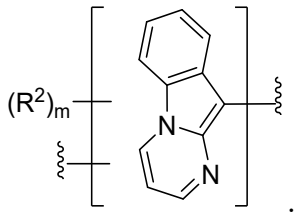
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



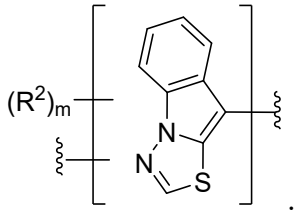
. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



. En algunas realizaciones, el Anillo E, el Anillo F, y el Anillo G es



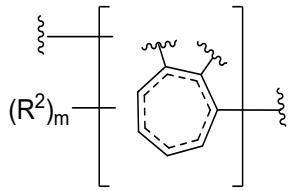
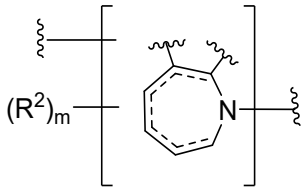
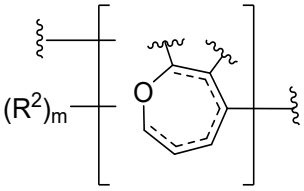
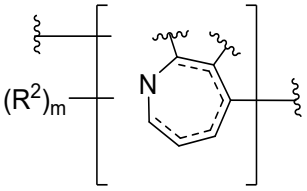
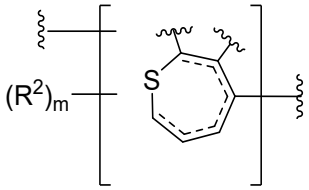
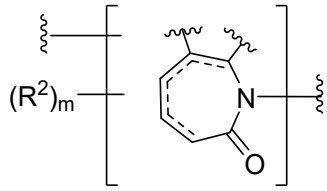
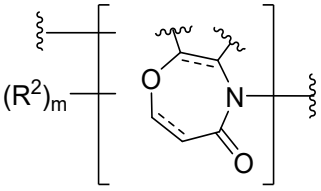
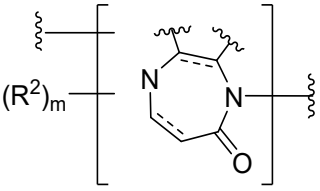
.

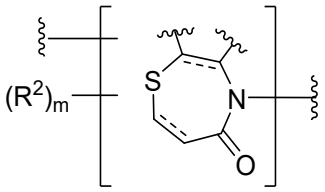
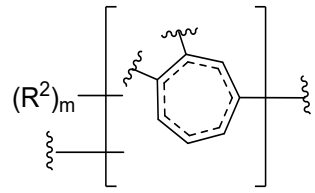
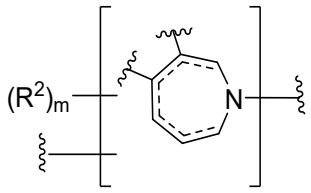
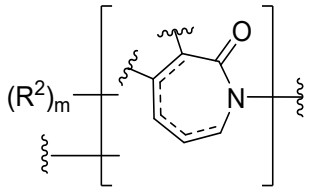
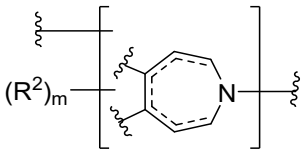
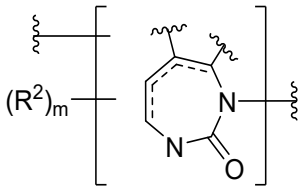
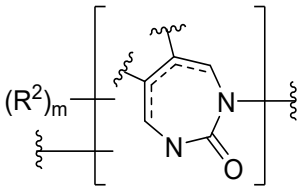
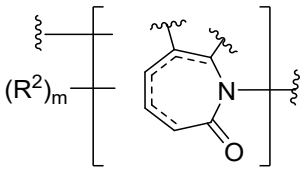
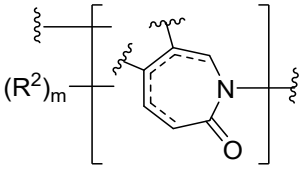
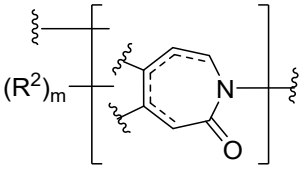
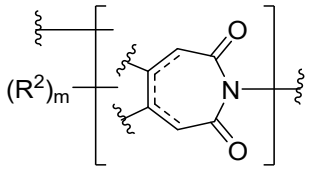
[000204] En algunas realizaciones, el Anillo E, Anillo F, y Anillo G se seleccionan de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

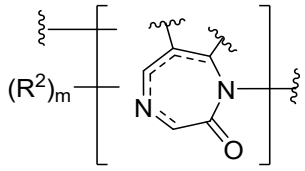
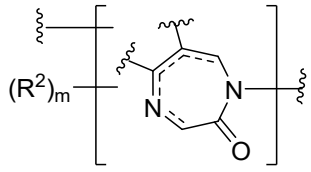
[000205] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, Anillo H es un anillo seleccionado de un anillo carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 7-9 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro,

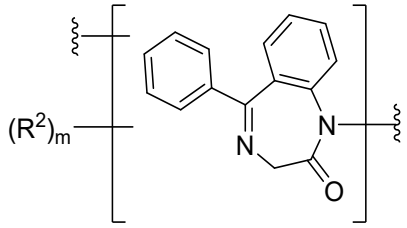
nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, en el que el Anillo E se sustituye adicional y opcionalmente con 1-2 grupos oxo.

[000206] En algunas realizaciones, el Anillo H es un anillo seleccionado de un anillo carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 7-9 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, en el que el Anillo H se sustituye adicional y opcionalmente con 1-2 grupos oxo.

[000207] En algunas realizaciones, el Anillo H es  . En algunas realizaciones, el Anillo H es  . En algunas realizaciones, el Anillo H es  . En algunas realizaciones, el Anillo H es  . En algunas realizaciones, el Anillo H es  . En algunas realizaciones, el Anillo H es  . En algunas realizaciones, el Anillo H es  . En algunas realizaciones, el Anillo H es  . En

algunas realizaciones, el Anillo H es  . algunas realizaciones, el Anillo H es  . En algunas realizaciones, el Anillo H es  . En algunas realizaciones, el Anillo H es  . En algunas realizaciones, el Anillo H es  . En algunas realizaciones, el Anillo H es  . En algunas realizaciones, el Anillo H es  . En algunas realizaciones, el Anillo H es  . En algunas realizaciones, el Anillo H es  . En algunas realizaciones, el Anillo H es  . En algunas realizaciones, el Anillo H es  .

Anillo H es  . En algunas realizaciones, el Anillo H es  .

 .

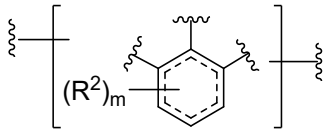
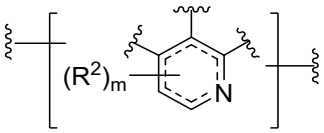
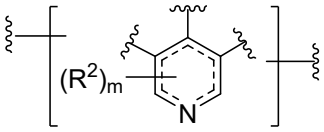
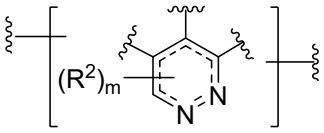
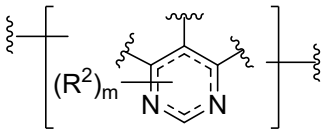
[000208] En algunas realizaciones, el Anillo E y Anillo H es

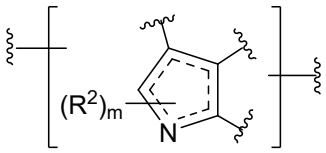
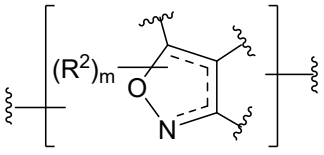
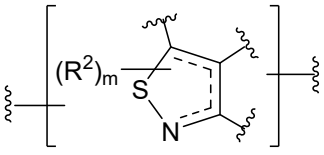
[000209] En algunas realizaciones, el Anillo E y el Anillo H se seleccionan de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000210] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, cada uno del Anillo I y Anillo J es independientemente un anillo fusionado seleccionado de arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre

[000211] En algunas realizaciones, cada uno del Anillo I y Anillo J es independientemente un arilo de 6 miembros. En algunas realizaciones, cada uno del Anillo I y Anillo J es independientemente un heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas realizaciones, cada uno del Anillo I y Anillo J es independientemente un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros. En algunas realizaciones, cada uno del Anillo I y Anillo J es independientemente a anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre. En algunas realizaciones, cada uno del Anillo I y Anillo J es independientemente un

heteroarilo de 5 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

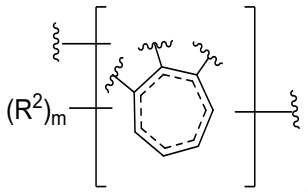
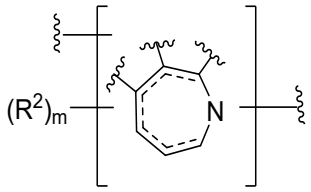
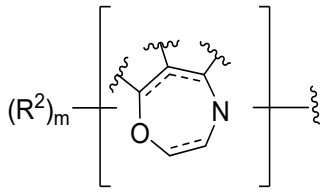
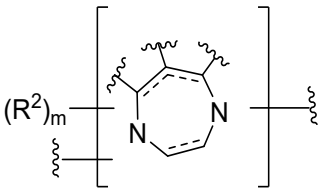
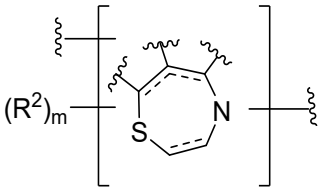
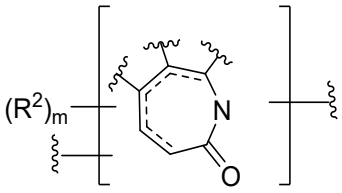
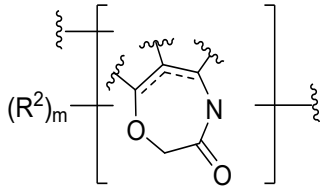
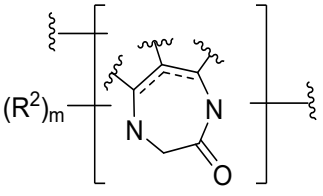
[000212] En algunas realizaciones, cada Anillo I y Anillo J es independientemente  . En algunas realizaciones, cada Anillo I y Anillo J es independientemente  . En algunas realizaciones, cada Anillo I y Anillo J es independientemente  . En algunas realizaciones, cada Anillo I y Anillo J es independientemente  . En algunas realizaciones, el Anillo I y el Anillo J es independientemente  .

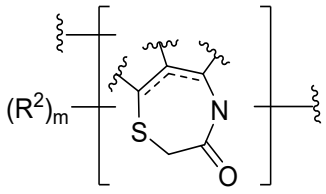
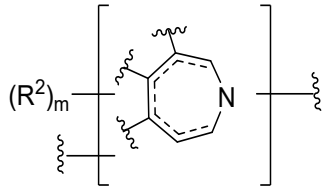
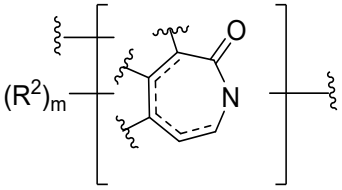
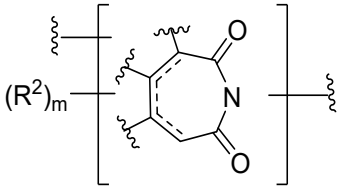
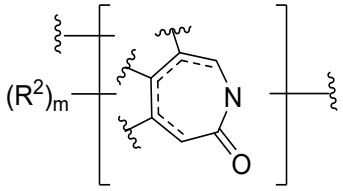
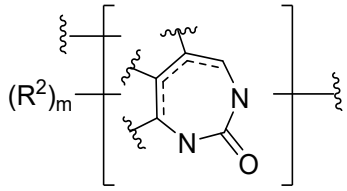
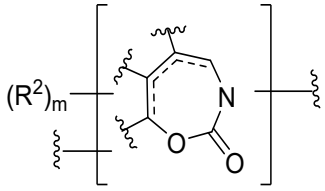
[000213] En algunas realizaciones, el Anillo I y el Anillo J es independientemente  . En algunas realizaciones, el Anillo I y el Anillo J es independientemente  . En algunas realizaciones, el Anillo I y el Anillo J es independientemente  .

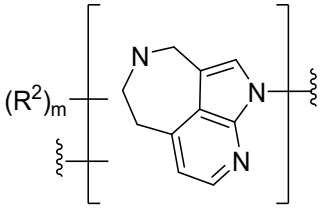
[000214] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, el Anillo K es un anillo fusionado seleccionado de un anillo carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 6-12 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro,

nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre, en el que el Anillo H se sustituye adicional y opcionalmente con 1-2 grupos oxo.

[000215] En algunas realizaciones, el Anillo K es un anillo fusionado seleccionado de un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 6-12 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo K es un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 6-12 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre. En algunas realizaciones, el Anillo K se sustituye adicional y opcionalmente con 1-2 grupos oxo.

[000216] En algunas realizaciones, el Anillo K es  . En algunas realizaciones, el Anillo K es  . En algunas realizaciones, el Anillo K es  . En algunas realizaciones, el Anillo K es  . En algunas realizaciones, el Anillo K es  . En algunas realizaciones, el Anillo K es  . En algunas realizaciones, el Anillo K es  . En algunas realizaciones, el Anillo K es  . En

algunas realizaciones, el Anillo K es  . algunas realizaciones, el Anillo K es  . En algunas realizaciones, el Anillo K es  . En algunas realizaciones, el Anillo K es  . En algunas realizaciones, el Anillo K es  . En algunas realizaciones, el Anillo K es  . En algunas realizaciones, el Anillo K es  .

[000217] En algunas realizaciones, el Anillo I, Anillo J, y Anillo K es  .

[000218] En algunas realizaciones, el Anillo I, Anillo J, y Anillo K se seleccionan de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000219] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena se reemplazan independiente y opcionalmente con -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, $-S(O)_2-$ o -(C)=CH-;

[000220] En algunas realizaciones, L^1 es un enlace covalente. En algunas realizaciones, L^1 es un alifático C_{1-3}. En algunas realizaciones, L^1 es $-CH_2–$. En algunas realizaciones, L^1 es -C(D)(H)-. En algunas realizaciones, L^1 es $-C(D)_2–$. En algunas realizaciones, L^1 es $-CH_2CH_2–$. En algunas realizaciones, L^1 es -NR–. En algunas realizaciones, L^1 es $-CH_2NR–$. En algunas realizaciones, L^1 es o –O–. En algunas realizaciones, L^1 es $-CH_2O–$. En algunas realizaciones, L^1 es -S–. En algunas realizaciones, L^1 es -OC(O)-. En algunas realizaciones, L^1 es -C(O)O-. En algunas realizaciones, L^1 es -C(O)-. En algunas realizaciones, L^1 es -S(O)-. En algunas realizaciones, L^1 es $-S(O)_2-$,. En algunas realizaciones, L^1 es $-NRS(O)_2-$. En algunas realizaciones, L^1 es $-S(O)_2NR-$. En algunas realizaciones, L^1 es -NRC(O)-. En algunas realizaciones, L^1 es -C(O)NR-.

[000221] En algunas realizaciones, el Anillo L^1 se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000222] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, ⎓ es un enlace sencillo o doble.

[000223] En algunas realizaciones, ⎓ es un enlace sencillo. En algunas realizaciones, ⎓ es un enlace doble.

[000224] En algunas realizaciones, ⎓ se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000225] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o 16.

[000226] En algunas realizaciones, m es 0, En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2. En algunas realizaciones, m es 3. En algunas realizaciones, m es 4. En algunas realizaciones, m es 5. En algunas realizaciones, m es 6. En algunas realizaciones, m es 7. En algunas realizaciones, m es 8. En algunas realizaciones, m es 9. En algunas realizaciones, m es 10. En algunas realizaciones, m es 11. En algunas realizaciones, m es 12. En algunas realizaciones, m es 13. En algunas realizaciones, m es 14. En algunas realizaciones, m es 15. En algunas realizaciones, m es 16.

[000227] En algunas realizaciones, m se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000228] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, n es 0, 1, 2, 3 o 4.

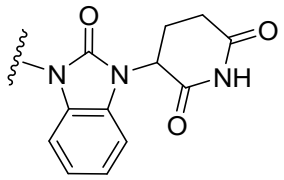
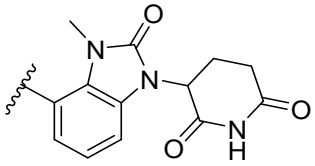
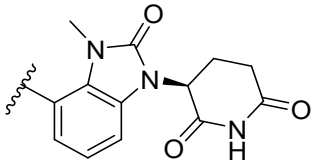
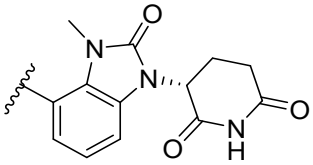
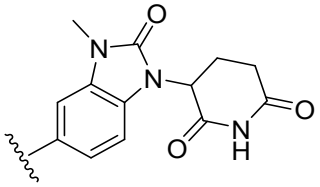
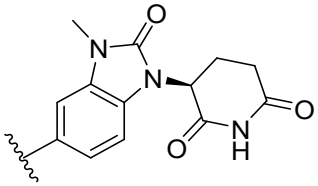
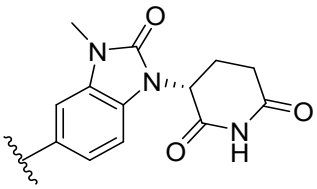
[000229] En algunas realizaciones, n es 0, En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, n es 3. En algunas realizaciones, n es 4.

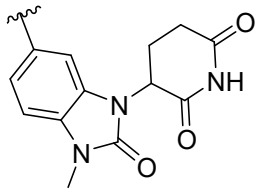
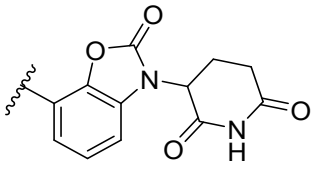
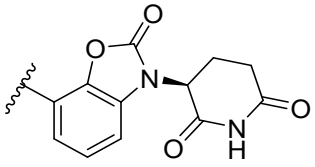
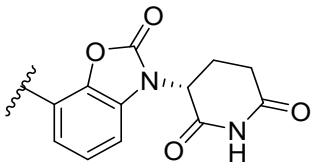
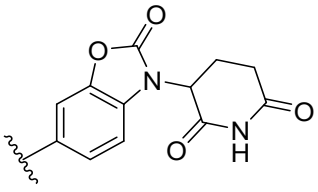
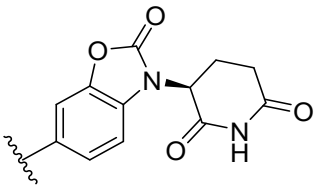
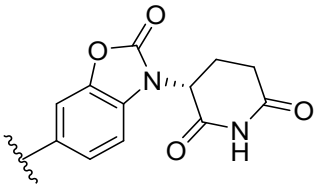
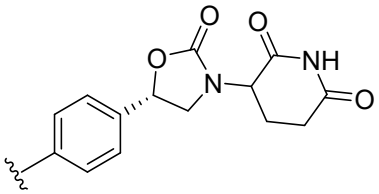
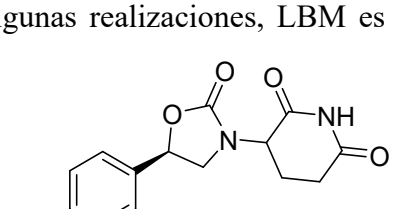
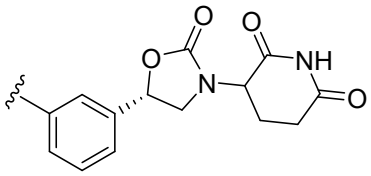
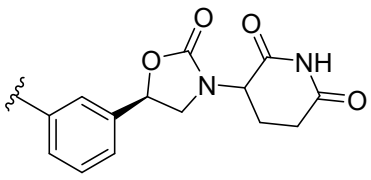
[000230] En algunas realizaciones, n se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

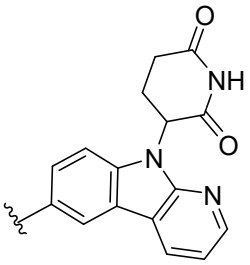
[000231] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, p es 0 o 1.

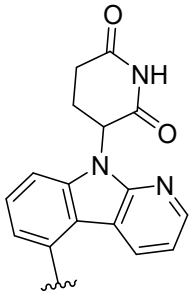
[000232] En algunas realizaciones, p es 0, En algunas realizaciones, p es 1.

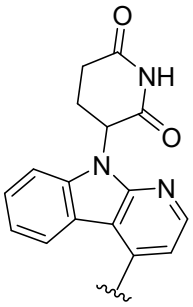
[000233] En algunas realizaciones, p se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

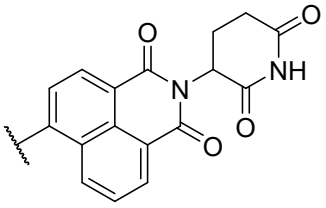
[000234] En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es

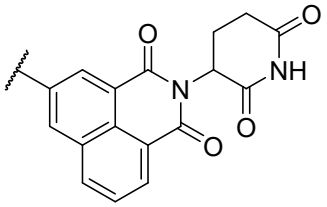

. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
, 
. En algunas realizaciones, LBM es 



. En algunas realizaciones, LBM es 

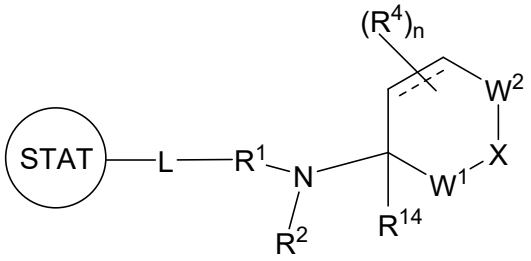
. En algunas realizaciones, LBM es 

. En algunas realizaciones, LBM es 

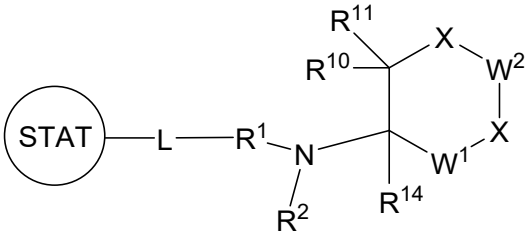
. En algunas realizaciones, LBM es 

.

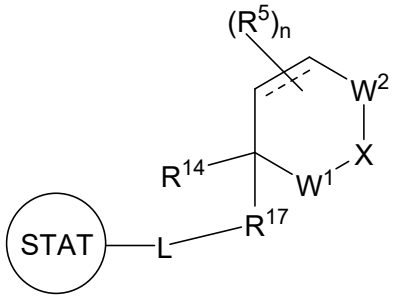
[000235] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-p-1**, **I-p-2**, o **I-p-3** respectivamente:



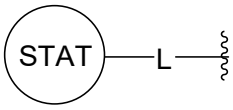
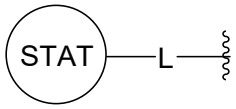
I-p-1



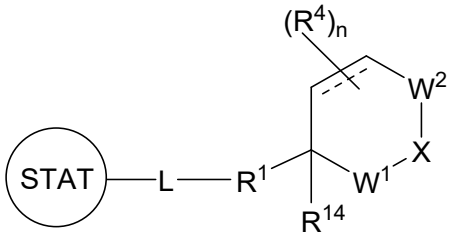
I-p-2



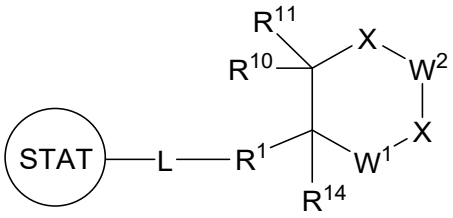
I-p-3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, y en el que cada una de las variables R^1, R^2, R^4, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{14}, R^{17}, W^1, W^2, X, ---, y n es como se define en el documento WO 2017/197051 que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad y en el que  se adhiere a R^1, el anillo formado al combinar R^1 y R^2, o R^{17} en el sitio de adhesión de R^{12} como se define en el documento WO 2017/197051 de tal manera que  toma el lugar del sustituyente R^{12}.

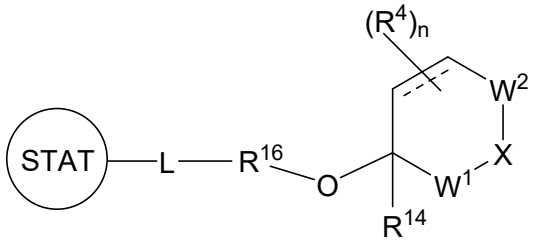
[000236] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-q-1**, **I-q-2**, **I-q-3**, o **I-q-4**, respectivamente:



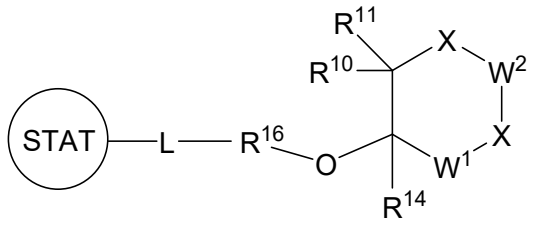
I-q-1



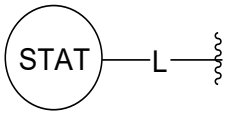
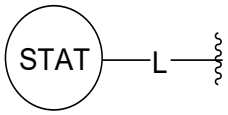
I-q-2



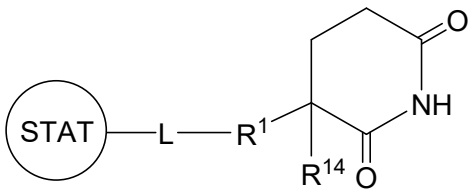
I-q-3



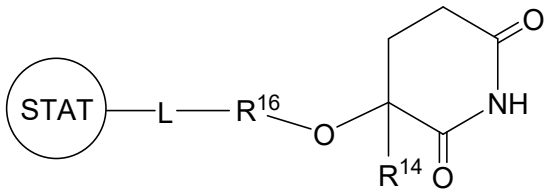
I-q-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, y en el que cada una de las variables R^1, R^4, R^{10}, R^{11}, R^{14}, R^{16}, W^1, W^2, X, ---, y n es como se define en el documento WO 2018/237026, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia, y en el que  se adhiere a R^1 o R^{16} en el sitio de adhesión de R^{12} como se define en el documento WO 2018/237026, de tal manera que  toma el lugar del sustituyente R^{12}.

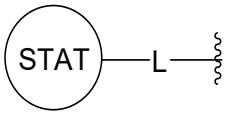
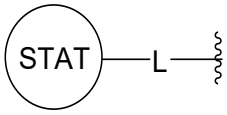
[000237] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-r-1** o **I-r-3**, respectivamente:



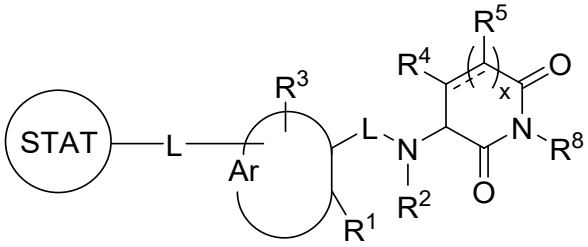
I-r-1



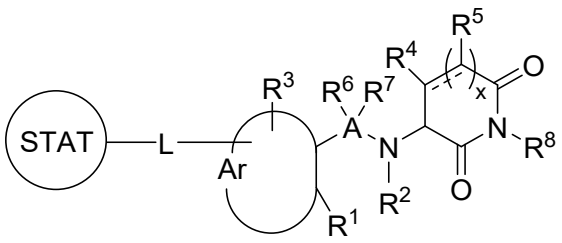
I-r-3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, y en el que cada una de las variables R^1, R^{14}, y R^{16} es como se define en el documento WO 2018/237026, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia, y en el que  se adhiere a R^1 o R^{16} en el sitio de adhesión de R^{12} como se define en el documento WO 2018/237026, de tal manera que  toma el lugar del sustituyente R^{12}.

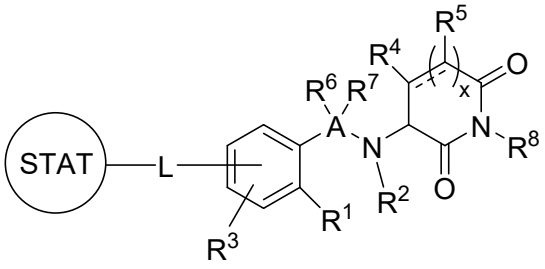
[000238] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-s-1**, **I-s-2**, **I-s-3**, **I-s-4**, **I-s-5**, **I-s-6**, **I-s-7**, o **I-s-8**:



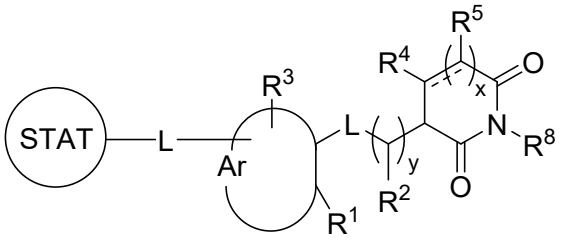
I-s-1



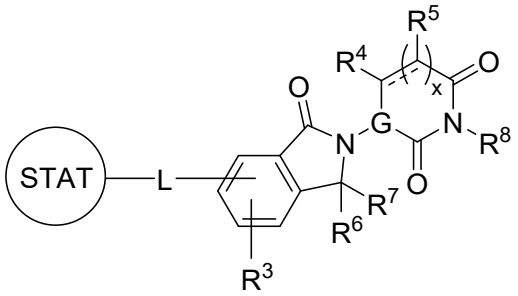
I-s-2



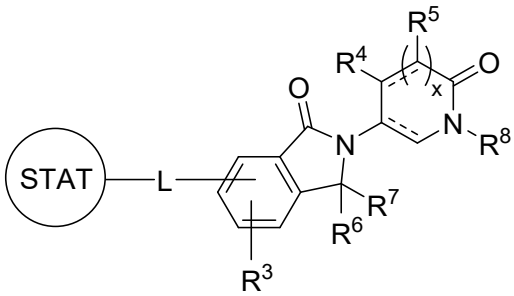
I-s-3



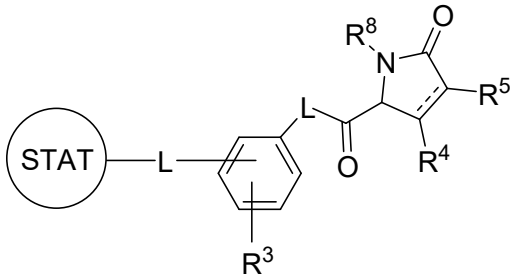
I-s-4



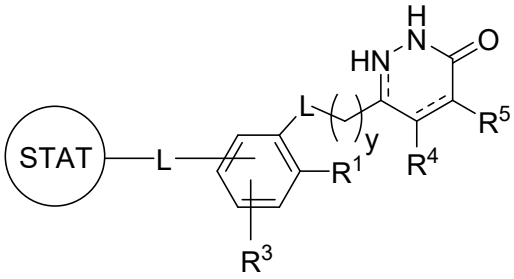
I-s-5



I-s-6



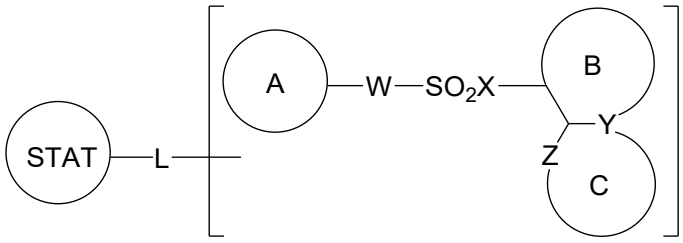
I-s-7



I-s-8

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables Ar, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, A, L, x, y, y ---- es como se describe y define en el documento WO 2017/161119, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000239] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-t**:

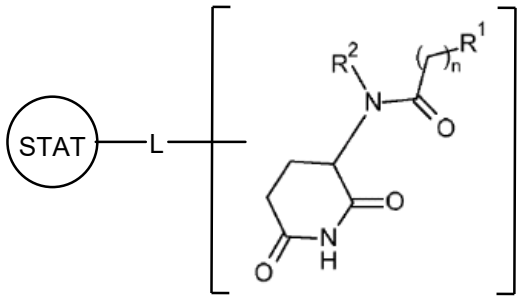


I-t

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una

de las variables A, B, C, W, X, Y, y Z es como se describe y define en el documento US 5,721,246, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

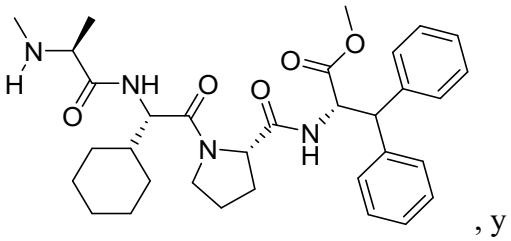
[000240] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-t-1**:



I-t-1

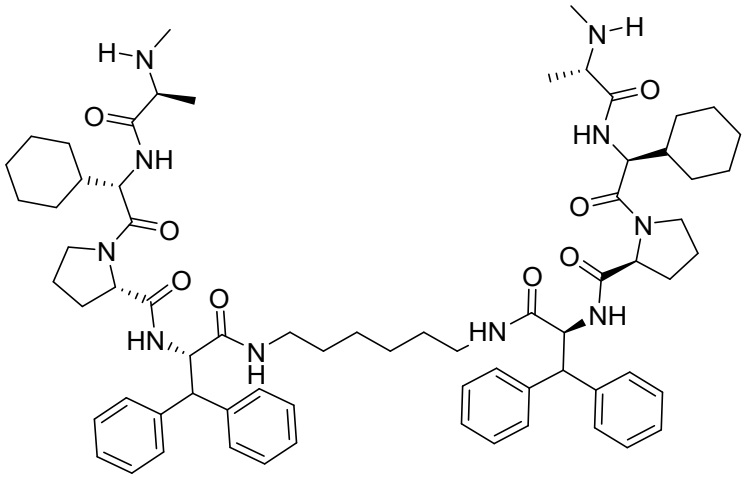
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R_1, R_2, y n es como se describe y define en el documento WO 2019/043214, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000241] En algunas realizaciones, LBM es una fracción de unión a ligasa de ubiquitina E3 de IAP mencionada en Varfolomeev, E. *et al., IAP Antagonists Induce Autoubiquitination of c-IAPs, NF-κB activation, and TNFα-Dependent Apoptosis*, Cell, 2007, 131(4): 669-81, tal como, por ejemplo:

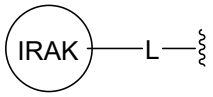


, y

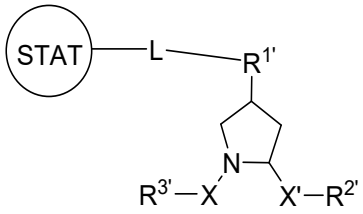
MV1



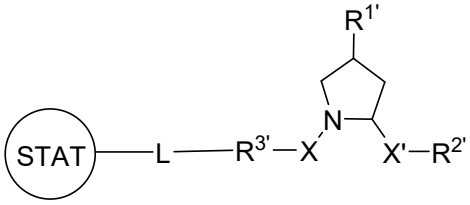
BV6

en el que  se adhiere a un átomo de carbono, oxígeno, nitrógeno o azufre modificable.

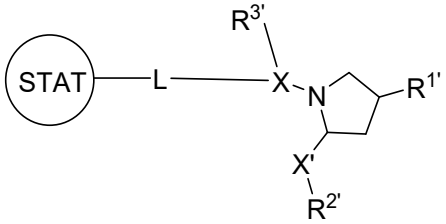
[000242] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a ligasa de ubiquitina E3 de VHL que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-u-1**, **I-u-2**, **I-u-3**, **I-u-4**, o **I-u-5** respectivamente:



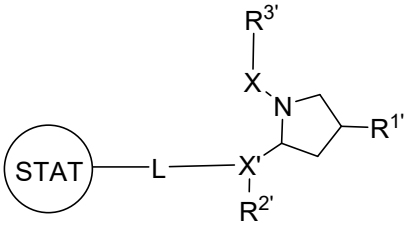
I-u-1



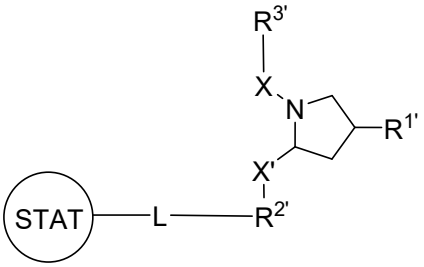
I-u-2



I-u-3



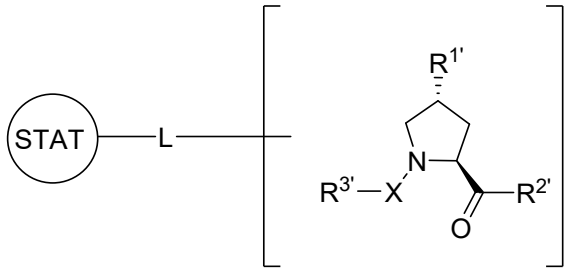
I-u-4



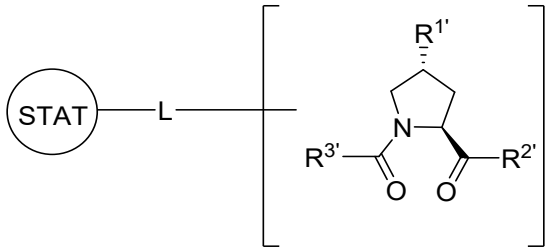
I-u-5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X, y X' es como se define y describe en los documentos WO 2013/106643 y US 2014/0356322, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

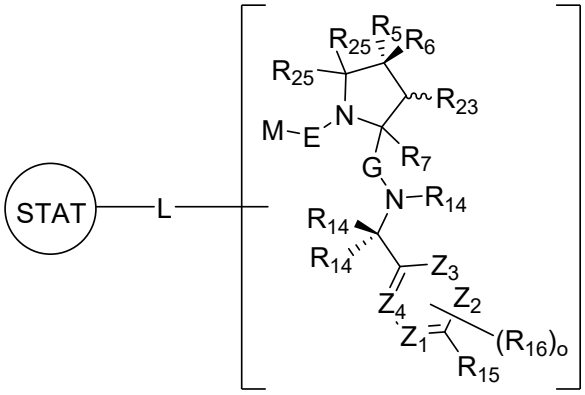
[000243] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a ligasa de ubiquitina E3 de VHL que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-v-1**, **I-v-2**, **I-v-3**, **I-v-4**, **I-v-5** o **I-v-6** respectivamente:



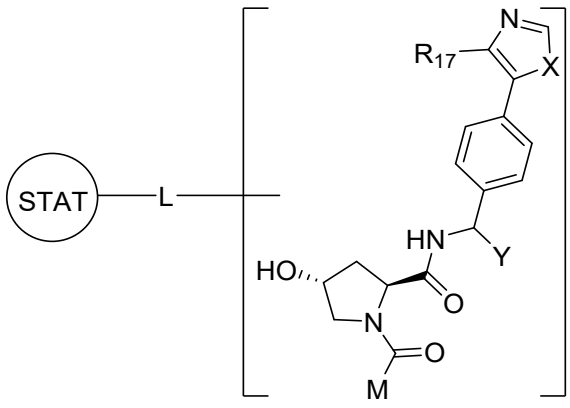
I-v-1



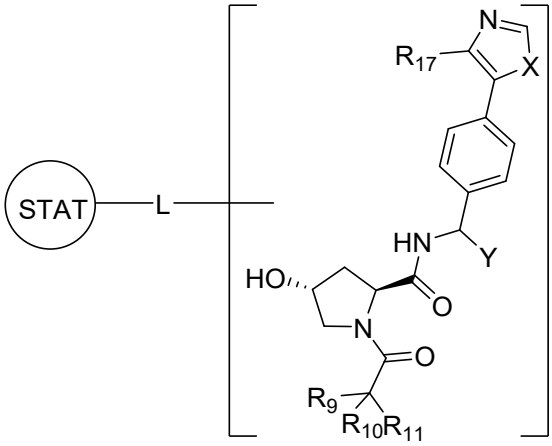
I-v-2

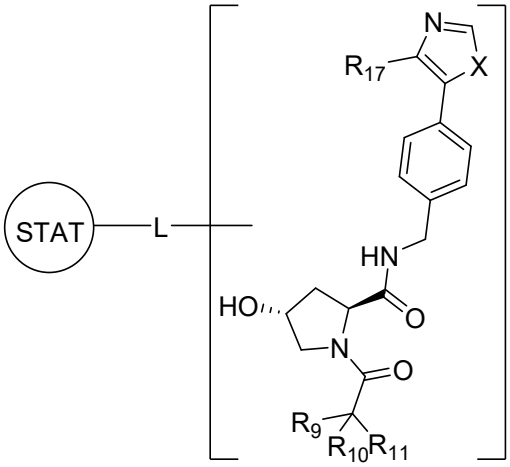


I-v-3



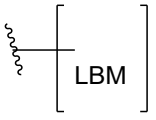
I-v-4

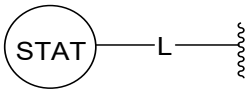


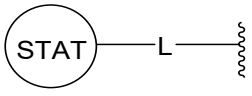


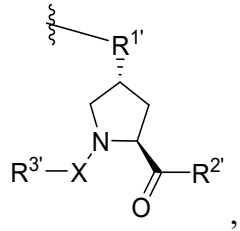
I-v-5 **I-v-6**

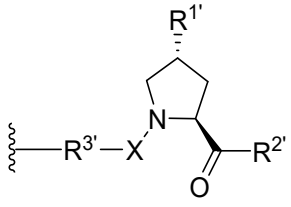
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{23}, R_{25}, E, G, M, X, X', Y, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, y o es como se define y describe en los documentos WO 2016/149668 y US 2016/0272639, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

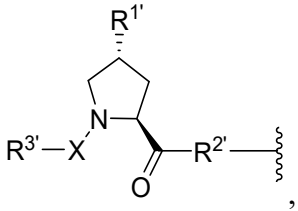
[000244] Como se utiliza en el presente documento, la representación de corchetes alrededor de cualquier LBM 

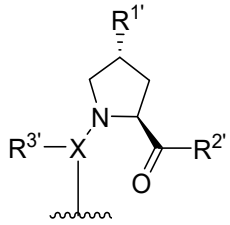
significa que la fracción 

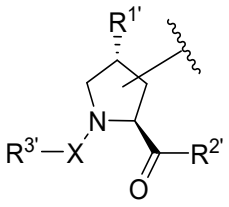
se adhiere covalentemente a dicho LBM en cualquier átomo de carbono, nitrógeno, oxígeno, o azufre modificable disponible. Para mayor claridad y a modo de ejemplo, dichos átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno, o azufre modificables disponibles en la siguiente estructura del compuesto LBM se representan a continuación, en el que cada enlace ondulado define el punto de adhesión a dicho 

: 

, 

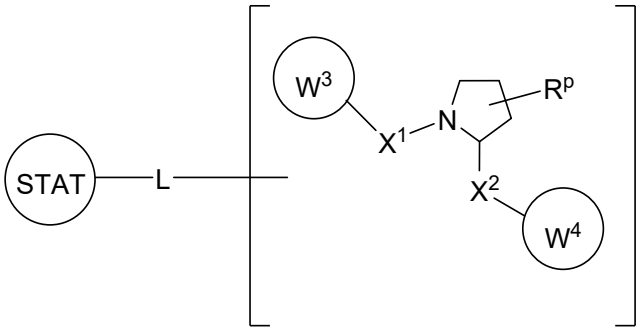
, 

, 

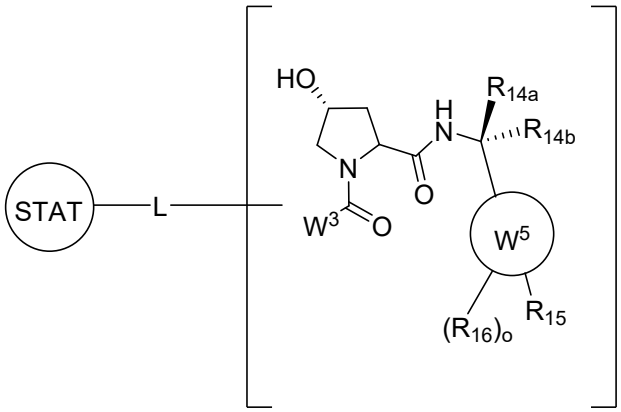
, o 

.

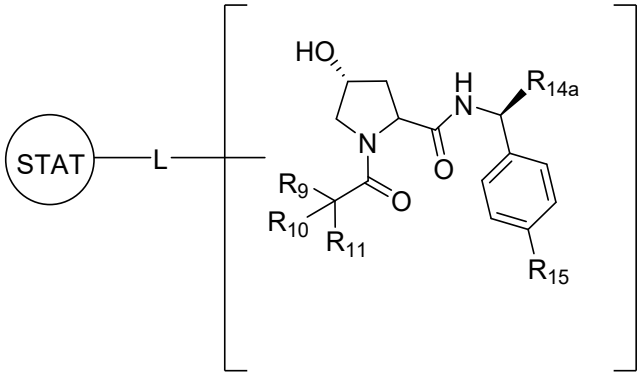
[000245] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a ligasa de ubiquitina E3 de VHL que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-w-1**, **I-w-2**, o **I-w-3** respectivamente:



I-w-1



I-w-2

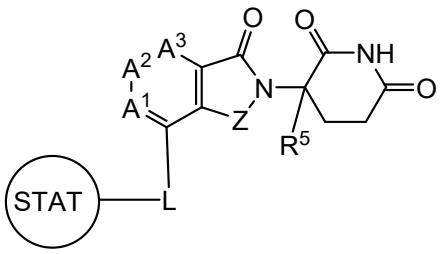


I-w-3

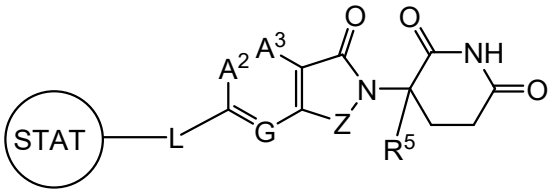
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R^p, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{14a}, R_{14b}, R_{15}, R_{16}, W^3, W^4, W^5, X^1, X^2, y o es como se define y describe en los documentos WO 2016/118666 y US 2016/0214972, cuya totalidad se incorpora

en el presente documento como referencia.

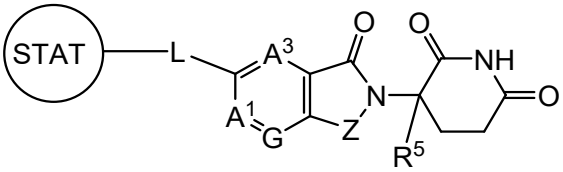
[000246] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en el que LBM es un CRBN o fracción de unión a ligasa de ubiquitina E3 de VHL que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-x-1**, **I-x-2**, **I-x-3**, **I-x-4**, **I-x-5**, **I-x-6**, o **I-x-7** respectivamente:



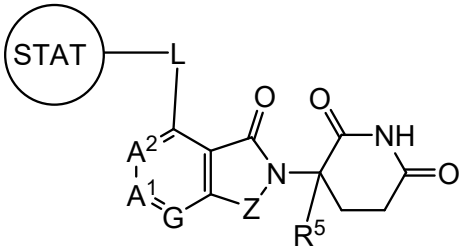
I-x-1



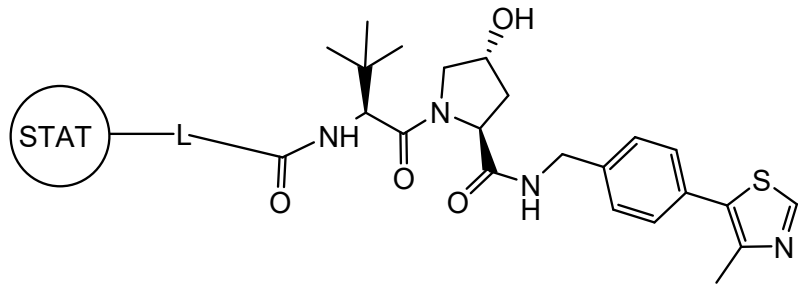
I-x-2



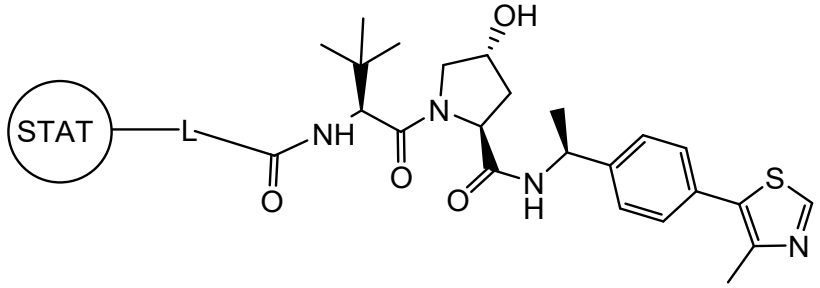
I-x-3



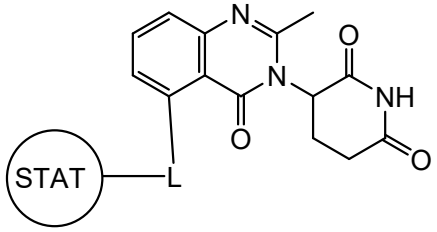
I-x-4



I-x-5



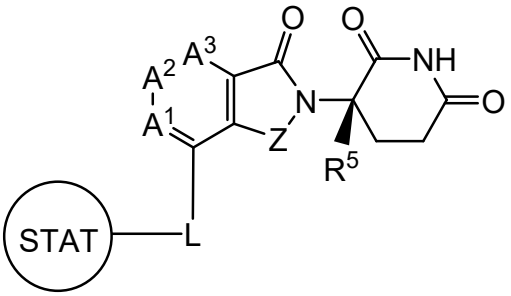
I-x-6



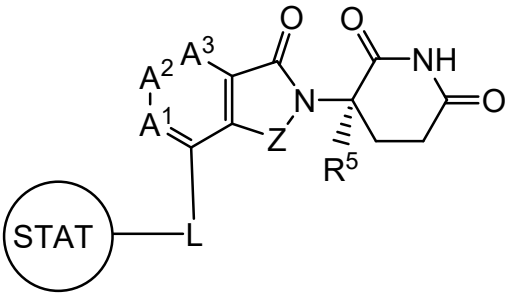
I-x-7

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables A^1, A^2, A^3, R^5, G y Z es como se define y describe en el documento WO 2017/176958.

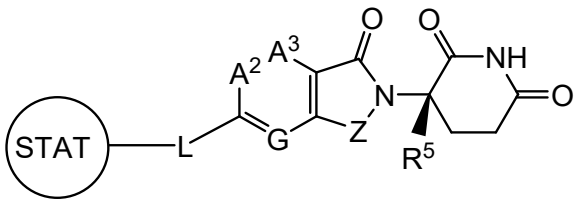
[000247] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a ligasa de ubiquitina E3 de CRBN que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-x′-1**, **I-x′′-1**, **I-x′-2**, **I-x′′-2**, **I-x′-3**, **I-x′′-3**, **I-x′-4**, **I-x′′-4**, **I-x′-7** o **I-x′′-7** respectivamente:



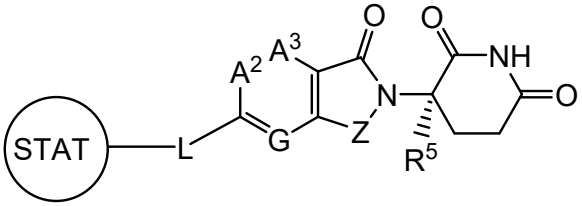
I-x′-1



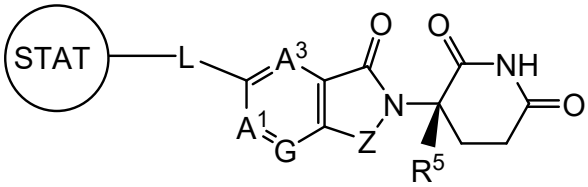
I-x″-1



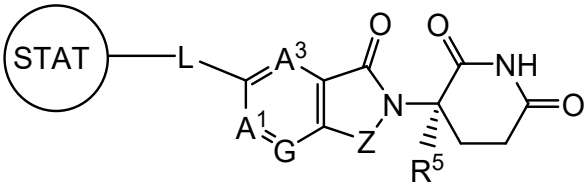
I-x′-2



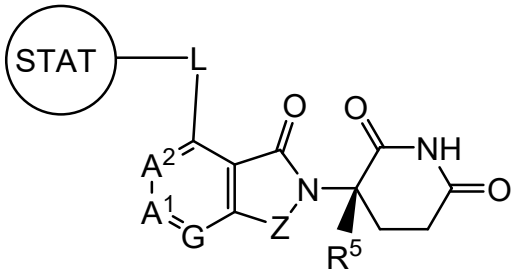
I-x″-2



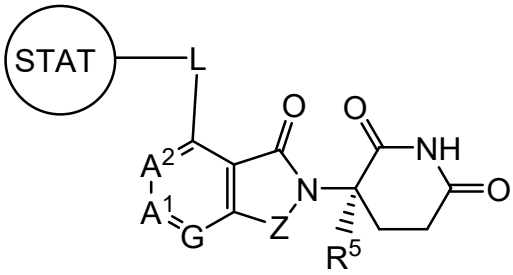
I-x′-3



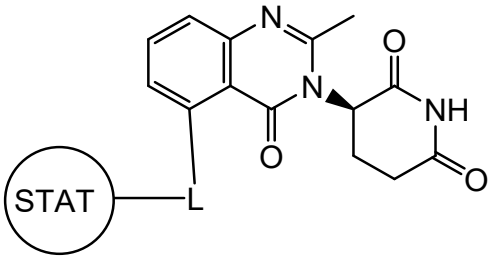
I-x″-3



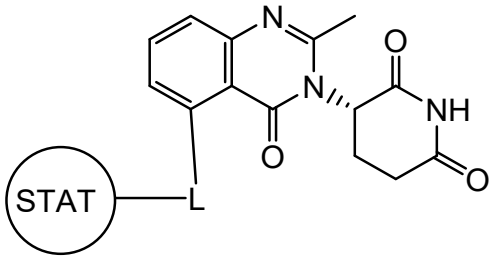
I-x′-4



I-x″-4



I-x′-7

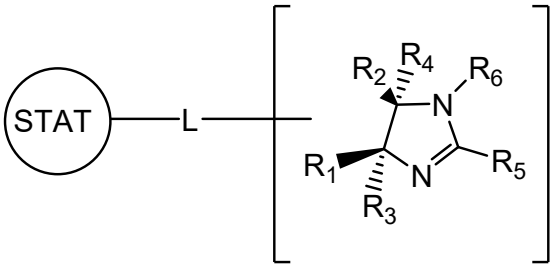


I-x″-7

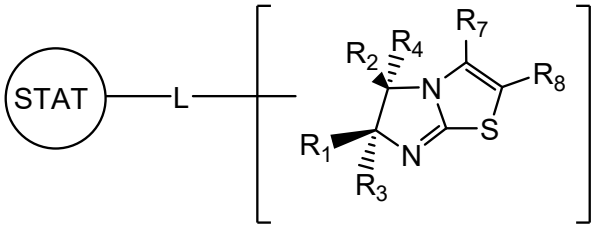
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una

de las variables A^1, A^2, A^3, R^5, G y Z es como se define y describe en el documento WO 2017/176958, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

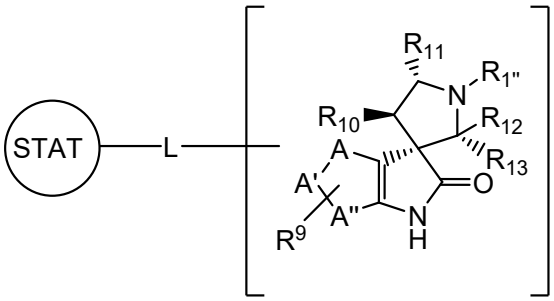
[000248] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a ligasa ED3 de MDM2 (es decir humano doble minuto 2 o HDM2) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-y-1**, **I-y-2**, **I-y-3**, **I-y-4**, **I-y-5**, **I-y-6**, **I-y-7**, **I-y-8**, **I-y-9**, **I-y-10**, **I-y-11**, **I-y-12**, **I-y-13**, **I-y-14**, **I-y-15**, **I-y-16**, **I-y-17**, o **I-y-18** respectivamente:



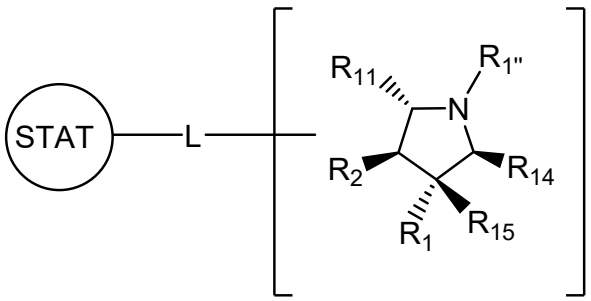
I-y-1



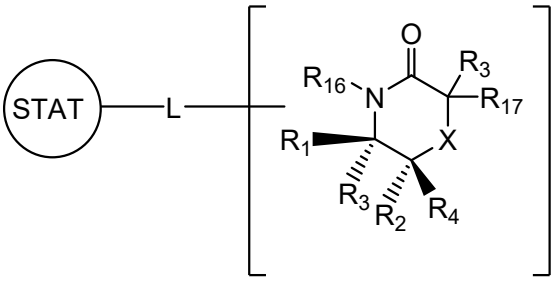
I-y-2



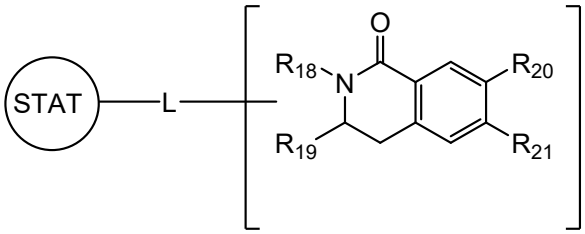
I-y-3



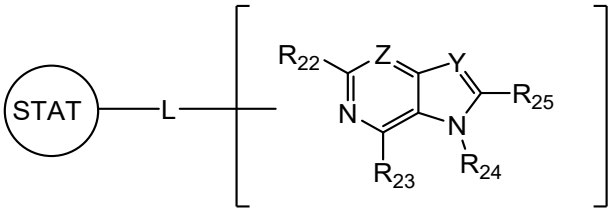
I-y-4



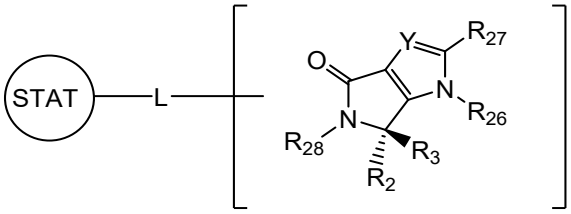
I-y-5



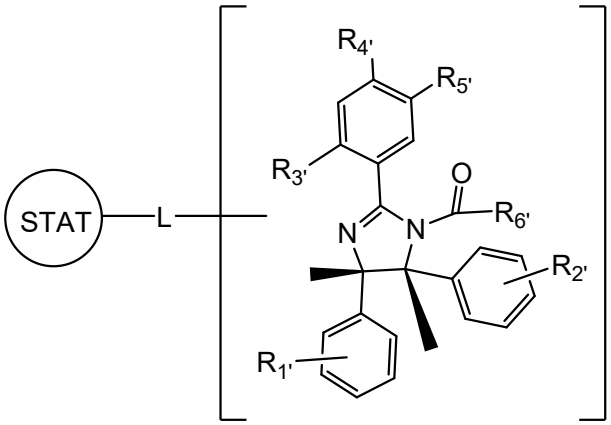
I-y-6



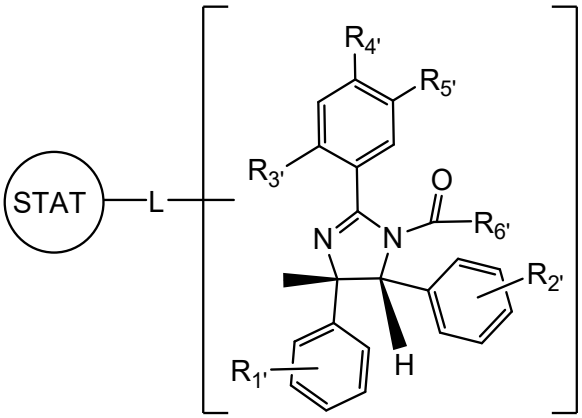
I-y-7



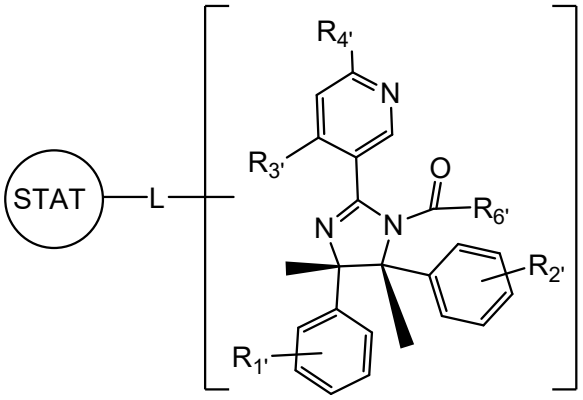
I-y-8



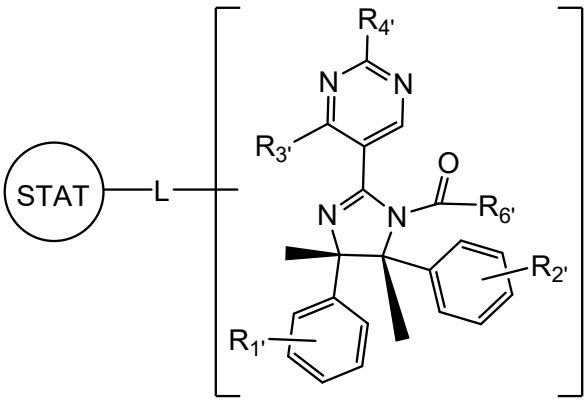
I-y-9



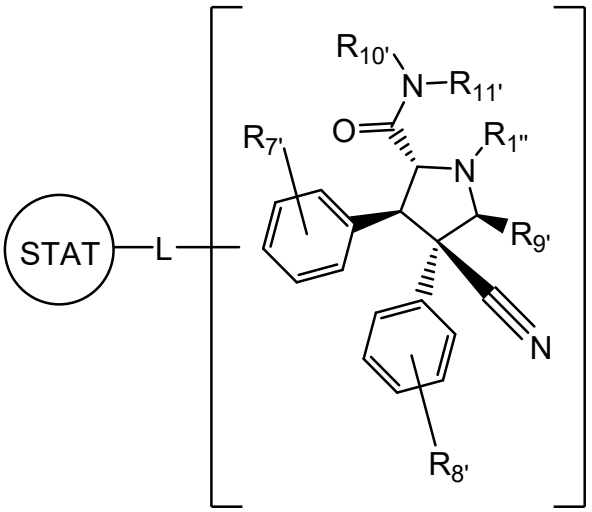
I-y-10



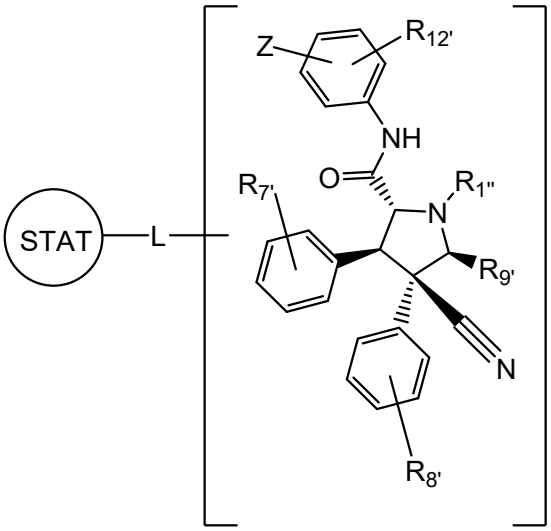
I-y-11



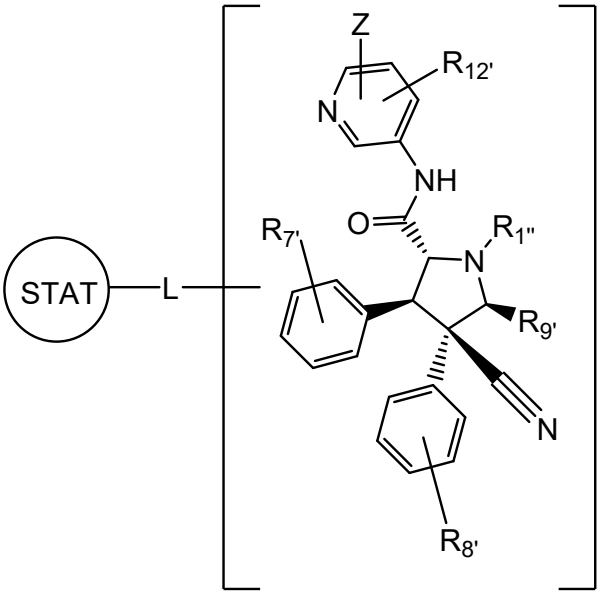
I-y-12



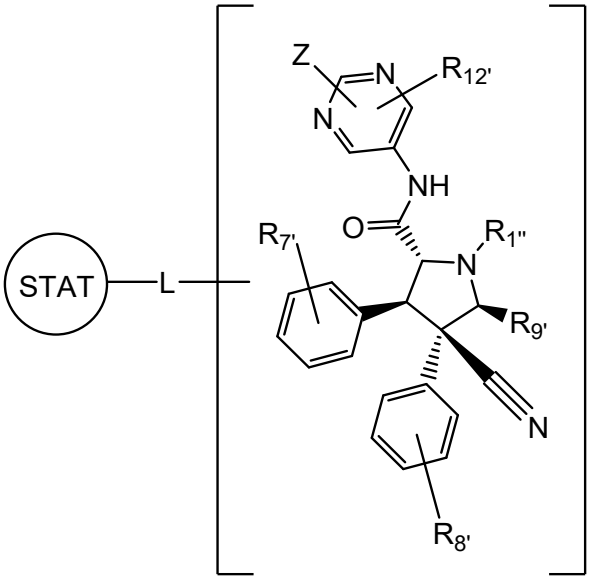
I-y-13



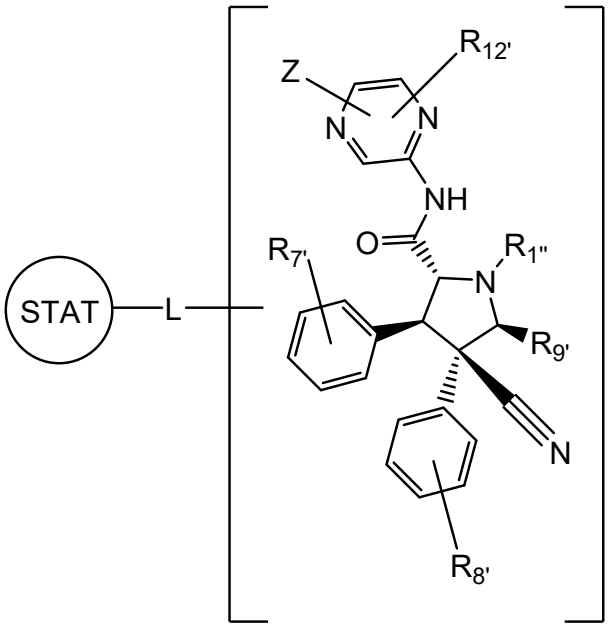
I-y-14



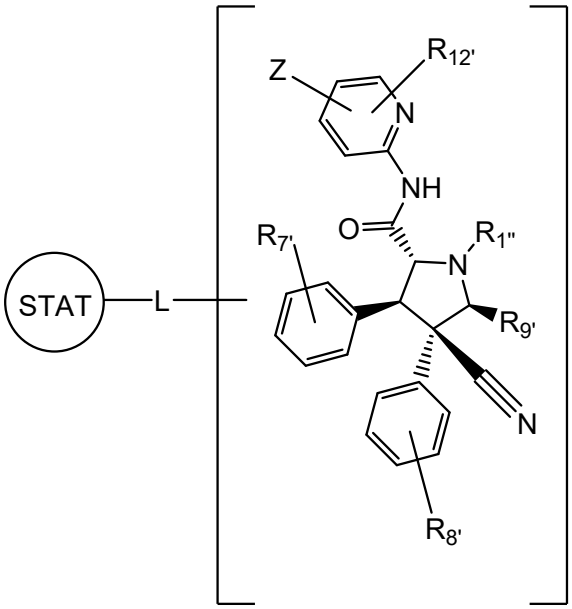
I-y-15



I-y-16



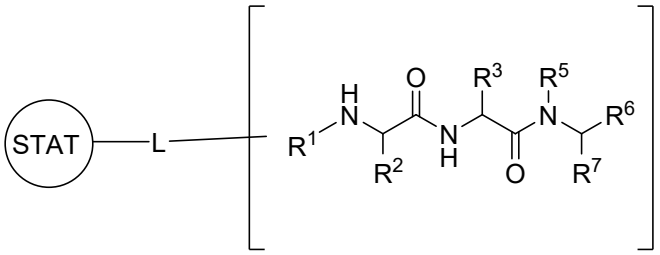
I-y-17



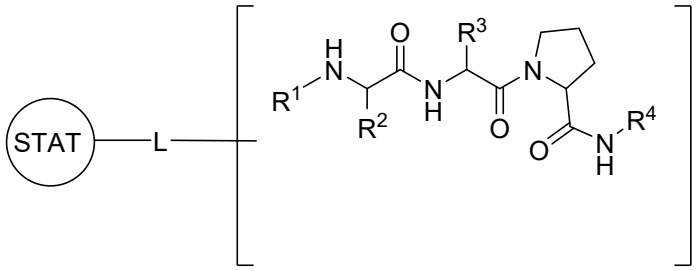
I-y-18

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, $R_{1'}$, $R_{2'}$, $R_{3'}$, $R_{4'}$, $R_{5'}$, $R_{6'}$, $R_{7'}$, $R_{8'}$, $R_{9'}$, $R_{10'}$, $R_{11'}$, $R_{12'}$, $R_{1''}$, A, A', A'', X, Y, y Z es como se define y describe en los documentos WO 2017/011371 y US 2017/0008904, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

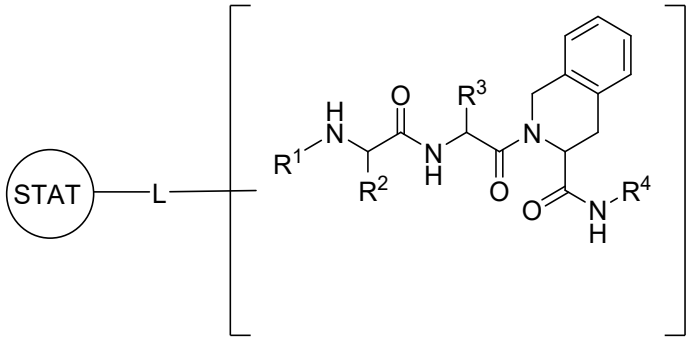
[000249] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a ligasa de ubiquitina E3 de IAP que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-z-1**, **I-z-2**, **I-z-3**, o **I-z-4** respectivamente:



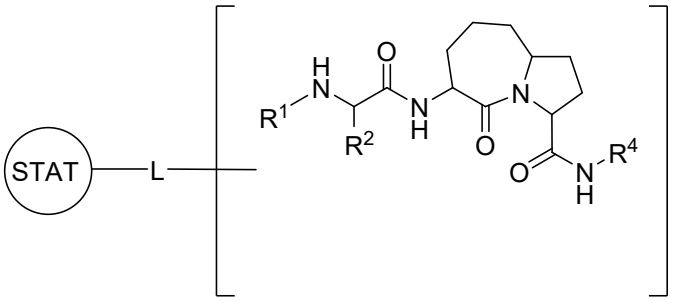
I-z-1



I-z-2



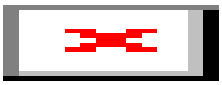
I-z-3



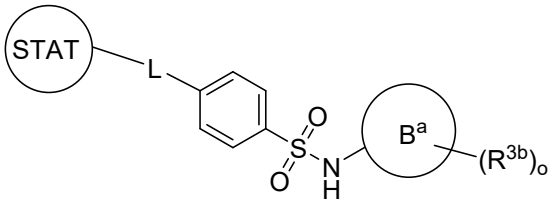
I-z-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, y R^7, es como se define y describe en los documento WO 2017/011590 y US 2017/0037004, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

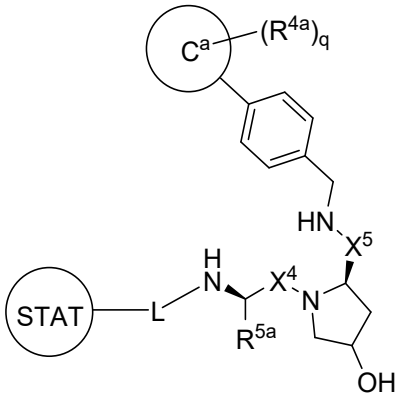
[000250] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon), una fracción de unión a ligasa de ubiquitina E3 de DCAF, o una fracción de unión a ligasa de ubiquitina E3 de VHL; que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-aa-1**, **I-aa-2**, o **I-aa-3**:



I-aa-1

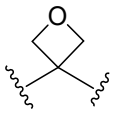


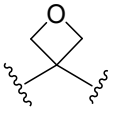
I-aa-2



I-aa-3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que:

cada uno de X^1, X^{2a}, y X^{3a} es independientemente una fracción bivalente seleccionada de un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  ;

cada uno de X^4 y X^5 es independientemente una fracción bivalente seleccionada de $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  ;

R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, $–S(O)R$, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada uno de R^2, R^{3b}, y R^{4a} es independientemente hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR,

$-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

R^{5a} es hidrógeno o alifático C1-6;

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

El Anillo A^a es un anillo fusionado seleccionado de arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno, carbociclilo parcialmente saturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo parcialmente saturado de 5 a 7 miembros con 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

El Anillo B^a se selecciona de arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno o un heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

El Anillo C^a es uno seleccionado de arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno o un heteroarilo de 5 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

o es 0, 1, 2, 3 o 4;

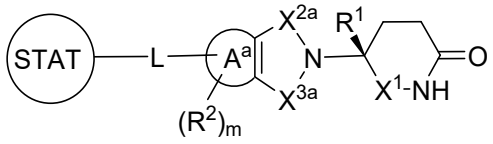
q es 0, 1, 2, 3 o 4; y

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

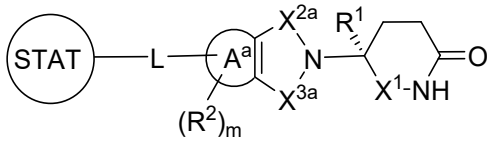
dos grupos R sobre el mismo nitrógeno se toman opcionalmente juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno,

independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[000251] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I-aa**, en el que LBM es una fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-aa′-1** o **I-aa′′-1**:

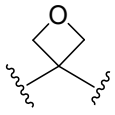


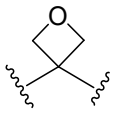
I-aa′-1



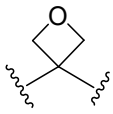
I-aa′′-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que STAT, L, el Anillo A^a, X^1, X^{2a}, X^{3a}, R^1, R^2 y m son como se describió anteriormente.

[000252] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, cada uno de X^1, X^{2a}, y X^{3a} es independientemente una fracción bivalente seleccionada de un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  .

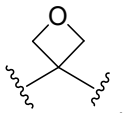
[000253] En algunas realizaciones, X^1 es un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  .

[000254] En algunas realizaciones, X^1 se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

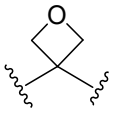
[000255] En algunas realizaciones, X^{2a} es un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  .

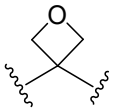
[000256] En algunas realizaciones, X^{2a} se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000257] En algunas realizaciones, X^{3a} es un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o

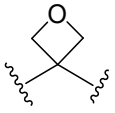

.

[000258] En algunas realizaciones, X^{3a} se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000259] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, cada uno de X^4 y X^5 es independientemente una fracción bivalente seleccionada de $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  .

[000260] En algunas realizaciones, X^{4a} es $-CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  .

[000261] En algunas realizaciones, X^{4a} se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000262] En algunas realizaciones, X^{5a} es $-CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  .

[000263] En algunas realizaciones, X^{5a} se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000264] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[000265] En algunas realizaciones, R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[000266] En algunas realizaciones, R^1 se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000267] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, cada uno de R^2, R^{3b}, y R^{4a} es independientemente hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$.

[000268] En algunas realizaciones, R^2 es hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R,

-$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$, o –$N(R)S(O)_2R$.

[000269] En algunas realizaciones, R^2 se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000270] En algunas realizaciones, R^{3b} es hidrógeno, –R^6, halógeno, –CN, –NO_2, –OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, –$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$, o –$N(R)S(O)_2R$.

[000271] En algunas realizaciones, R^{3b} es metilo.

[000272] En algunas realizaciones, R^{3b} se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000273] En algunas realizaciones, R^{4a} es hidrógeno, –R^6, halógeno, –CN, –NO_2, –OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, –$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$, o –$N(R)S(O)_2R$.

[000274] En algunas realizaciones, R^{4a} es metilo.

[000275] En algunas realizaciones, R^{4a} se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000276] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, R^{5a} es hidrógeno o alifático C1-6.

[000277] En algunas realizaciones, R^{5a} es *t*-butilo.

[000278] En algunas realizaciones, R^{5a} se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000279] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[000280] En algunas realizaciones, R^6 es un grupo alifático C1-6 opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^6 es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente

sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[000281] En algunas realizaciones, R^6 se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000282] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, el Anillo A^a es un anillo fusionado seleccionado de arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno, carbociclilo parcialmente saturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo parcialmente saturado de 5 a 7 miembros con 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

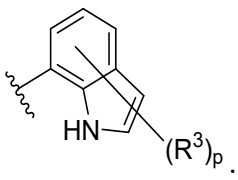
[000283] En algunas realizaciones el Anillo A^a es un arilo de 6 miembros fusionado que contiene 0-2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones el Anillo A^a es un carbociclilo parcialmente saturado de 5 a 7 miembros fusionado. En algunas realizaciones el Anillo A^a es un heterociclilo parcialmente saturado de 5 a 7 miembros fusionado con 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones el Anillo A^a es un heteroarilo de 5 miembros fusionado con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[000284] En algunas realizaciones, el Anillo A^a es un fenilo fusionado.

[000285] En algunas realizaciones, el Anillo A^a se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000286] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, el Anillo B^a se selecciona de arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno o un heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[000287] En algunas realizaciones, el Anillo B^a es un arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo B^a es un heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

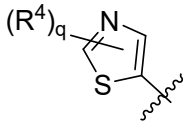
[000288] En algunas realizaciones, el Anillo B^a es 

.

[000289] En algunas realizaciones, el Anillo B^a se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000290] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, Anillo C^a se selecciona de arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno o un heteroarilo de 5 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[000291] En algunas realizaciones, el Anillo C^a es un arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo C^a es un heteroarilo de 5 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[000292] En algunas realizaciones, el Anillo C^a es 

.

[000293] En algunas realizaciones, el Anillo C^a se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000294] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, m es 0, 1, 2, 3 o 4.

[000295] En algunas realizaciones, m es 0, En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2. En algunas realizaciones, m es 3. En algunas realizaciones, m es 4.

[000296] En algunas realizaciones, m se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000297] En algunas realizaciones, o se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000298] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, o es 0, 1, 2, 3 o 4.

[000299] En algunas realizaciones, o es 0, En algunas realizaciones, o es 1. En algunas realizaciones, o es 2. En algunas realizaciones, o es 3. En algunas realizaciones, o es 4.

[000300] En algunas realizaciones, o se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000301] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, q es 0, 1, 2, 3 o 4.

[000302] En algunas realizaciones, q es 0, En algunas realizaciones, q es 1. En algunas

realizaciones, q es 2. En algunas realizaciones, q es 3. En algunas realizaciones, q es 4.

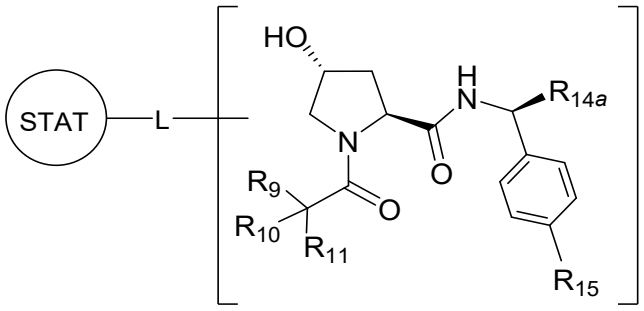
[000303] En algunas realizaciones, q se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000304] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o: dos grupos R sobre el mismo nitrógeno se toman opcionalmente juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[000305] En algunas realizaciones, R es hidrógeno. En algunas realizaciones, R es fenil. En algunas realizaciones, R es un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, R es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R sobre el mismo nitrógeno se toman opcionalmente juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[000306] En algunas realizaciones, R se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

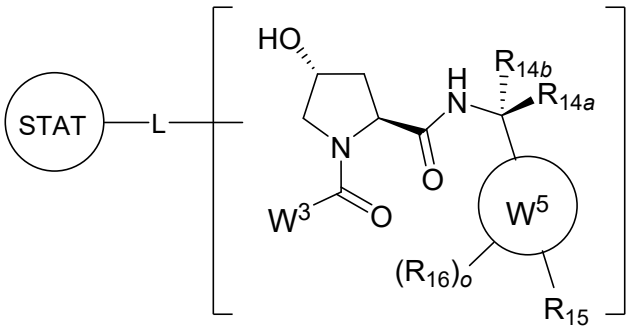
[000307] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de VHL que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-ab**:



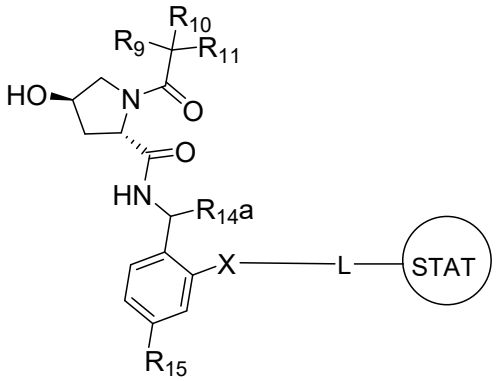
I-ab

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R_9, R_{10}, R_{11}, R_{14a}, y R_{15} es como se describe y define en los documentos WO 2017/030814, WO 2016/118666, y US 2017/0327469, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000308] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de VHL que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-ac-1** o **I-ac-2**:



I-ac-1

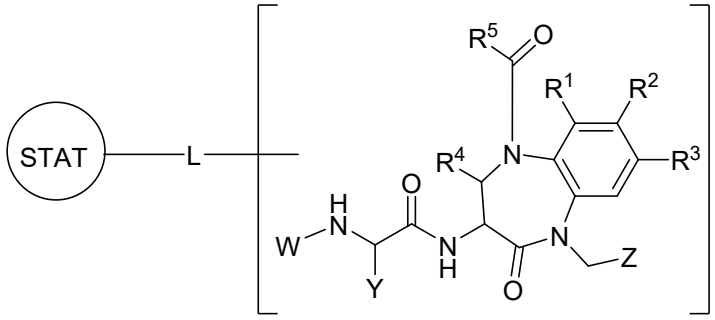


I-ac-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió

anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables X, W^3, W^5, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{14a}, R_{14b}, R_{15}, R_{16}, y *o* es como se describe y define en los documentos WO 2017/030814, WO 2016/118666, y US 2017/0327469, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

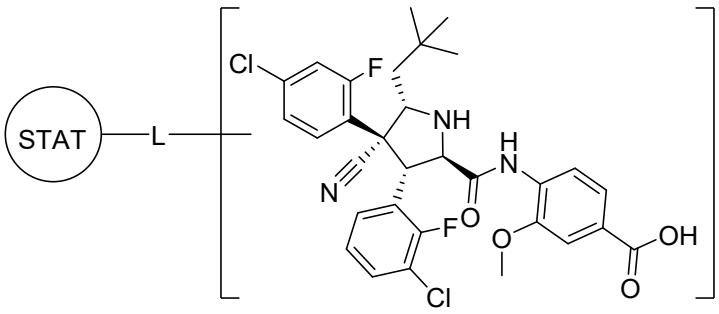
[000309] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de IAP que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-ad**:



I-ad

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables W, Y, Z, R^1, R^2, R^3, R^4, y R^5 es como se describe y define en los documentos WO 2014/044622, US 2015/0225449. WO 2015/071393, y US 2016/0272596, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000310] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de MDM2 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-ae**:

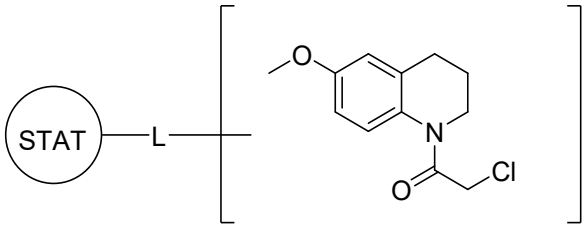


I-ae

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe y define en Hines, J. et al., *Cancer Res.* (DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2918), cuya totalidad se incorpora en el

presente documento como referencia.

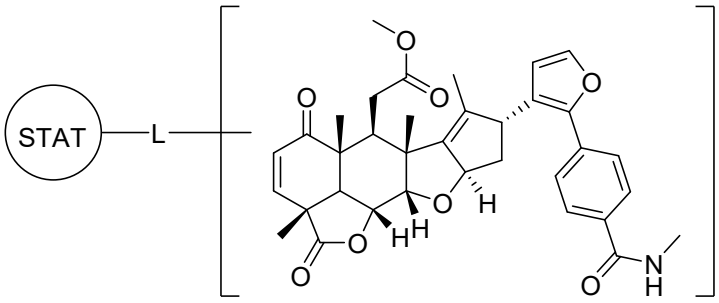
[000311] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de DCAF16 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-af**:



I-af

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe y define en Zhang, X. et al., *bioRxiv* (doi: https://doi.org/10.1101/443804), cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

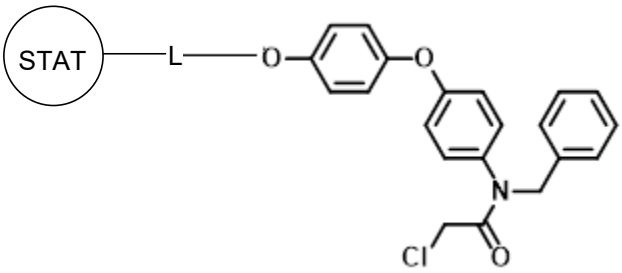
[000312] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de un RNF114 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-ag**:



I-ag

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe y define en Spradin, J.N. et al., *bioRxiv* (doi: https://doi.org/10.1101/436998), cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

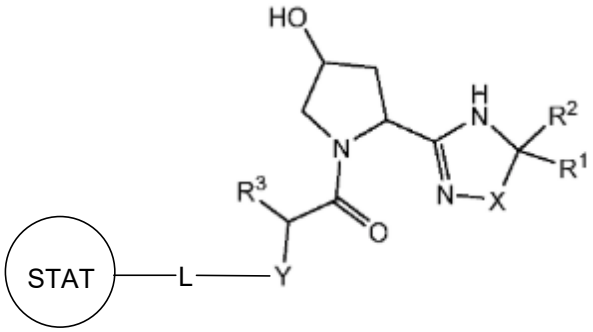
[000313] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de RNF4 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-ah**:



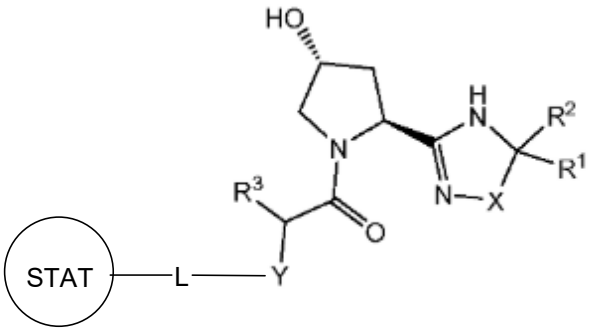
I-ah

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe y define en Ward, C.C., et al., *bioRxiv* (doi: https://doi.org/10.1101/439125), cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000314] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de VHL que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-aay-1** o **I-aay-2**:



I-aay-1

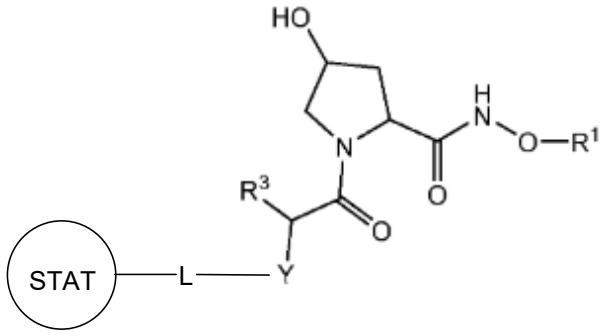


I-aay-2

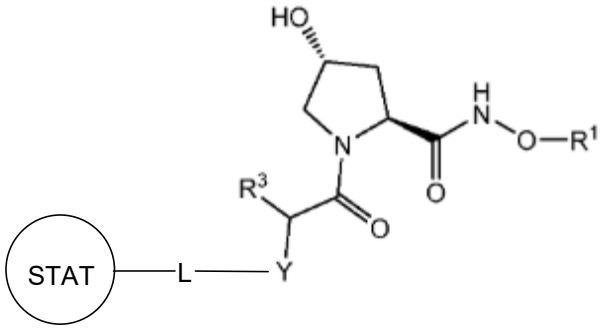
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R^1, R^2, R^3, X, y Y es como se define y describe en el documento WO

2019/084026, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000315] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de VHL que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-aaz-1** o **I-aaz-2**:



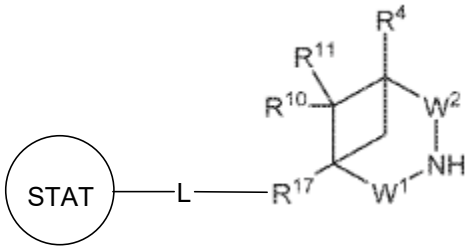
I-aaz-1



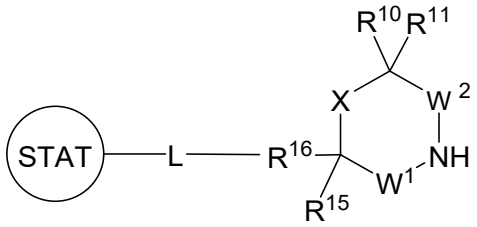
I-aaz-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R^1, R^3, y Y es como se define y describe en el documento WO 2019/084030, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

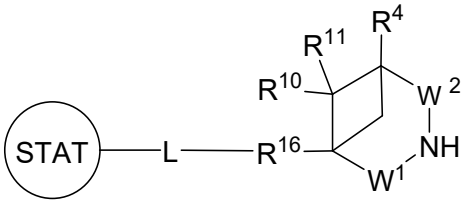
[000316] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en el que LBM es a fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-aaaa-1**, **I-aaaa-2**, **I-aaaa-3**, o **I-aaaa-4**:



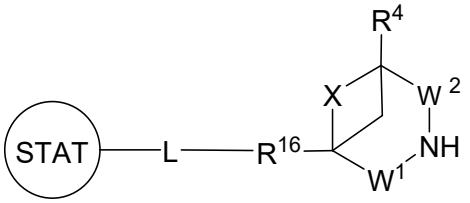
I-aaaa-1



I-aaaa-2

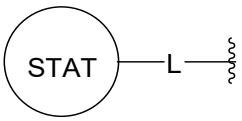


I-aaaa-3

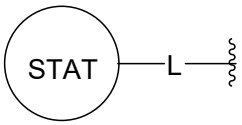


I-aaaa-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, y en el que cada una de las variables R^4, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, W^1, W^2, y X es como se define en el documento WO 2019/099868 que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad, y en el que

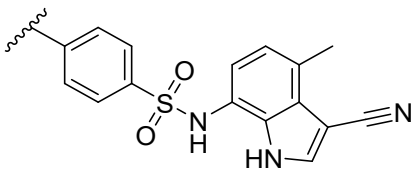


se adhiere a R^{17} o R^{16} en el sitio de adhesión de R^{12} como se define en el documento WO 2018/237026, de tal manera que

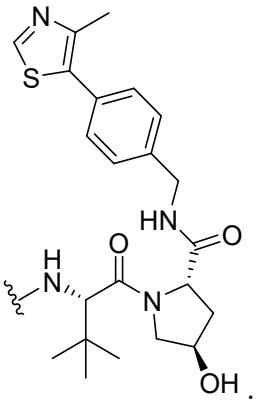
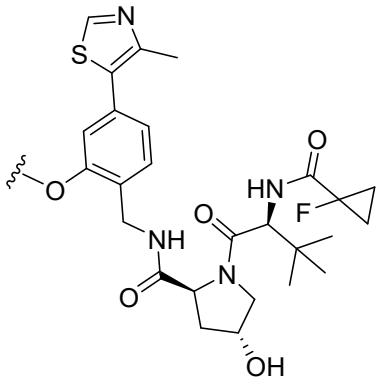
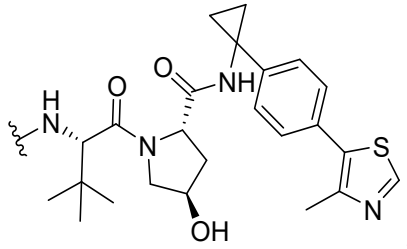
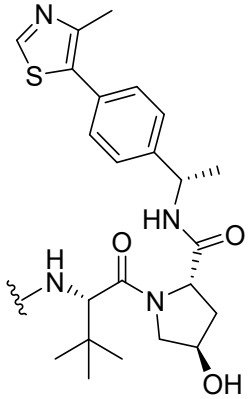
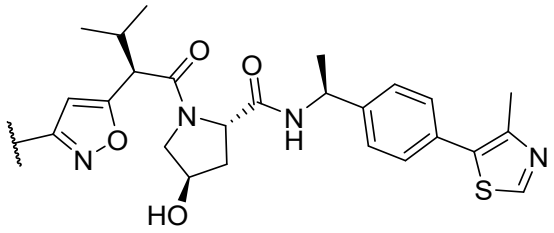


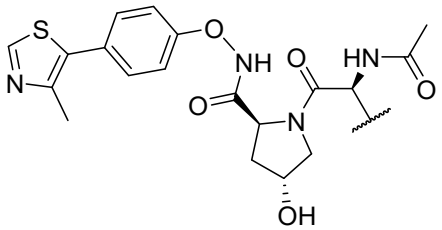
toma el lugar del sustituyente R^{12}.

[000317] En algunas realizaciones, LBM es

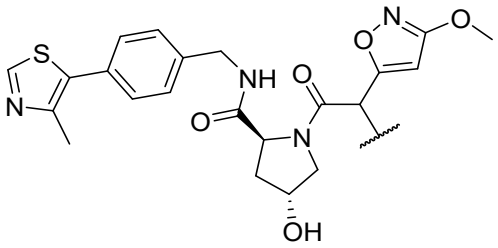


. En algunas

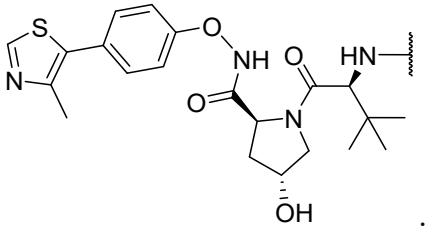
realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas



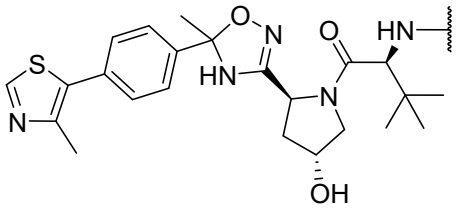
realizaciones, LBM es . En algunas realizaciones, LBM es



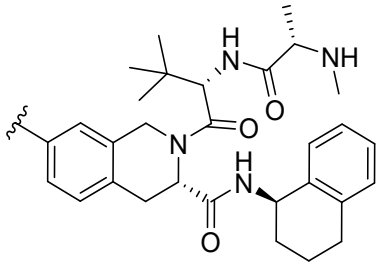
. En algunas realizaciones, LBM es



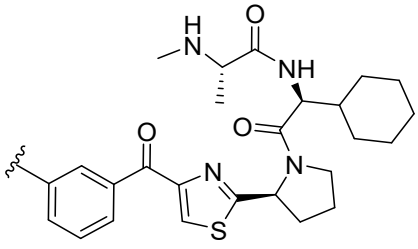
. En algunas realizaciones, LBM es



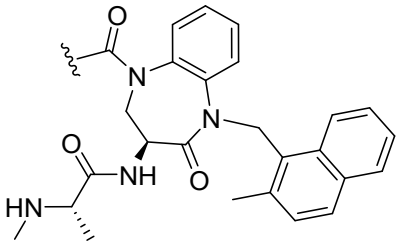
. En algunas realizaciones, LBM es



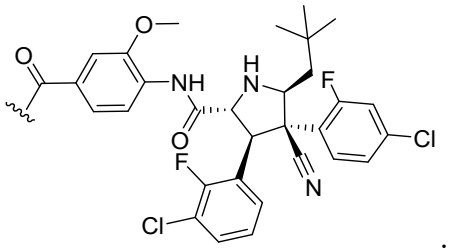
. En algunas realizaciones, LBM es



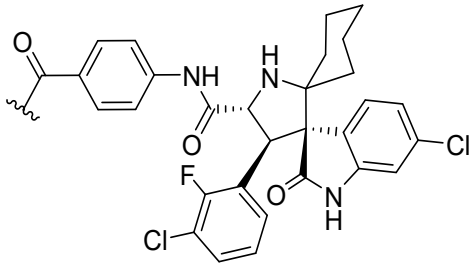
. En algunas realizaciones, LBM es



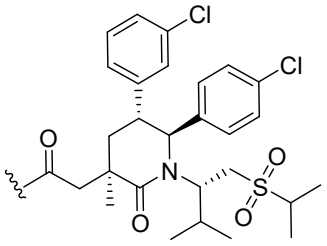
. En algunas realizaciones, LBM es



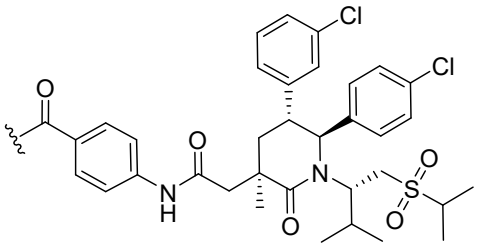
. En algunas realizaciones, LBM es



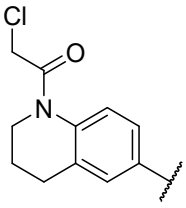
. En algunas realizaciones, LBM es



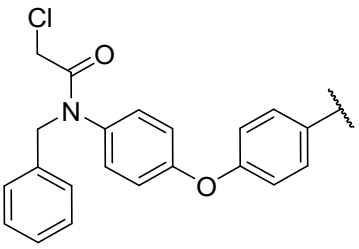
. En algunas realizaciones, LBM es



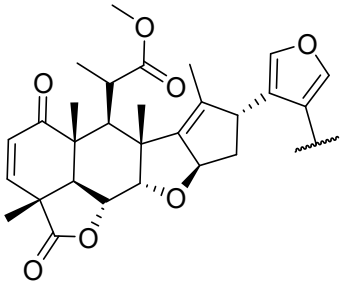
. En algunas realizaciones, LBM es



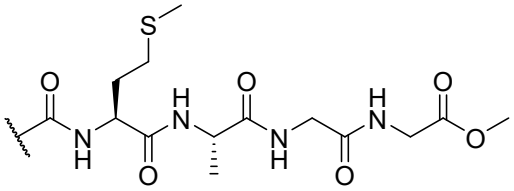
. En algunas realizaciones, LBM es



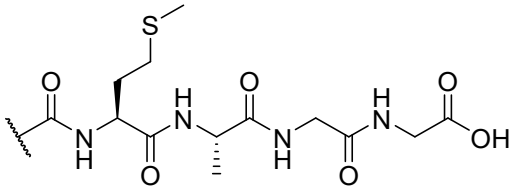
. En algunas realizaciones, LBM es



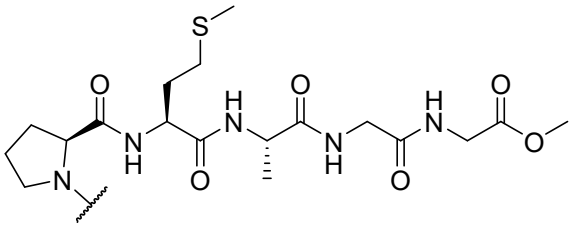
. En algunas realizaciones, LBM es



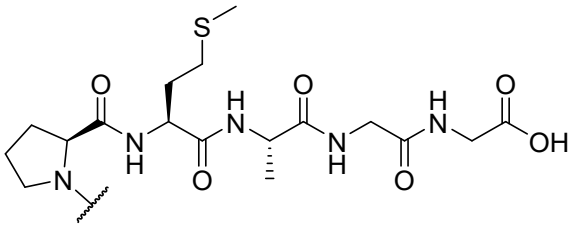
. En algunas realizaciones, LBM es



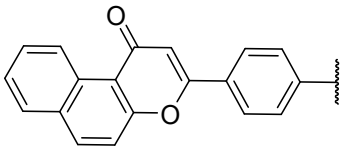
. En algunas realizaciones, LBM es



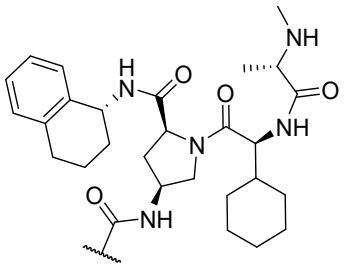
. En algunas realizaciones, LBM es



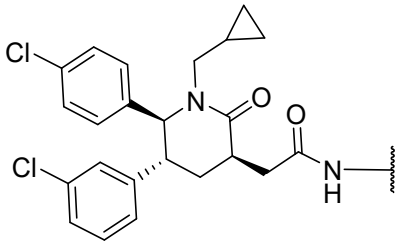
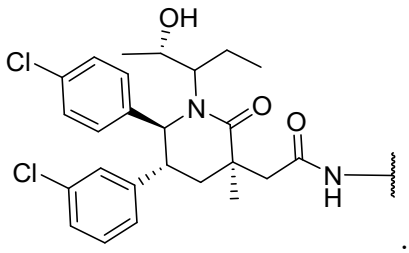
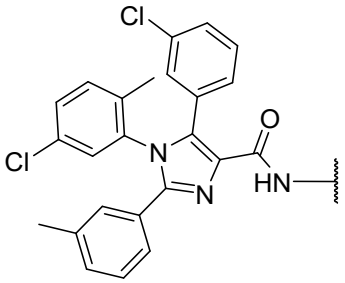
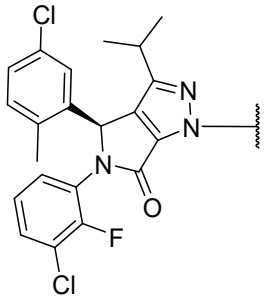
. En algunas realizaciones, LBM es



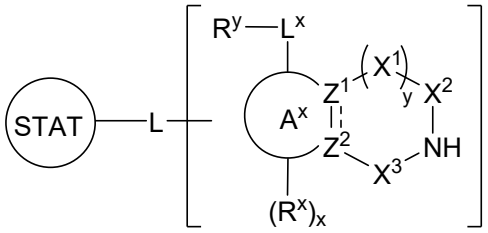
. En algunas realizaciones, LBM es



. En

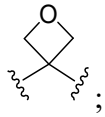
algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  .

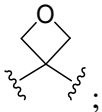
[000318] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en el que LBM es a fracción de unión de ubiquitina ligasa E3 (cereblon) que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-bbbb**:



I-bbbb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, en el que:

cada X^1 es independientemente $-CH_2-$, -O-, -NR-, $-CF_2-$,  , -C(O)-, -C(S)-, o  ;

X^2 y X^3 son independientemente $-CH_2-$, -C(O)-, -C(S)-, o  ;

Z^1 y Z^2 son independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

El Anillo A^x es un anillo fusionado seleccionado de benzo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

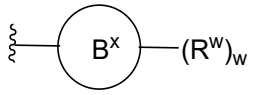
L^x es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena se reemplazan independiente y opcionalmente con -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2-$, -CRF-, $-CF_2-$, -NR-, o $-S(O)_2-$;

cada R^x se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, R^z, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, $-Si(OR)R_2$, y $-SiR_3$; o

dos grupos R^x opcionalmente se toman juntos para formar un anillo arilo o parcialmente insaturado de 5-8 miembros opcionalmente sustituido fusionado que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R sobre el mismo carbono o nitrógeno opcionalmente se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos, además del carbono o nitrógeno, independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

R^y se selecciona de  o hidrógeno;

El Anillo B^x es fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico mono o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, en el que el Anillo B^x se sustituye adicional y opcionalmente con 1-2 grupos oxo;

cada R^w se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, R^z, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -CF_2R, -CF_3, -$CR_2(OR)$, -$CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -$OP(O)(OR)NR_2$, -$OP(O)(NR_2)_2$, y -SiR_3;

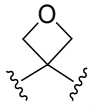
cada R^z se selecciona independientemente de un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

---- es un enlace sencillo o doble;

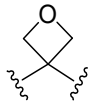
x es 0, 1, 2, 3 o 4;

y es 0, 1 o 2; y

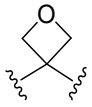
w es 0, 1, 2, 3 o 4.

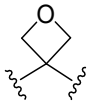
[000319] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, cada X^1 es independientemente -CH_2-, -O-, -NR-, -CF_2-,  , -C(O)-, -C(S)-, o  .

[000320] En algunas realizaciones, X^1 es un enlace covalente. En algunas realizaciones, X^1 es -CH_2-. En algunas realizaciones, X^1 es -O-. En algunas realizaciones, X^1 es -NR-. En algunas realizaciones, X^1 es -CF_2-. En algunas realizaciones, X^1 es  . En algunas realizaciones, X^1

es -C(O)-. En algunas realizaciones, X^1 es -C(S)-. En algunas realizaciones, X^1 es  .

[000321] En determinadas realizaciones, X^1 se selecciona de aquellos mostrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[000322] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, X^2 y X^3 son independientemente $-CH_2-$, -C(O)-, -C(S)-, o  .

[000323] En algunas realizaciones, X^2 y X^3 son independientemente $-CH_2-$. En algunas realizaciones, X^2 y X^3 son independientemente -C(O)-. En algunas realizaciones, X^2 y X^3 son independientemente -C(S)-. En algunas realizaciones, X^2 y X^3 son independientemente  .

[000324] En determinadas realizaciones, X^2 y X^3 se seleccionan independientemente de aquellos mostrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

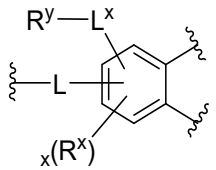
[000325] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, Z^1 y Z^2 son independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno.

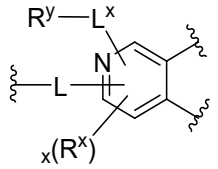
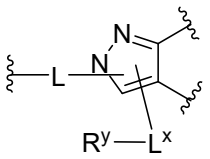
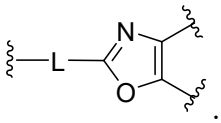
[000326] En algunas realizaciones, Z^1 y Z^2 son independientemente un átomo de carbono. En algunas realizaciones, Z^1 y Z^2 son independientemente un átomo de carbono.

[000327] En determinadas realizaciones, Z^1 y Z^2 se seleccionan independientemente de aquellos mostrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[000328] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, el Anillo A^x es el anillo fusionado seleccionado de benzo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[000329] En algunas realizaciones, el Anillo A^x es benzo. En algunas realizaciones, el Anillo A^x es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[000330] En algunas realizaciones, el Anillo A^x es  . En algunas realizaciones,

el Anillo A^x es  . En algunas realizaciones, el Anillo A^x es  . En algunas realizaciones, el Anillo A^x es  .

[000331] En determinadas realizaciones, el Anillo A^x se selecciona de aquellos mostrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[000332] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, L^x es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena se reemplazan independiente y opcionalmente con -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2-$, -CRF-, $-CF_2-$, -NR-, o $-S(O)_2-$.

[000333] En algunas realizaciones, L^x es un enlace covalente. En algunas realizaciones, L^x es una cadena de hidrocarburos saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena se reemplazan independiente y opcionalmente con -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2-$, -CRF-, $-CF_2-$, -NR-, o $-S(O)_2-$.

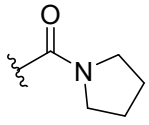
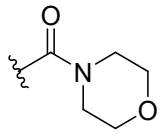
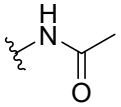
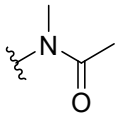
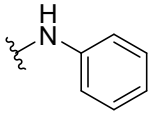
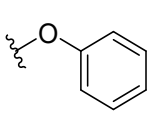
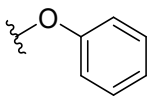
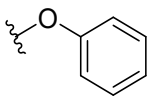
[000334] En algunas realizaciones, L^x es -C(O)-.

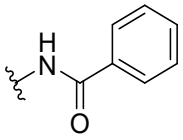
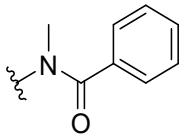
[000335] En determinadas realizaciones, L^x se selecciona de aquellos mostrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[000336] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, cada R^x se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, R^z, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, $-Si(OR)R_2$, y $-SiR_3$, o dos grupos R^x opcionalmente se toman juntos para formar un anillo arilo o parcialmente insaturado de 5-8 miembros opcionalmente sustituido fusionado que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[000337] En algunas realizaciones, R^x es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^x es deuterio. En algunas realizaciones, R^x es R^z. En algunas realizaciones, R^x es halógeno. En algunas realizaciones, R^x es -CN. En algunas realizaciones, R^x es $-NO_2$. En algunas realizaciones, R^x es -OR. En algunas realizaciones, R^x es -SR. En algunas realizaciones, R^x es $-NR_2$. En algunas

realizaciones, R^x es $-S(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^x es $-S(O)_2NR_2$. En algunas realizaciones, R^x es -S(O)R. En algunas realizaciones, R^x es $-CF_2R$. En algunas realizaciones, R^x es $-CF_3$. En algunas realizaciones, R^x es $-CR_2(OR)$. En algunas realizaciones, R^x es $-CR_2(NR_2)$. En algunas realizaciones, R^x es -C(O)R. En algunas realizaciones, R^x es -C(O)OR. En algunas realizaciones, R^x es $-C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^x es -C(O)N(R)OR. En algunas realizaciones, R^x es -OC(O)R. En algunas realizaciones, R^x es $-OC(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^x es $-C(S)NR_2$. En algunas realizaciones, R^x es -N(R)C(O)OR. En algunas realizaciones, R^x es -N(R)C(O)R. En algunas realizaciones, R^x es $-N(R)C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^x es $-N(R)S(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^x es $-OP(O)R_2$. En algunas realizaciones, R^x es $-OP(O)(OR)_2$,. En algunas realizaciones, R^x es $-OP(O)(OR)NR_2$. En algunas realizaciones, R^x es $-OP(O)(NR_2)_2$. En algunas realizaciones, R^x es $-Si(OR)R_2$. En algunas realizaciones, R^x es $-SiR_3$. En algunas realizaciones, dos grupos R^x opcionalmente se toman juntos para formar un anillo arilo o parcialmente insaturado de 5-8 miembros opcionalmente sustituido fusionado que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

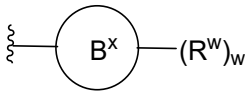
[000338] En algunas realizaciones, R^x es fluoro. En algunas realizaciones, R^x es bromo. En algunas realizaciones, R^x es metilo. En algunas realizaciones, R^x es -OH. En algunas realizaciones, R^x es $-NH_2$. En algunas realizaciones, R^x es $-NHCH_3$. En algunas realizaciones, R^x es $-N(CH_3)_2$. En algunas realizaciones, R^x es $-NHCH(CH_3)_2$. En algunas realizaciones, R^x es $-NHSO_2CH_3$. En algunas realizaciones, R^x es $-CH_2OH$. En algunas realizaciones, R^x es $-CH_2NH_2$. En algunas realizaciones, R^x es $-C(O)NH_2$. En algunas realizaciones, R^x es $-C(O)NHCH_3$. En algunas realizaciones, R^x es  . En algunas realizaciones, R^x es  . En algunas realizaciones, R^x es  . En algunas realizaciones, R^x es  . En algunas realizaciones, R^x es  . En algunas realizaciones, R^x es  . En algunas realizaciones, R^x es  . En algunas realizaciones, R^x es  . En algunas realizaciones, R^x es

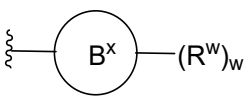
realizaciones, R^x es  . En algunas realizaciones, R^x es  .

[000339] En determinadas realizaciones, cada R^x se selecciona independientemente de aquellos mostrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[000340] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o dos grupos R sobre el mismo carbono o nitrógeno opcionalmente se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos, además del carbono o nitrógeno, independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[000341] En algunas realizaciones, R es hidrógeno. En algunas realizaciones, R es un alifático C1-6 opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R es un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, R es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R sobre el mismo carbono o nitrógeno opcionalmente se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos, además del carbono o nitrógeno, independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[000342] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, R^y se selecciona de  o hidrógeno.

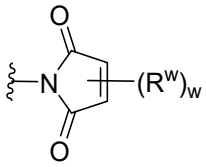
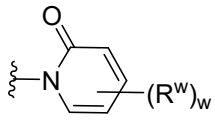
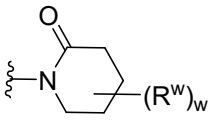
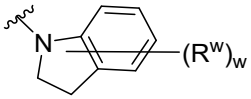
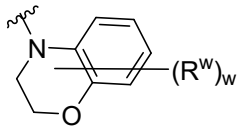
[000343] En algunas realizaciones R^y es  . En algunas realizaciones, R^y es

hidrógeno.

[000344] En determinadas realizaciones, R^y se selecciona de aquellos mostrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[000345] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, el Anillo B^x es fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico mono o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, en el que el Anillo B^x se sustituye adicional y opcionalmente con 1-2 grupos oxo.

[000346] En algunas realizaciones, el Anillo B^x es fenilo. En algunas realizaciones, el Anillo B^x es un anillo carbocíclico o heterocíclico mono o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre En algunas realizaciones, el Anillo B^x es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B^x se sustituye adicional y opcionalmente con 1-2 grupos oxo.

[000347] En algunas realizaciones, el Anillo B^x es  . En algunas realizaciones, el Anillo B^x es  . En algunas realizaciones, el Anillo B^x es  . En algunas realizaciones el Anillo B^x es  . En algunas realizaciones el Anillo B^x es  .

[000348] En determinadas realizaciones, el Anillo B^x se selecciona de aquellos mostrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[000349] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, cada R^w se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, R^z, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR,

$-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, y $-SiR_3$.

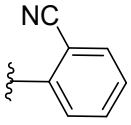
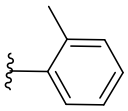
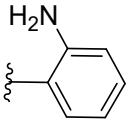
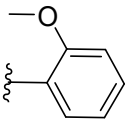
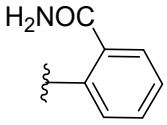
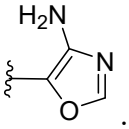
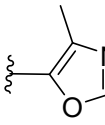
[000350] En algunas realizaciones, R^w es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^w es deuterio. En algunas realizaciones, R^w es R^z. En algunas realizaciones, R^w es halógeno. En algunas realizaciones, R^w es -CN. En algunas realizaciones, R^w es $-NO_2$. En algunas realizaciones, R^w es -OR. En algunas realizaciones, R^w es -SR. En algunas realizaciones, R^w es $-NR_2$. En algunas realizaciones, R^w es $-S(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^w es $-S(O)_2NR_2$. En algunas realizaciones, R^w es -S(O)R. En algunas realizaciones, R^w es $-CF_2R$. En algunas realizaciones, R^w es $-CF_3$. En algunas realizaciones, R^w es $-CR_2(OR)$. En algunas realizaciones, R^w es $-CR_2(NR_2)$. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)R. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)OR. En algunas realizaciones, R^w es $-C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)N(R)OR. En algunas realizaciones, R^w es $-OC(O)R$. En algunas realizaciones, R^w es $-OC(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^w es -N(R)C(O)OR. En algunas realizaciones, R^w es -N(R)C(O)R. En algunas realizaciones, R^w es $-N(R)C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^w es $-N(R)S(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^w es $-OP(O)R_2$. En algunas realizaciones, R^w es $-OP(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, R^w es $-OP(O)(OR)NR_2$. En algunas realizaciones, R^w es $-OP(O)(NR_2)_2$. En algunas realizaciones, R^w es $-SiR_3$.

[000351] En determinadas realizaciones, R^w se selecciona de aquellos mostrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[000352] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, cada R^z es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[000353] En algunas realizaciones, R^z es un alifático C1-6 opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^z es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^z es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, R^z es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente

sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[000354] En algunas realizaciones, R^z es  . En algunas realizaciones, R^z es  . En algunas realizaciones, R^z es  . En algunas realizaciones, R^z es  . En algunas realizaciones, R^z es  . En algunas realizaciones, R^z es  . En algunas realizaciones, R^z es  .

[000355] En determinadas realizaciones, R^z se selecciona de aquellos mostrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[000356] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, ---- es un enlace sencillo o doble.

[000357] En algunas realizaciones, ---- es un enlace sencillo. En algunas realizaciones, ---- es un enlace doble.

[000358] En determinadas realizaciones, ---- se selecciona de aquellos mostrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[000359] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, w es 0, 1, 2, 3 o 4.

[000360] En algunas realizaciones, w es 0, En algunas realizaciones, w es 1. En algunas realizaciones, w es 2. En algunas realizaciones, w es 3. En algunas realizaciones, w es 4.

[000361] En determinadas realizaciones, w se selecciona de aquellos mostrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[000362] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, x es 0, 1, 2, 3 o 4.

[000363] En algunas realizaciones, x es 0, En algunas realizaciones, x es 1. En algunas realizaciones, m es 2. En algunas realizaciones, x es 3. En algunas realizaciones, x es 4.

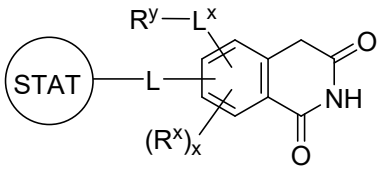
[000364] En determinadas realizaciones, x se selecciona de aquellos mostrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[000365] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, y es 0, 1 o 2.

[000366] En algunas realizaciones, y es 0, En algunas realizaciones, y es 1. En algunas realizaciones, y es 2.

[000367] En determinadas realizaciones, y se selecciona de aquellos mostrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

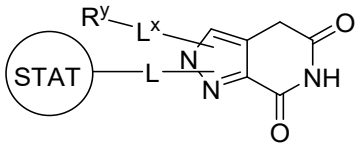
[000368] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-bbbb**, en el que el Anillo A^x es benzo, y es 1, X^1 es $^-CH_2$-, X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-bbbb-1**:



I-bbbb-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de STAT, L, L^x, R^x, R^y, y x es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[000369] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-bbbb**, en el que el Anillo A^x es imidazolilo, y es 1, X^1 es $^-CH_2$-, X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-bbbb-2**:

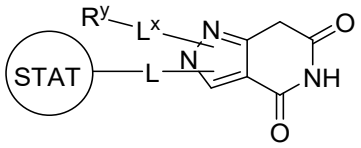


I-bbbb-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de STAT, L, L^x, y R^y es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[000370] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-bbbb**, en el que el Anillo A^x es imidazolilo, y es 1, X^1 es $^-CH_2$-, X^2 y X^3 son -C(O)-, y

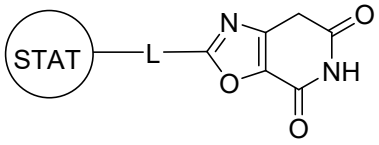
Z^1 y Z^2 son átomos de carbono como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-bbbb-3**:



I-bbbb-3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de STAT, L, L^x, y R^y es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

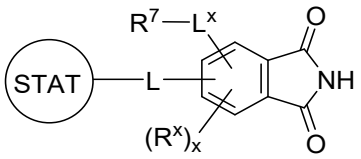
[000371] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-bbbb**, en el que el Anillo A^x es oxazolilo, y es 1, X^1 es $-CH_2-$, X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-bbbb-4**:



I-bbbb-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de STAT y L es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[000372] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-bbbb**, en el que el Anillo A^x es benzo, y es 0, X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-bbbb-5**:

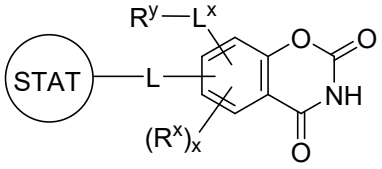


I-bbbb-5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de STAT, L, L^x, R^x, R^y, y x es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[000373] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la

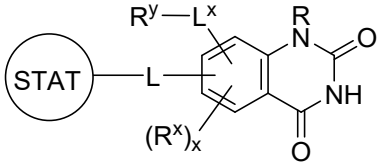
fórmula **I-bbbb**, en el que el Anillo A^x es benzo, y es 1, X^1 es -O-, X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-bbbb-6**:



I-bbbb-6

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de STAT, L, L^x, R^x, R^y, y x es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

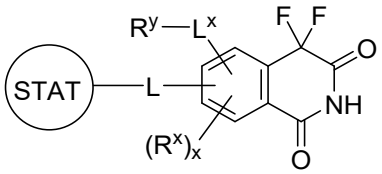
[000374] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-bbbb**, en el que el Anillo A^x es benzo, y es 1, X^1 es -NR-, X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-bbbb-7**:



I-bbbb-7

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de STAT, L, L^x, R, R^x, R^y, y x es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

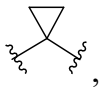
[000375] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-bbbb**, en el que el Anillo A^x es benzo, y es 1, X^1 es $-CF_2-$, X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-bbbb-8**:

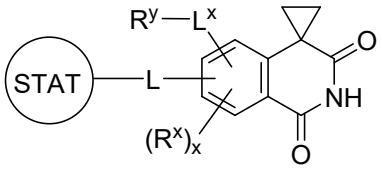


I-bbbb-8

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de STAT, L, L^x, R^x, R^y, y

x es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

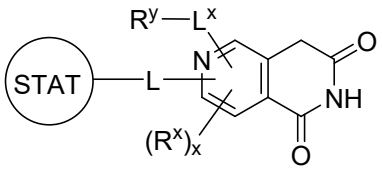
[000376] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-bbbb**, en el que el Anillo A^x es benzo, y es 1, X^1 es  , X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-bbbb-9**:



I-bbbb-9

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de STAT, L, L^x, R^x, R^y, y x es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

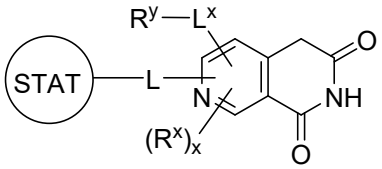
[000377] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-bbbb**, en el que el Anillo A^x es piridilo, y es 1, X^1 es $^-CH_2$-, X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-bbbb-10**:



I-bbbb-10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de STAT, L, L^x, R^x, R^y, y x es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

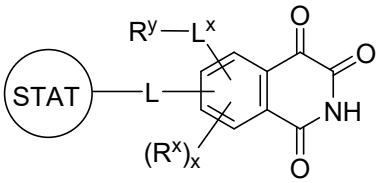
[000378] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-bbbb**, en el que el Anillo A^x es piridilo, y es 1, X^1 es $^-CH_2$-, X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-bbbb-11**:



I-bbbb-11

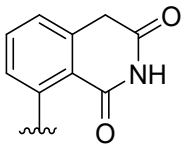
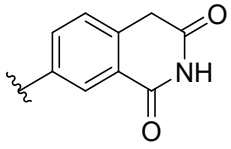
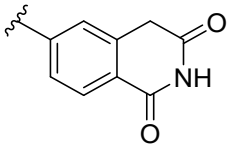
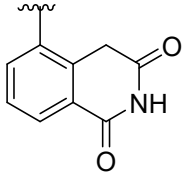
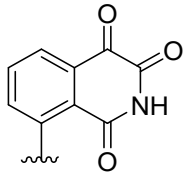
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de STAT, L, L^x, R^x, R^y, y x es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

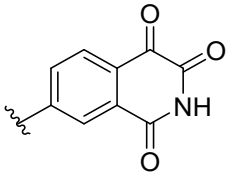
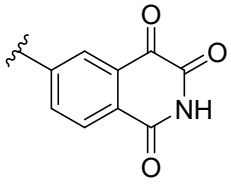
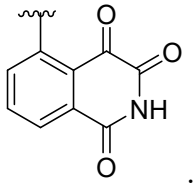
[000379] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-bbbb**, en el que el Anillo A es benzo, y es 1, X^1, X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-bbbb-12**:



I-bbbb-12

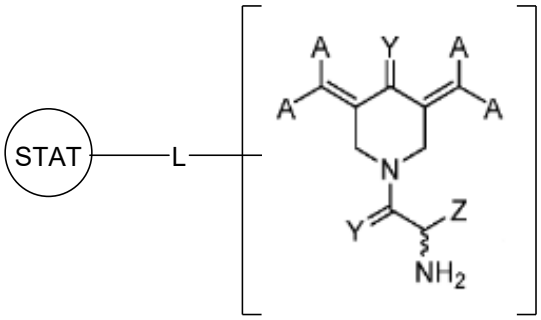
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de STAT, L, L^x, R^x, R^y, y x es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[000380] En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En

algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  .

[000381] En algunas realizaciones, LBM se selecciona de aquellos en la **Tabla 1**.

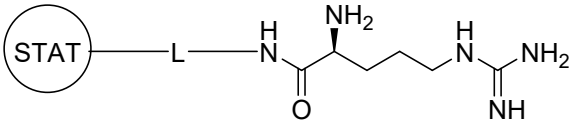
[000382] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de RPN13 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-cccc**:



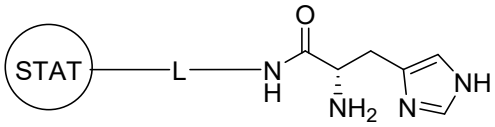
I-cccc

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables A, Y, y Z es como se describe y define en el documento WO 2019/165229, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000383] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de Ubr1 como se describe en Shanmugasundaram, K. et al, J. Bio. Chem. 2019, doi: 10.1074/jbc.AC119.010790, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia, que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-dddd-1** o **I-dddd-2**:



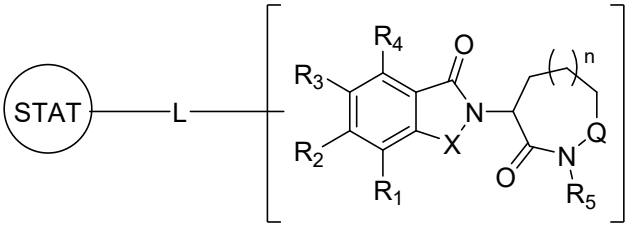
I-dddd-1



I-dddd-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento.

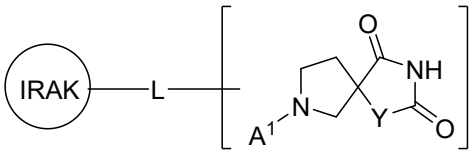
[000384] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión de CRBN que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-eeee**:



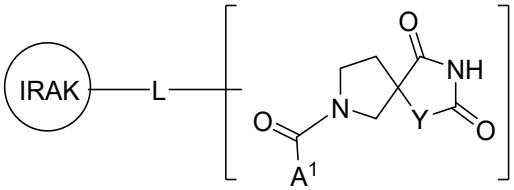
I-eeee

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, Q, X, y n es como se describe y define en el documento US 2019/276474, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

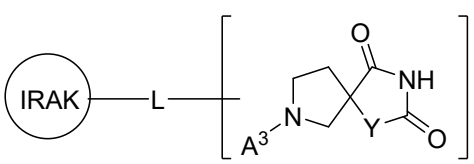
[000385] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a ligasa de ubiquitina E3 de CRBN que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-ffff-1**, **I-ffff-2**, **I-ffff-3** o **I-ffff-4**:



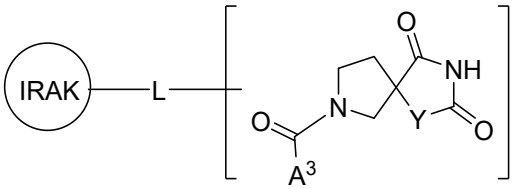
I-ffff-1



I-ffff-2



I-ffff-3

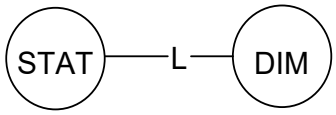


I-ffff-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables Y, A^1,y A^3 es como se describe y define en el documento WO 2019/236483, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

Fracción que Induce Degradación (DIM)

[000386] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II**:

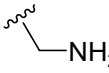
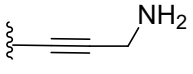


II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se describió anteriormente y en el presente documento, y DIM es una fracción que induce la degradación seleccionada de LBM, un imitador de lisina, o un átomo de hidrógeno.

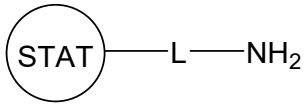
[000387] En algunas realizaciones, DIM es LBM como se describió anteriormente y en el presente documento. En algunas realizaciones, DIM es un imitador de lisina. En algunas realizaciones, la adhesión covalente de ubiquitina a uno o más miembros de la familia de proteínas de STAT (*es decir*, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, o STAT6) se logra a través de la acción de un imitador de lisina. En algunas realizaciones, luego de la unión de un compuesto de la fórmula **II** a STAT1, la fracción que imita una lisina sufre ubiquitinación marcando de esta manera el STAT1 para degradación a través de la Ruta de Ubiquitina-Proteasoma (UPP). En algunas realizaciones, luego de la unión de un compuesto de la fórmula **II** a STAT2, la fracción que imita una lisina sufre ubiquitinación marcando de esta manera el STAT2 para degradación a través de la Ruta de Ubiquitina-Proteasoma (UPP). En algunas realizaciones, luego de la unión de un compuesto de la fórmula **II** a STAT3, la fracción que imita una lisina sufre ubiquitinación marcando de esta manera el STAT3 para degradación a través de la Ruta de Ubiquitina-Proteasoma (UPP). En algunas realizaciones, luego de la unión de un compuesto de la fórmula **II** a STAT4, la fracción que imita una lisina sufre ubiquitinación marcando de esta manera el STAT4 para degradación a través de la Ruta de Ubiquitina-Proteasoma (UPP). En algunas realizaciones, luego de la unión de un compuesto de la fórmula **II** a STAT5A, la fracción que imita una lisina sufre ubiquitinación marcando de esta manera el

STAT5A para degradación a través de la Ruta de Ubiquitina-Proteasoma (UPP). En algunas realizaciones, luego de la unión de un compuesto de la fórmula **II** a STAT5B, la fracción que imita una lisina sufre ubiquitinación marcando de esta manera el STAT5B para degradación a través de la Ruta de Ubiquitina-Proteasoma (UPP). En algunas realizaciones, luego de la unión de un compuesto de la fórmula **II** a STAT6, la fracción que imita una lisina sufre ubiquitinación marcando de esta manera el STAT6 para degradación a través de la Ruta de Ubiquitina-Proteasoma (UPP).

[000388] En algunas realizaciones, DIM es  . En algunas realizaciones, DIM es  . En algunas realizaciones, DIM es  .

[000389] En algunas realizaciones, DIM se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1A**, a continuación.

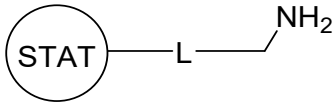
[000390] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el compuesto de la fórmula **I** como un compuesto de la fórmula **II-a**:



II-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de STAT y L es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

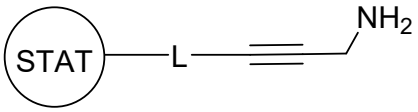
[000391] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el compuesto de la fórmula **I** como un compuesto de la fórmula **II-b**:



II-b

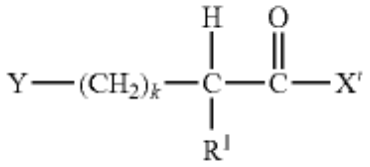
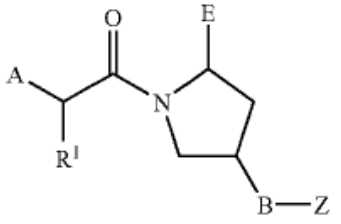
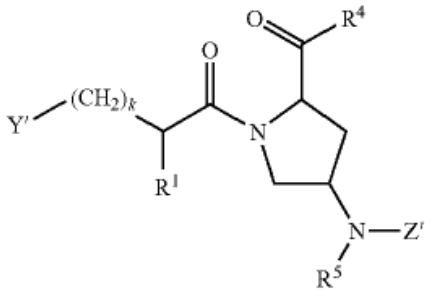
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de STAT y L es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

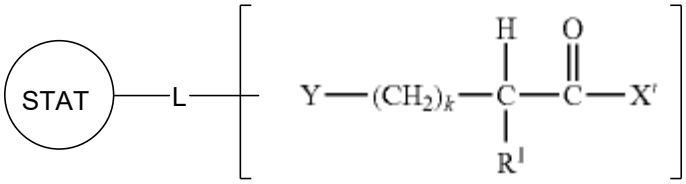
[000392] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el compuesto de la fórmula **I** como un compuesto de la fórmula **II-c**:



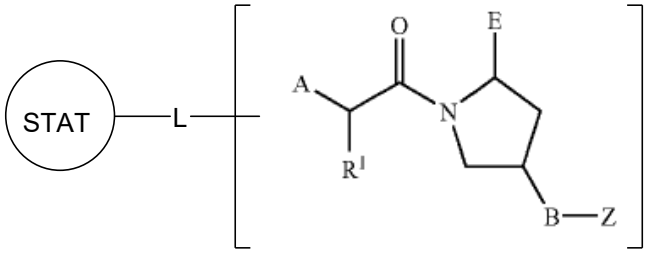
II-c

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de STAT y L es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

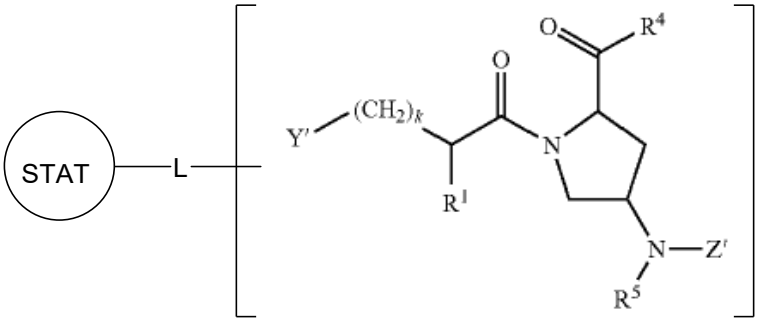
[000393] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **II**, en el que DIM es un imitador de lisina  ,  , o  ; que forma de esta manera un compuesto de las Fórmulas **II-d-1**, **II-d-2**, o **II-d-3**, respectivamente:



II-d-1



II-d-2



II-d-3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y STAT son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R^1, R^4, R^5, A, B, E, Y, Y′, Z, Z′, y k son como se define y describe en la Patente de Estados Unidos. No. 7,622,496, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

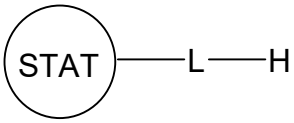
Átomo de Hidrógeno

[000394] En algunas realizaciones, DIM es un átomo de hidrógeno. En algunas realizaciones, la adhesión covalente de ubiquitina a uno o más miembros de la familia de proteínas de STAT (*es decir*, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, o STAT6) se logra a través de un compuesto proporcionado en el que DIM es un átomo de hidrógeno. En algunas realizaciones, luego de la unión de un compuesto de la fórmula **II** a STAT1, la fracción que es hidrógeno efectúa ubiquitinación marcando de esta manera el STAT1 para degradación a través de la Ruta de Ubiquitina-Proteasoma (UPP). En algunas realizaciones, luego de la unión de un compuesto de la fórmula **II** a STAT2, la fracción que es hidrógeno efectúa ubiquitinación marcando de esta manera el STAT2 para degradación a través de la Ruta de Ubiquitina-Proteasoma (UPP). En algunas realizaciones, luego de la unión de un compuesto de la fórmula **II** a STAT3, la fracción que es hidrógeno efectúa ubiquitinación marcando de esta manera el STAT3 para degradación a través de la Ruta de Ubiquitina-Proteasoma (UPP). En algunas realizaciones, luego de la unión de un compuesto de la fórmula **II** a STAT4, la fracción que es hidrógeno efectúa ubiquitinación marcando de esta manera el STAT4 para degradación a través de la Ruta de Ubiquitina-Proteasoma (UPP). En algunas realizaciones, luego de la unión de un compuesto de la fórmula **II** a STAT5A, la fracción que es hidrógeno efectúa ubiquitinación marcando de esta manera el STAT5A para degradación a través de la Ruta de Ubiquitina-Proteasoma (UPP). En algunas

realizaciones, luego de la unión de un compuesto de la fórmula **II** a STAT5B, la fracción que es hidrógeno efectúa ubiquitinación marcando de esta manera el STAT5B para degradación a través de la Ruta de Ubiquitina-Proteasoma (UPP). En algunas realizaciones, luego de la unión de un compuesto de la fórmula **II** a STAT6, la fracción que es hidrógeno efectúa ubiquitinación marcando de esta manera el STAT6 para degradación a través de la Ruta de Ubiquitina-Proteasoma (UPP).

[000395] En algunas realizaciones, DIM se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1A**, a continuación.

[000396] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el compuesto de la fórmula **II** en el que DIM es un átomo de hidrógeno, que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **II-d-4**:



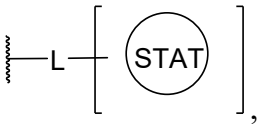
II-d-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de STAT y L es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

Fracción de Unión de STAT (STAT)

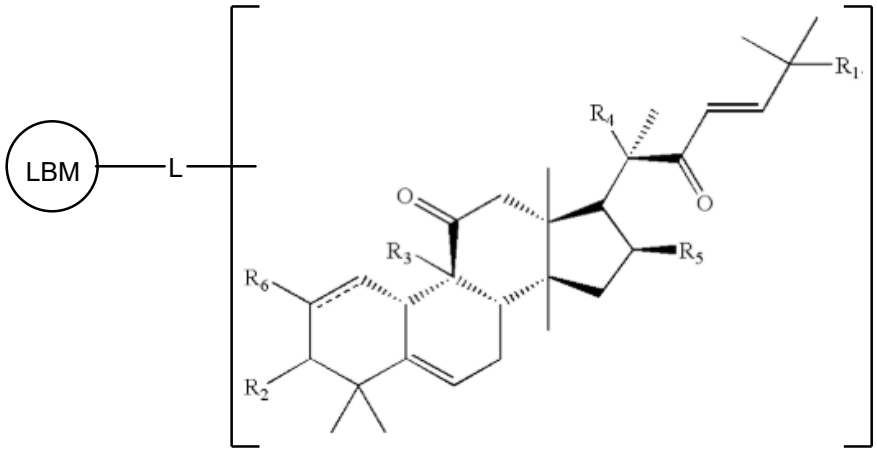
[000397] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, STAT es una fracción de unión de STAT capaz de unirse a uno o más de STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, o STAT6.

[000398] En algunas realizaciones, STAT es una fracción de unión de STAT capaz de unirse a STAT1. En algunas realizaciones, STAT es una fracción de unión de STAT capaz de unirse a STAT2. En algunas realizaciones, STAT es una fracción de unión de STAT capaz de unirse a STAT3. En algunas realizaciones, STAT es una fracción de unión de STAT capaz de unirse a STAT4. En algunas realizaciones, STAT es una fracción de unión de STAT capaz de unirse a STAT5A. En algunas realizaciones, STAT es una fracción de unión de STAT capaz de unirse a STAT5B. En algunas realizaciones, STAT es una fracción de unión de STAT capaz de unirse a o STAT6.

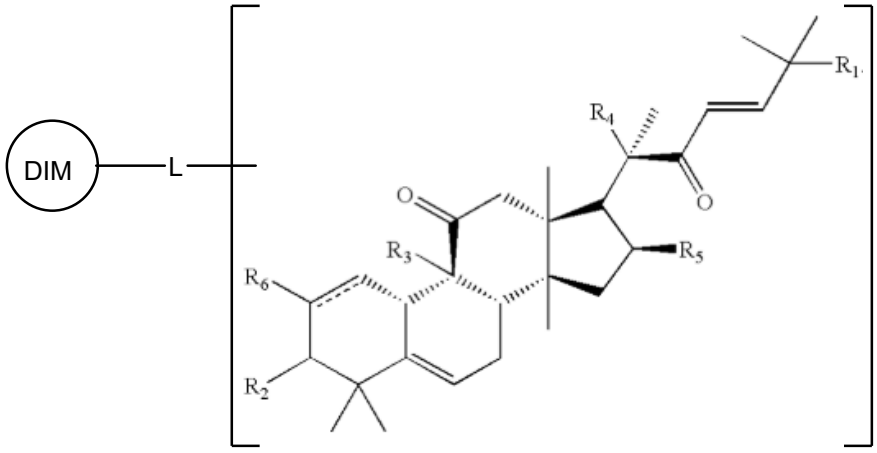
[000399] Como se define en el presente documento y se describe a continuación, en el que una fórmula se representa utilizando corchetes, por ejemplo, 

, L se adhiere a un átomo de carbono, oxígeno, o nitrógeno modificable dentro de STAT que incluye sustitución o reemplazo de un grupo definido en STAT.

[000400] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-ai** o **II-e**:



I-ai

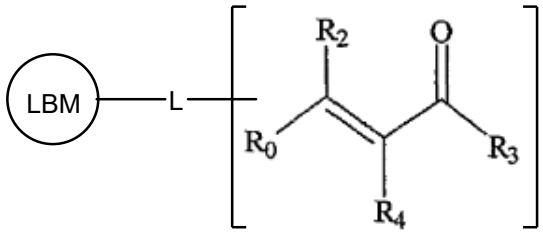


II-e

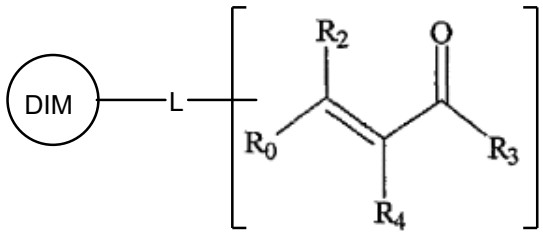
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, y R_6 es como se describe y define en el documento

US 2004/0138189, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000401] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-aj** o **II-f**:



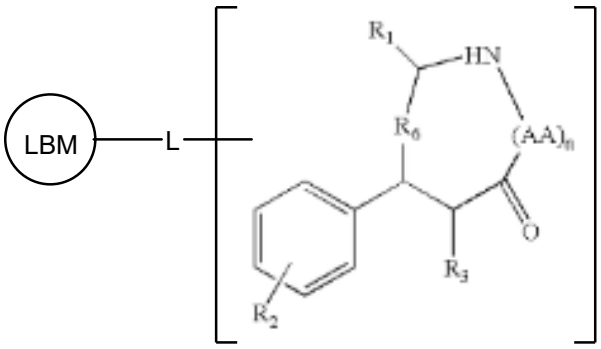
I-aj



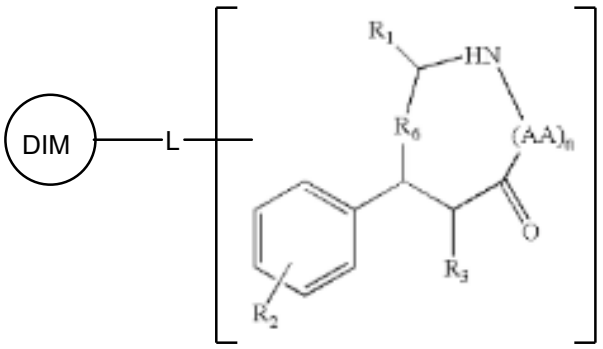
II-f

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R_0, R_2, R_3, y R_4 es como se describe y define en el documento US 2005/0277680, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000402] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-ak** o **II-g**:



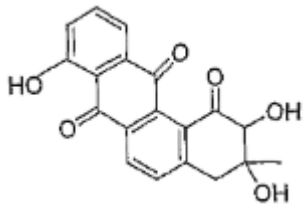
I-ak



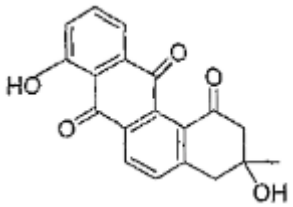
II-g

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R_1, R_2, R_3, R_6, AA, y n es como se describe y define en el documento US 2008/0139456, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

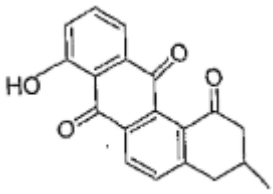
[000403] En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 seleccionada de un compuesto mencionado en el documento US 2006/0247318 tal como, por ejemplo:



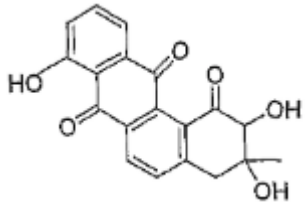
I-ak-1



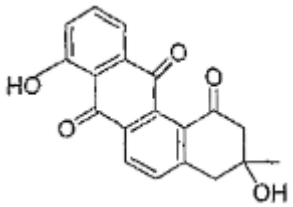
I-ak-2



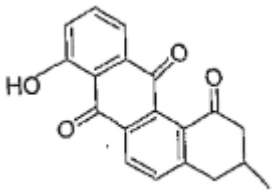
I-ak-3



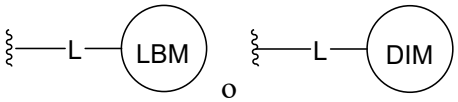
II-h-1



II-h-2



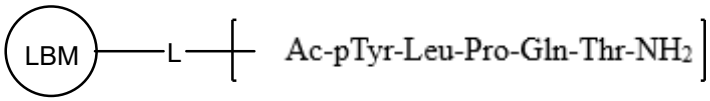
II-h-3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que 

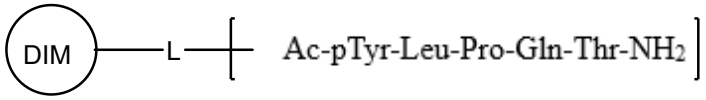
se adhiere a un átomo de carbono o oxígeno modificable.

[000404] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta

manera un compuesto de la fórmula **I-al** o **II-i**:



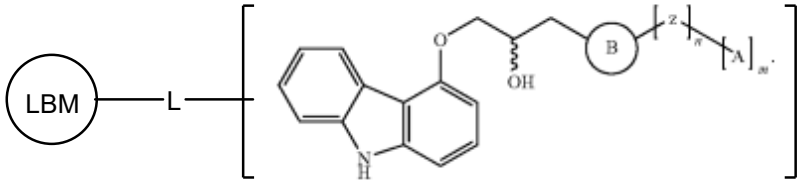
I-al



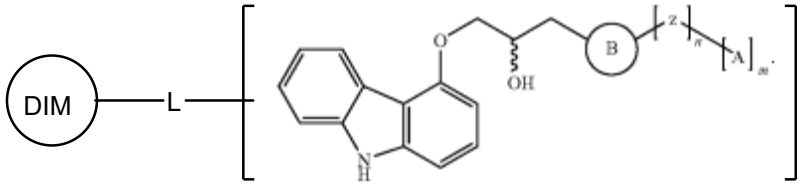
II-i

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que el uno o más aminoácidos se ha reemplazado con un análogo estructural es como se describe y define en el documento US 2007/0010428, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000405] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-am** o **II-j**:



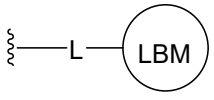
I-am

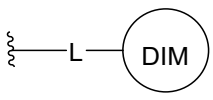


II-j

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables A, B, Z, n, y m es como se describe y define en los documentos WO 2007/042912 y US 7,786,142, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como

referencia.

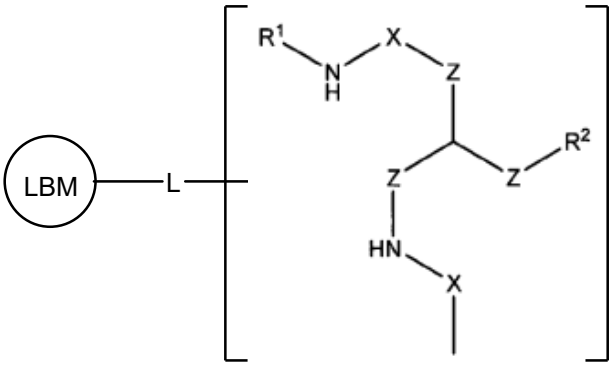
[000406] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 seleccionada de un compuesto mencionado en el documento WO 2007/136858 tal como, por ejemplo S31-201 (mostrado en la Figura 7), NSC-59263 (mostrado en la Figura 8), NSC-42067 (mostrado en la Figura 9), Fórmula A (mostrada en la Figura 10), Fórmula B (mostrada en la Figura 11), Fórmula C (mostrada en la Figura 12A), Fórmula D (Figura 12B), Fórmula E (Figura 12C), Fórmula F (Figura 12D), NSC 75912 (mostrado en la Figura 50), NSC 11421 (mostrado en la Figura 49), NSC 91529 (mostrado en la Figura 51), NSC 263435 (mostrado en la Figura 48), HL2-006-1 (mostrado en la Figura 13), HL2-006-2 (mostrado en la Figura 14), HL2-006-3 (mostrado en la Figura 15), HL2-006-4 (mostrado en la Figura 16), HL2-006-5 (mostrado en la Figura 17), HL2-011-1 (mostrado en la Figura 18), HL2-011-2 (mostrado en la Figura 19), HL2-01 1-3 (mostrado en la Figura 20), HL2-01 1-4 (mostrado en la Figura 21), HL2-011-5 (mostrado en la Figura 22), BG2069-1 (mostrado en la Figura 23), HL2-011-6 (mostrado en la Figura 24), HL2-011-7 (mostrado en la Figura 25), HL2-005 (mostrado en la Figura 26), HL2-OO3 (mostrado en la Figura 27), BG2066 (mostrado en la Figura 28), BG2074 (mostrado en la Figura 29), BG3004 (mostrado en la Figura 30), BG3006A (mostrado en la Figura 31), BG3006B (mostrado en la Figura 32), BG3006D (mostrado en la Figura 33), BG3009 (mostrado en la Figura 34), RPM381 (mostrado en la Figura 35), RPM384 (mostrado en la Figura 35), RPM385 (mostrado en la Figura 35), RPM405 (mostrado en la Figura 36), RPM411 (mostrado en la Figura 36), RPM407 (mostrado en la Figura 37), RPM412 (mostrado en la Figura 37), RPM408 (mostrado en la Figura 38), RPM410 (mostrado en la Figura 38), RPM415 (mostrado en la Figura 39), RPM416 (mostrado en la Figura 39), RPM418 (mostrado en la Figura 40), RPM418-A (mostrado en la Figura 40), RPM427 (mostrado en la Figura 41), RPM431 (mostrado en la Figura 42), RPM432 (mostrado en la Figura 43), RPM444 (mostrado en la Figura 44) RPM448 (mostrado en la Figura 44), RPM445 (mostrado en la Figura 45), RPM447 (mostrado en la Figura 45), RPM452 (mostrado en la Figura 46), y RPM202, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que 

o 

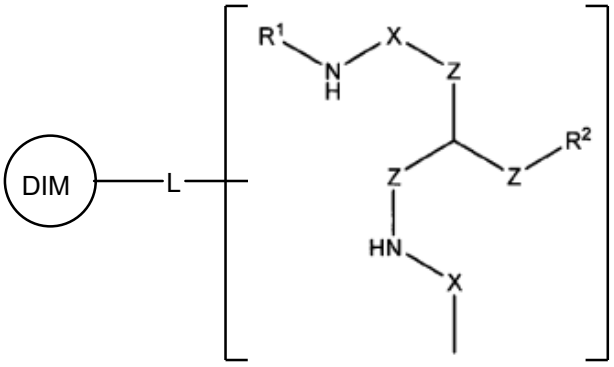
se adhiere a un átomo de carbono, oxígeno, nitrógeno o azufre modificable.

[000407] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la

fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 o STAT5 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-an** o **II-k**:



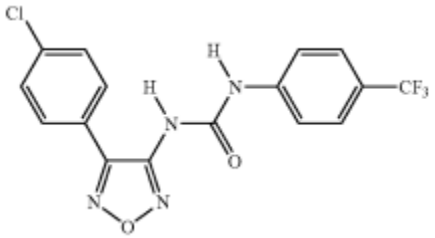
I-an



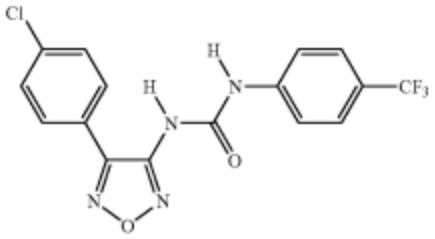
II-k

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R_1, R_2, X, y Z es como se describe y define en el documento US 7,960,434, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

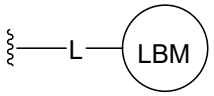
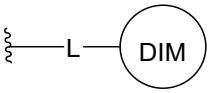
[000408] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 seleccionada de un compuesto mencionado en el documento US 2006/0247318 tal como, por ejemplo:



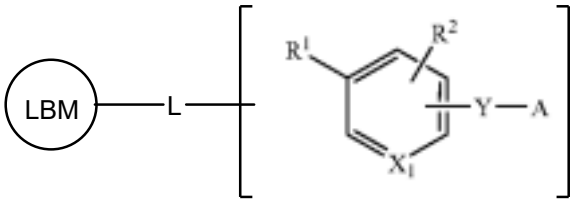
I-ao



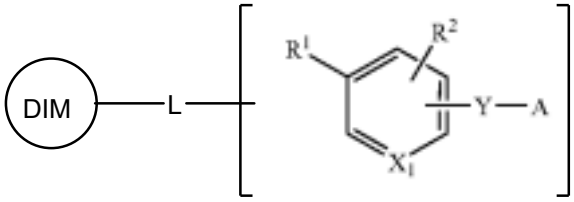
II-l

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  o  se adhiere a un átomo de carbono, nitrógeno, o oxígeno modificable.

[000409] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 o STAT5 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-ap** o **II-m**:



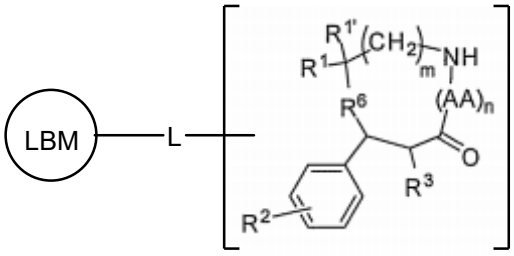
I-ap



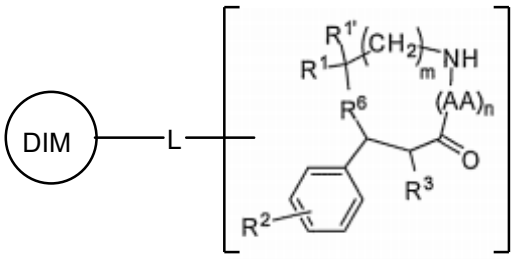
II-m

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R^1, R^2, A, X_1, y Y es como se describe y define en el documento US 8,263,599, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000410] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-aq** o **II-n**:



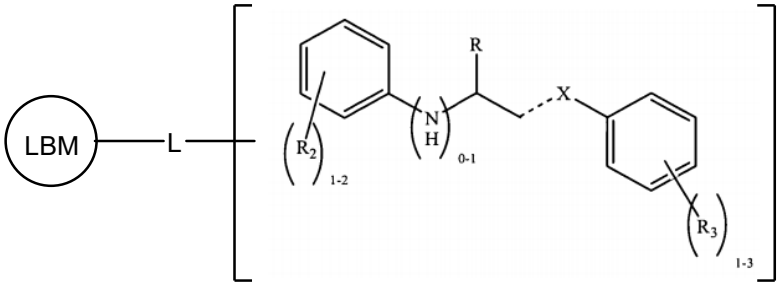
I-aq



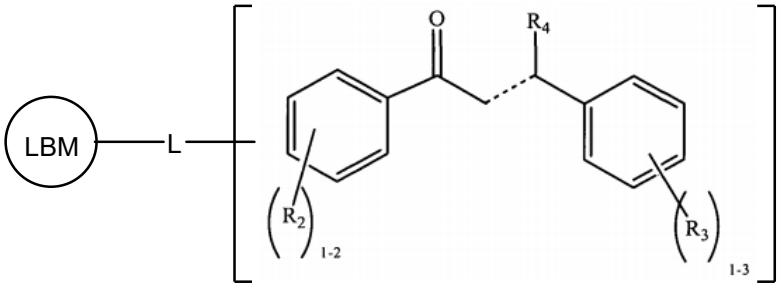
II-n

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R^1, $R^{1'}$, R^2, R^3, R^6, AA, y n es como se describe y define en el documento WO 2008/067270, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

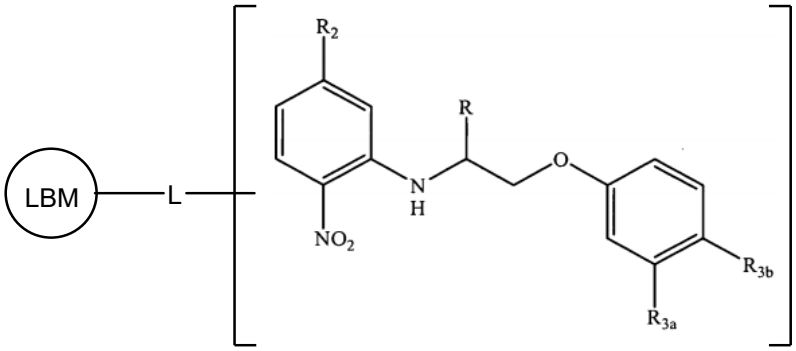
[000411] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es a STAT1, fracción de unión de STAT3 o STAT5 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-ar-1**, **I-ar-2**, **I-ar-3**, **I-ar-4**, **II-o-1**, **II-o-2**, **II-o-3**, o **II-o-4**:



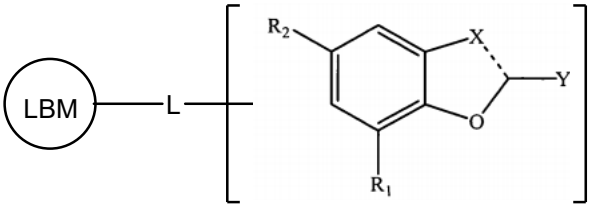
I-ar-1



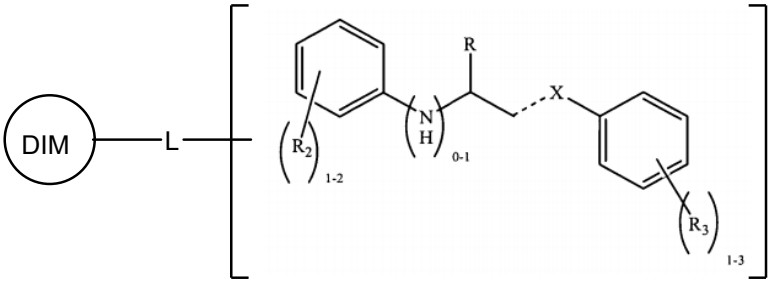
I-ar-2



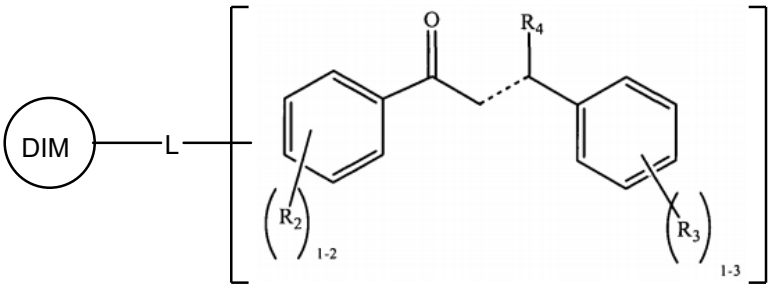
I-ar-3



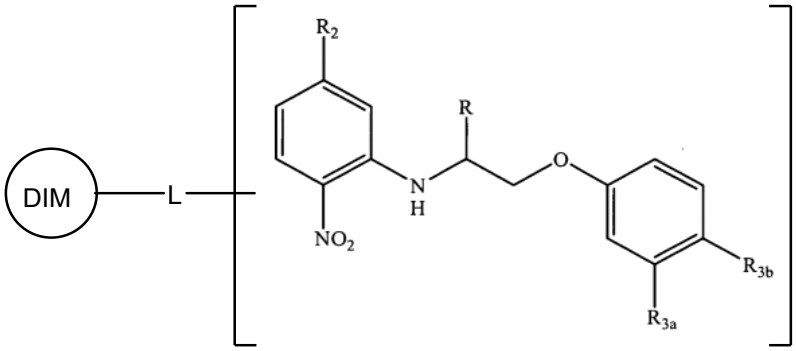
I-ar-4



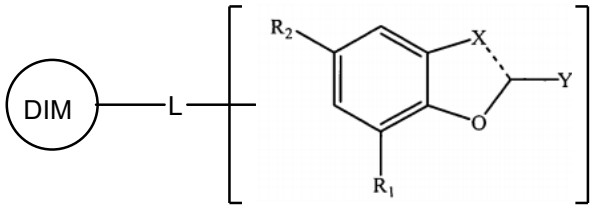
II-o-1



II-o-2

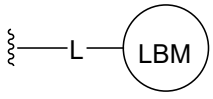
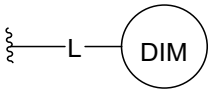


II-o-3

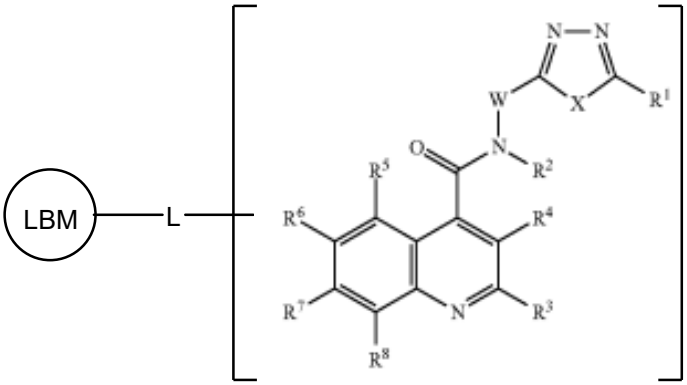


II-o-4

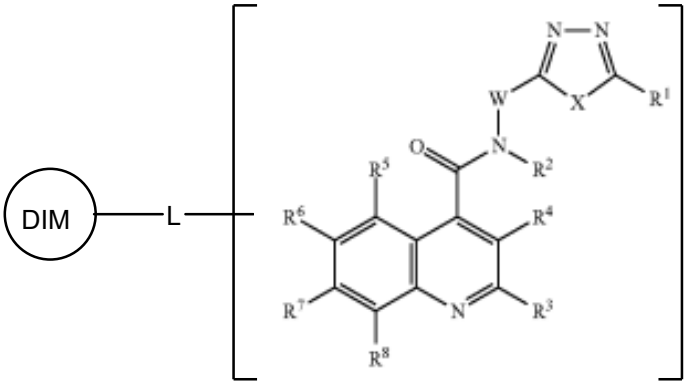
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R, R^1, R^2, R^3, R^{3a}, R^{3b}, R^4, x, y y es como se describe y define en los documentos WO 2008/156644 y US 2011/0144043, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000412] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 seleccionada de un compuesto mencionado en el documento WO 2009/032338 tal como, por ejemplo apratoxina A, apratoxina B, apratoxina C, E-deshidroapratoxina A, apratoxina D, apratoxina E, y se describen análogos de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  o  se adhiere a un átomo de carbono, nitrógeno, o oxígeno modificable.

[000413] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-as** o **II-p**:



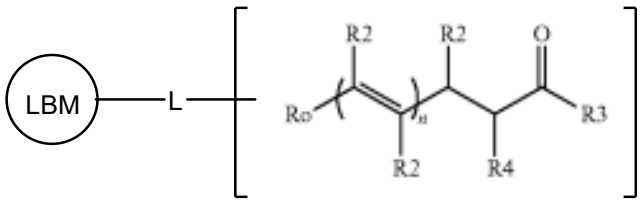
I-as



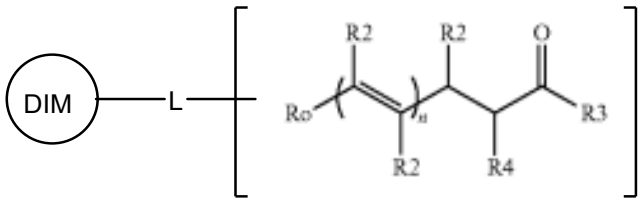
II-p

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, W, y X es como se describe y define en los documentos WO 2010/004761 y US 8,446,290, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000414] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-at** o **II-q**:



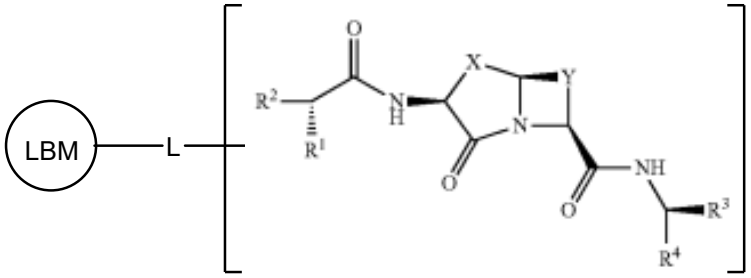
I-at



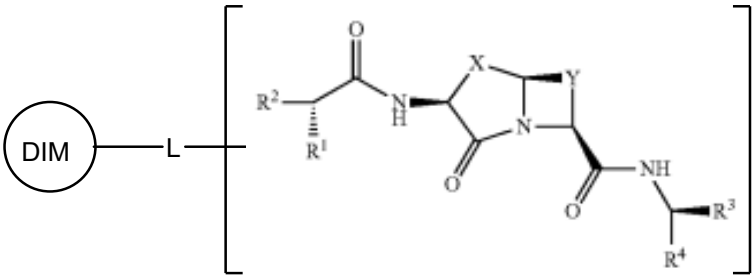
II-q

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables Ro, R2, R3, R4, y n es como se describe y define en los documentos WO 2010/005807 y US 8,143,412, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000415] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-au** o **II-r**:



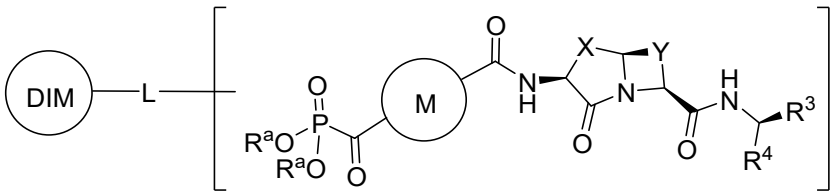
I-au



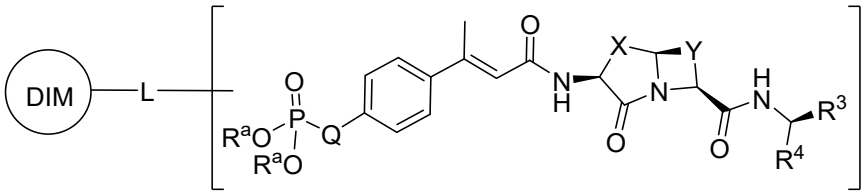
II-r

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R^1, R^2, R^3, R^4, X, y Y es como se describe y define en los documentos WO 2010/077589 y US 2011/0319362, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

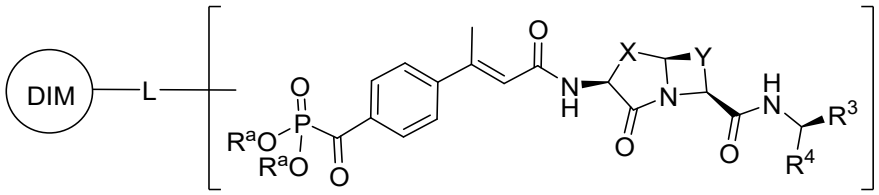
[000416] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **II-r′-1**, **II-r′-2**, **II-r′-3**, o **II-r′-4**:



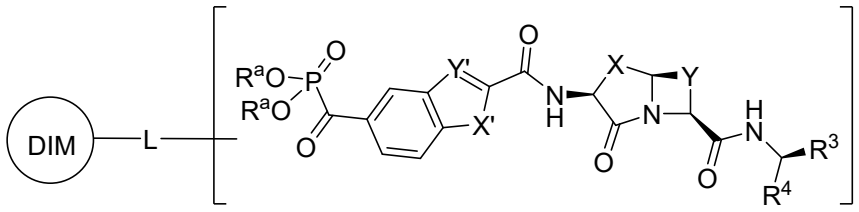
II-r′-1



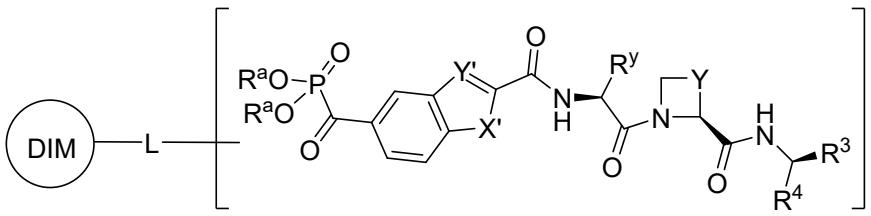
II-r′-2



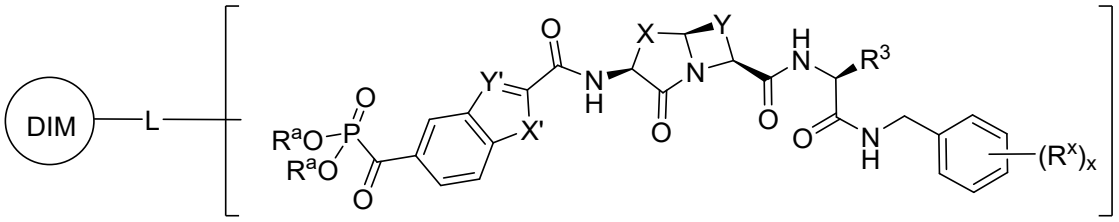
II-r′-3



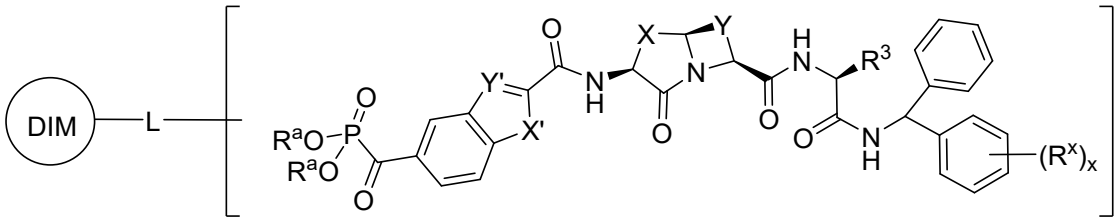
II-r′-4



II-r′-5



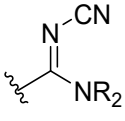
II-r′-6



II-r′-7

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que:

El Anillo M es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, naftilo, un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 11 miembros, y un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 11 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de boro, nitrógeno, oxígeno, silicio, o azufre;

cada R^x y R^y es independientemente hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-CFR_2$, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-C(S)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N^+(O^-)R_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, $-P(O)R_2$, $-SiR_3$, $-SF_5$, $-Si(OR)R_2$, o  ;

cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido

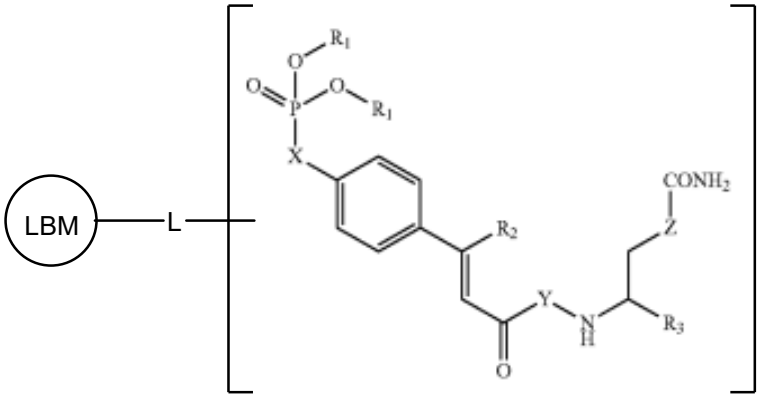
seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R sobre el mismo carbono o nitrógeno opcionalmente se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4-7 miembros o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del carbono o nitrógeno, independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre; y

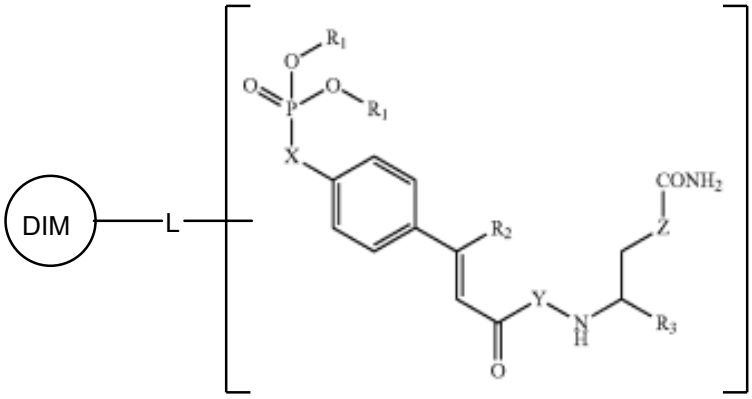
cada una de las variables R^3, R^4, R^a, Q, X, X′, Y, y Y′ es como se describe y define en los documentos WO 2010/077589 y US 2011/0319362, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000417] En algunas realizaciones, R^x es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^x es metanosulfonilo. En algunas realizaciones, R^x es isopropilo. En algunas realizaciones, R^x es isobutilo.

[000418] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-av** o **II-s**:



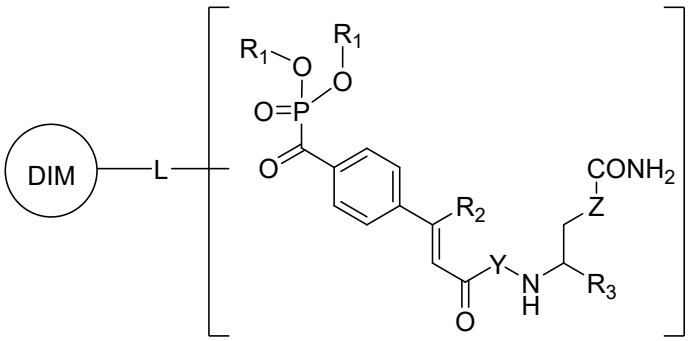
I-av



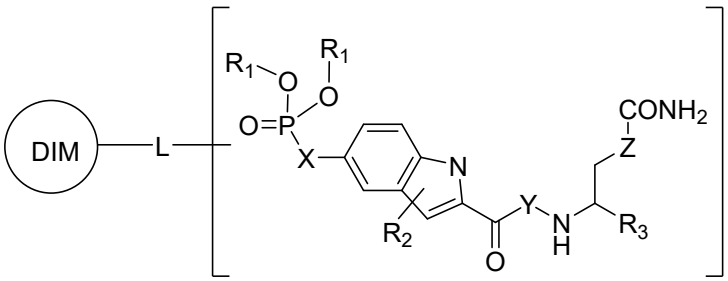
II-s

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R^1, R^2, R^3, Z, X, y Y es como se describe y define en los documentos WO 2010/118309 y US 8,841,257, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

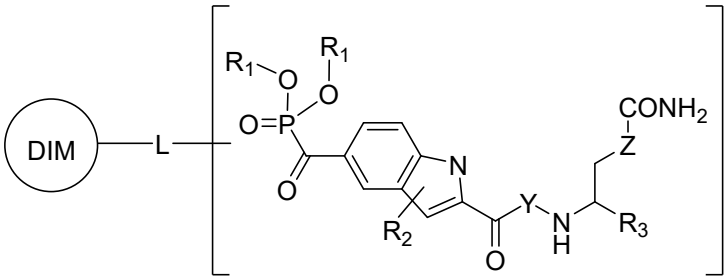
[000419] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **II-s′-1**, **II-s′-2**, o **II-s′-3**:



II-s′-1



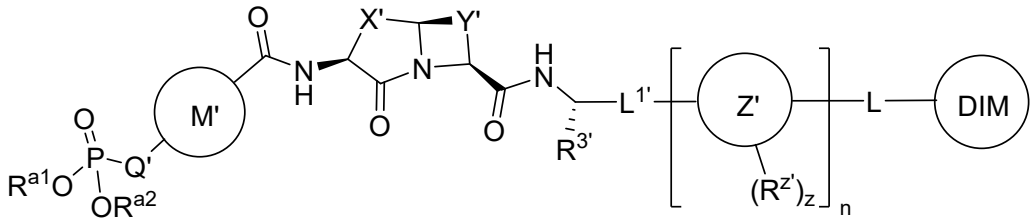
II-s′-2



II-s′-3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R^1, R^2, R^3, Z, X, y Y es como se describe y define en los documentos WO 2010/118309 y US 8,841,257, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000420] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r**'':



II-r''

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que:

L^{1}'' es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos C_{1-5}, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, bivalente, en la que 0-3 unidades de metileno de L^1 se reemplazan independientemente por -O-, -NR-, -CRF-, $-CF_2-$, -C(O)-, -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R sobre el mismo carbono o nitrógeno opcionalmente se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente o espirocíclico de 4-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos, además del carbono o nitrógeno desde el cual se adhieren los dos grupos R, independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

X' es un $-(CH_2)_x-$ opcionalmente sustituido, en el que 1-2 metilenos de X' se reemplaza opcionalmente con un grupo bivalente seleccionado de -NR-, $-N(COR)-$, $-N(CO_2R)-$, $-N(SO_2R)-$, $-N(CONR_2)-$, y $-N(SO_2NR_2)-$, en el que:

x es 1, 2, 3, 4, o 5;

Y' es un-$(CH_2)_y-$ opcionalmente sustituido, en el que:

y es 1, 2, o 3;

$R^{3'}$ es hidrógeno o R^A;

cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

El Anillo M' es un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de fenilenilo, naftilenilo, un heteroarilenilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5-11 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

Q' es una fracción bivalente seleccionada de -O-, $-CR_2-$, $-CF_2-$, -CFR-, -C(O)-, $-OCR_2-$, y -C(S)-;

R^{a1} y R^{a2o} hidrógeno o R^A;

El Anillo Z' es un anillo bivalente seleccionado de fenilenilo, un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente

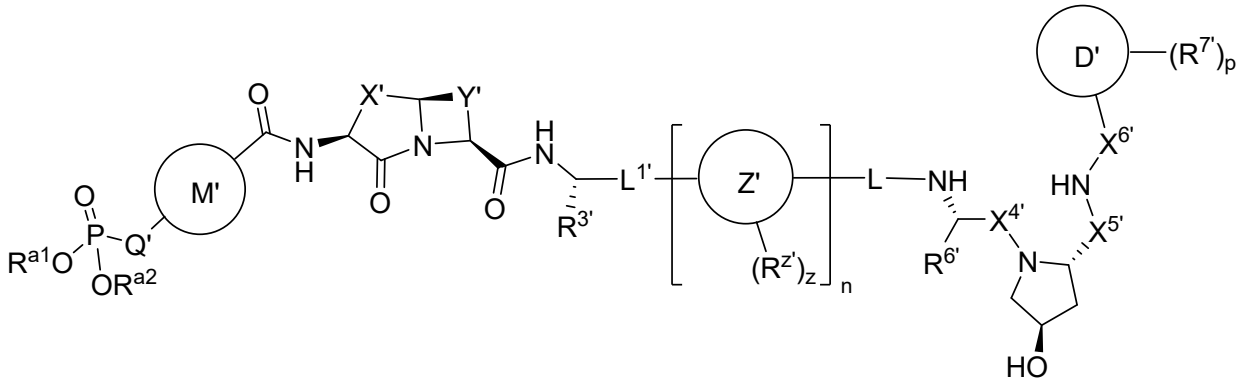
seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

$R^{z'}$ es hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)NR_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$, o $-NRS(O)_2R$;

z es 0, 1, 2, 3, o 4; y

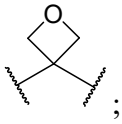
n es 0 o 1.

[000421] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r''-1**:



II-r''-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

$X^{4'}$, $X^{5'}$, y $X^{6'}$ son cada uno independientemente una fracción bivalente seleccionada de un enlace covalente, $-CR_2-$, -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S(O)-, $-S(O)_2-$,  , o  ;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R sobre el mismo carbono o nitrógeno opcionalmente se toman juntos

con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente o espirocíclico de 4-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos, además del carbono o nitrógeno desde el cual se adhieren los dos grupos R, independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

$R^{6'}$ es hidrógeno o R^A;

cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

El Anillo D' se selecciona de fenilo, un anillo monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente, o espirocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un heteroarilo de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

$R^{7'}$ es hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)NR_2$, o $-NRS(O)_2R$;

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

L es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo C_{1-20} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 0-6 unidades de metileno de L se reemplazan independientemente por -Cy-, -O-, -NR-, -CRF-, $-CF_2-$, -C(O)-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-SiR_2-$, -Si(OH)R-, $-Si(OH)_2-$, -P(O)OR-, -P(O)R-, o $-P(O)NR_2-$, en el que:

cada -Cy- es independientemente un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un espiro carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente

insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un espiro heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o un heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

L^{1}' es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos C_{1-5}, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, bivalente, en la que 0-3 unidades de metileno de L^{1} se reemplazan independientemente por -O-, -NR-, -CRF-, $-CF_2-$, -C(O)-, -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$;

X' es un $-(CH_2)_x-$ opcionalmente sustituido, en el que 1-2 metilenos de X' se reemplaza opcionalmente con un grupo bivalente seleccionado de -NR-, -N(COR)-, $-N(CO_2R)-$, $-N(SO_2R)-$, $-N(CONR_2)-$, y $-N(SO_2NR_2)-$, en el que:

x es 1, 2, 3, 4, o 5;

Y' es un-$(CH_2)_y-$ opcionalmente sustituido, en el que:

y es 1, 2, o 3;

R^{3}' es hidrógeno o R^{A};

El Anillo M' es un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de fenilenilo, naftilenilo, un heteroarilenilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5-11 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

Q' es una fracción bivalente seleccionada de -O-, $-CR_2-$, $-CF_2-$, -CFR-, -C(O)-, $-OCR_2-$, y -C(S)-;

R^{a1} y R^{a2} son cada uno independientemente hidrógeno o R^{A};

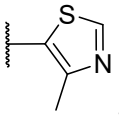
El Anillo Z' es un anillo bivalente seleccionado de fenilenilo, un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2

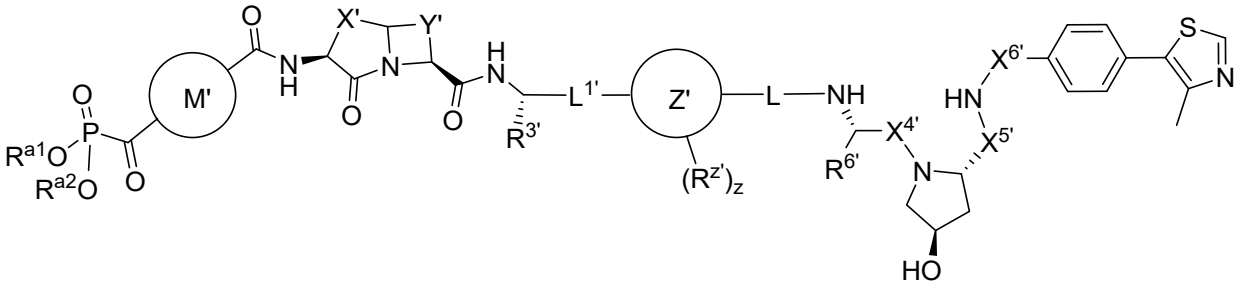
heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

$R^{z'}$ es hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)NR_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$, o $-NRS(O)_2R$;

z es 0, 1, 2, 3, o 4; y

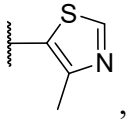
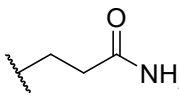
n es 0 o 1.

[000422] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r’’-1**, en el que el Anillo D’ es fenilo, p es 1, $R^{7'}$ es  , n es 1, y Q’ es -C(O)- como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r’’-2**:

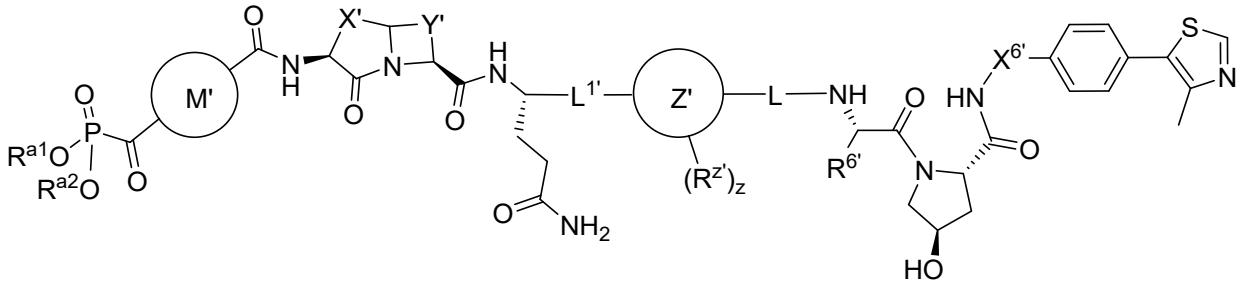


II-r’’-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de $X^{4'}$, $X^{5'}$, $X^{6'}$, $R^{3'}$, $R^{6'}$, L, $L^{1'}$, Anillo M’, Anillo Z’, X’, Y’, R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, y z es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

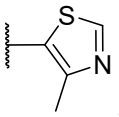
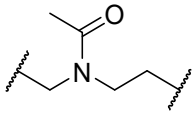
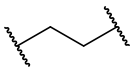
[000423] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r’’-1**, en el que el Anillo D’ es fenilo, p es 1, $R^{7'}$ es  , $R^{3'}$ es  , n es 1, y $X^{4'}$, $X^{5'}$, y Q’ son -C(O)- como se muestra, para proporcionar un compuesto de la

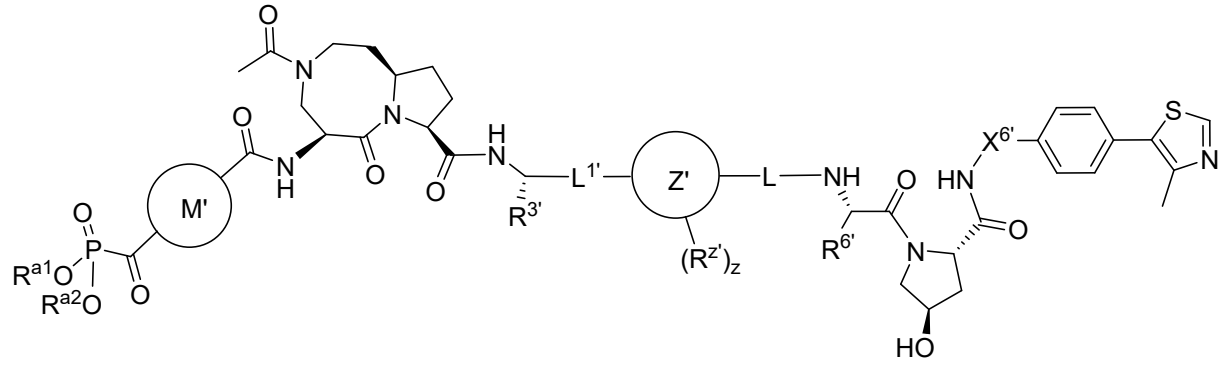
fórmula **II-r’’-3**:



II-r’’-3

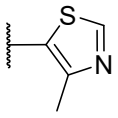
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de $X^{6'}$, $R^{6'}$, L, $L^{1'}$, Anillo M’, Anillo Z’, X’, Y’, R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, y z es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

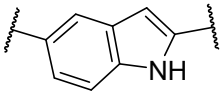
[000424] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r’’-1**, en el que el Anillo D’ es fenilo, p es 1, $R^{7'}$ es  , X’ es  , Y’ es  , n es 1, y $X^{4'}$, $X^{5'}$, y Q’ son -C(O)- como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r’’-4**:

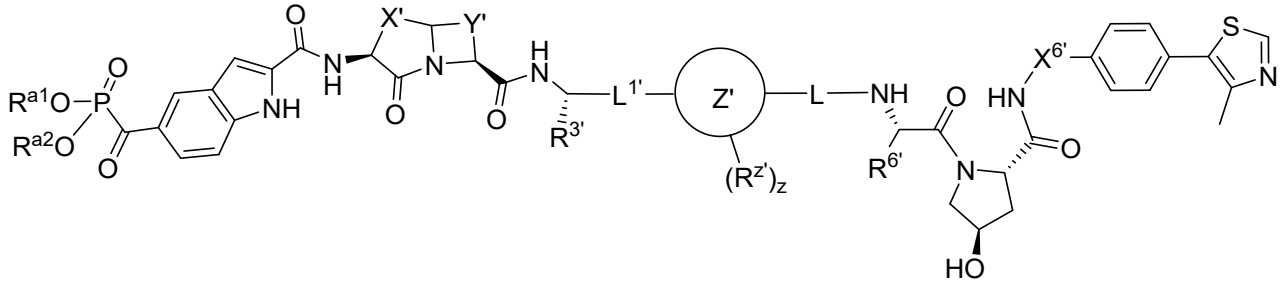


II-r’’-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de $X^{6'}$, $R^{3'}$, $R^{6'}$, L, $L^{1'}$, Anillo M’, Anillo Z’, R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, y z es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

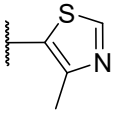
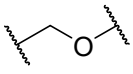
[000425] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r’’-1**, en el que el Anillo D’ es fenilo, p es 1, $R^{7'}$ es  , n es 1, Anillo M’ es

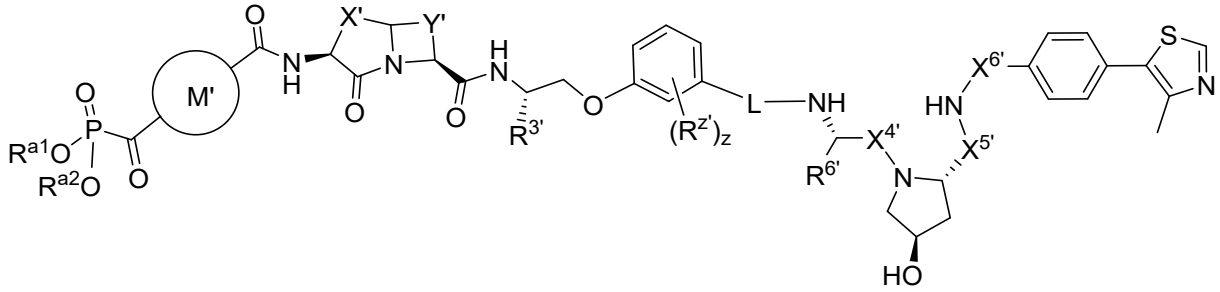

, y $X^{4'}$, $X^{5'}$, y Q' son -C(O)- como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r''-5**:



II-r''-5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de $X^{4'}$, $X^{5'}$, $X^{6'}$, $R^{3'}$, $R^{6'}$, L, $L^{1'}$, Anillo Z', X', Y', R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, y z es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

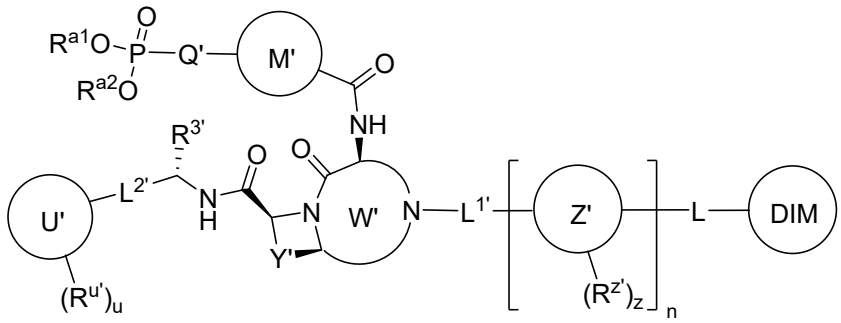
[000426] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r''-1**, en el que el Anillo D' es fenilo, p es 1, $R^{7'}$ es  , n es 1, $L^{1'}$ es  , Anillo Z' es fenilenilo, y $X^{4'}$, $X^{5'}$, y Q' son -C(O)- como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r''-6**:



II-r''-6

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de $X^{4'}$, $X^{5'}$, $X^{6'}$, $R^{3'}$, $R^{6'}$, L, Anillo M', X', Y', R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, y z es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[000427] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r''-7**:



II-r''-7

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que:

$L^{1'}$ es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos C_{1-5}, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, bivalente, en la que 0-3 unidades de metileno de $L^{1'}$ se reemplazan independientemente por -O-, -NR-, -CRF-, $-CF_2-$, -C(O)-, -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$;

$L^{2'}$ es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos C_{1-5}, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, bivalente, en la que 0-3 unidades de metileno de $L^{2'}$ se reemplazan independientemente por -O-, -NR-, -CRF-, $-CF_2-$, -C(O)-, -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R sobre el mismo carbono o nitrógeno opcionalmente se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente o espirocíclico de 4-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos, además del carbono o nitrógeno desde el cual se adhieren los dos grupos R, independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

$R^{3'}$ es hidrógeno o R^A;

cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de

alifático C1-6, fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

El Anillo M' es un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de fenilenilo, naftilenilo, un heteroarilenilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5-11 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

Q' es una fracción bivalente seleccionada de -O-, $-CR_2-$, $-CF_2-$, -CFR-, -C(O)-, $-OCR_2-$, y -C(S)-;

R^{a1} y R^{a2} son cada uno independientemente hidrógeno o R^A;

Y' es un-$(CH_2)_y-$ opcionalmente sustituido, en el que:

y es 1, 2, o 3;

El Anillo W' es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5-9 miembros;

El Anillo U' es un anillo seleccionado de fenilo, un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

$R^{u'}$ es hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)NR_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$, o $-NRS(O)_2R$;

u es 0, 1, 2, 3, o 4;

El Anillo Z' es un anillo bivalente seleccionado de fenilenilo, un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un

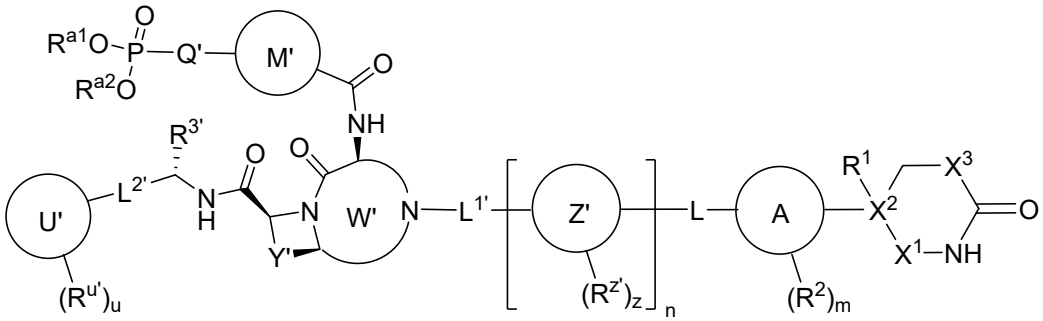
heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

$R^{z'}$ es hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)NR_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$, o $-NRS(O)_2R$;

z es 0, 1, 2, 3, o 4; y

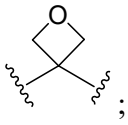
n es 0 o 1.

[000428] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r''-8**:



II-r''-8

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X^1 es una fracción bivalente seleccionada de un enlace covalente, $-CR_2-$, -C(O)-, -C(S)-, $-CR(CF_3)-$, -P(O)OR-, -P(O)R-, $-P(O)NR_2-$, -S(O)-, $-S(O)_2-$, o  ;

X^2 es un átomo de carbono o átomo de silicio;

X^3 es una fracción bivalente seleccionada de $-CR_2-$, -NR-, -O-, -S-, o $-SiR_2-$;

R^1 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)NR_2OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)R_2$, $-SiR_3$, o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

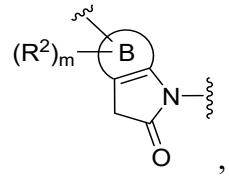
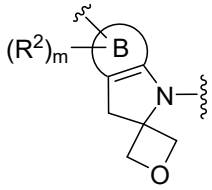
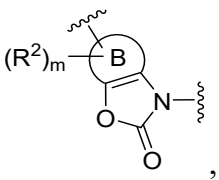
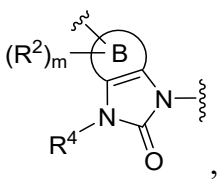
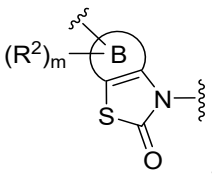
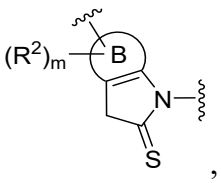
cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente

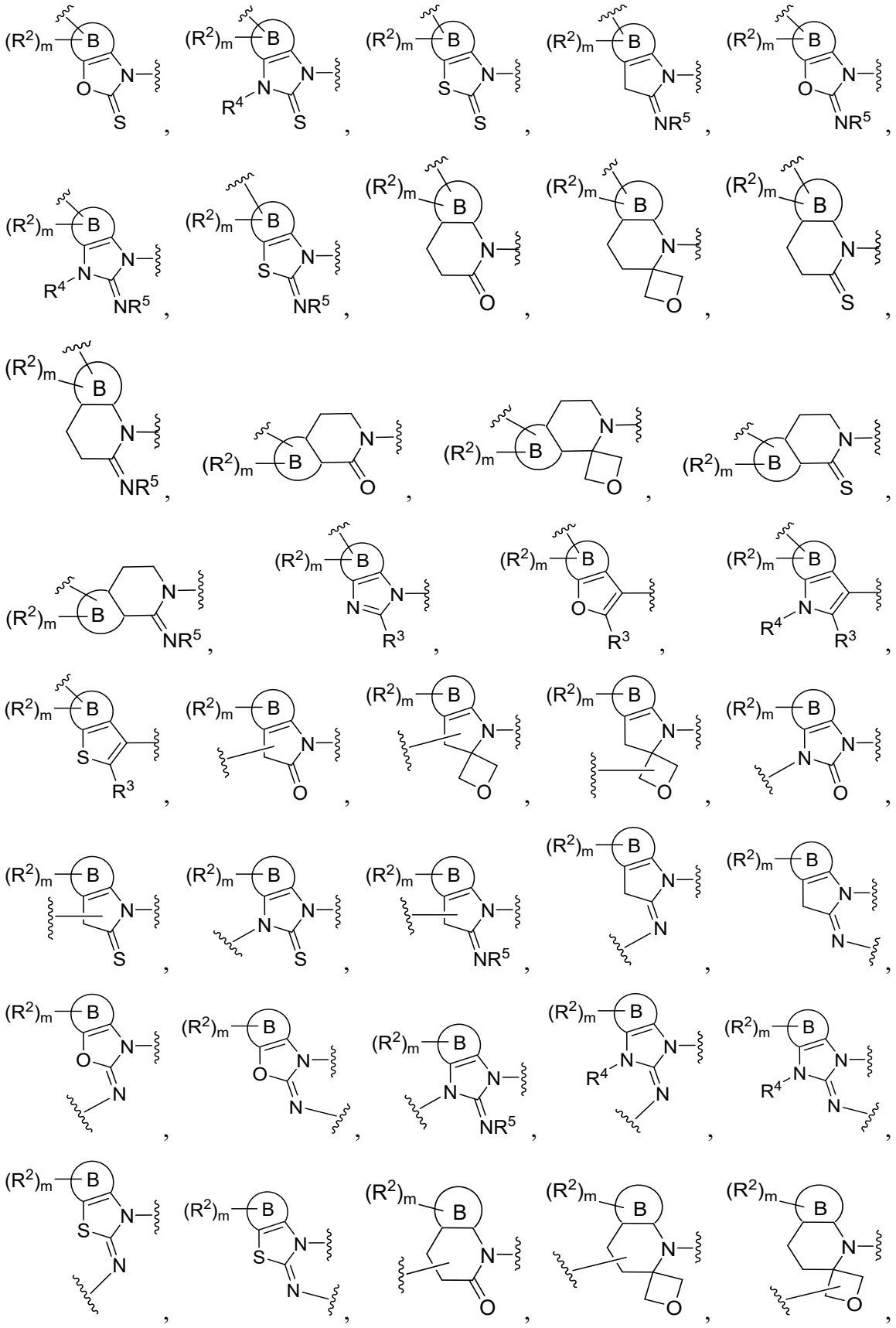
insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

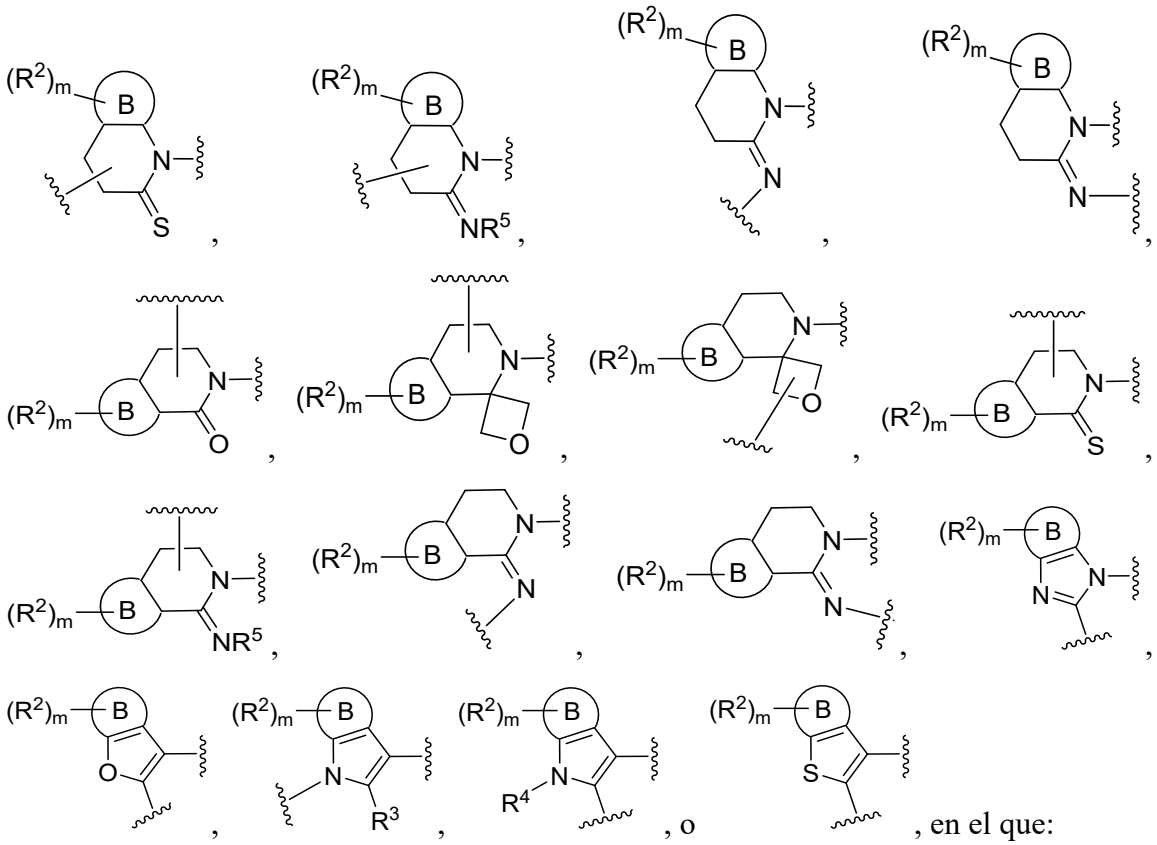
dos grupos R sobre el mismo carbono o nitrógeno opcionalmente se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente o espirocíclico de 4-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos, además del carbono o nitrógeno desde el cual se adhieren los dos grupos R, independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)NR_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$, o $-NRS(O)_2R$;

cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

El Anillo A es un anillo bicíclico o tricíclico seleccionado de  ,  ,  ,  ,  ,  ,





El Anillo B es un anillo fusionado seleccionado de benzo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros o heterocicliclo con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -OR, $-NR_2$, o -SR;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)NR_2$, o $-NRS(O)_2R$;

R^5 es hidrógeno, alifático C_{1-6}, o –CN;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

L es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo C_{1-20} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 0-6 unidades de metileno de L se reemplazan independientemente por -Cy-, -O-, -NR-, -CRF-, $-CF_2-$, -C(O)-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-SiR_2-$, -Si(OH)R-, $-Si(OH)_2-$, -P(O)OR-, -P(O)R-, o $-P(O)NR_2-$, en el que:

cada -Cy- es independientemente un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un espiro carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un espiro heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o un heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

L^{1}' es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos C_{1-5}, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, bivalente, en la que 0-3 unidades de metileno de L^{1}' se reemplazan independientemente por -O-, -NR-, -CRF-, $-CF_2-$, -C(O)-, -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$;

L^{2}' es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos C_{1-5}, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, bivalente, en la que 0-3 unidades de metileno de L^{2}' se reemplazan independientemente por -O-, -NR-, -CRF-, $-CF_2-$, -C(O)-, -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$;

R^{3}' es hidrógeno o R^{A};

El Anillo M' es un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de fenilenilo, naftilenilo, un heteroarilenilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5-11 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

Q' es una fracción bivalente seleccionada de -O-, $-CR_2-$, $-CF_2-$, -CFR-, -C(O)-, $-OCR_2-$, y -C(S)-;

R^{a1} y R^{a2} son cada uno independientemente hidrógeno o R^A;

Y' es un-$(CH_2)_y$- opcionalmente sustituido, en el que:

y es 1, 2, o 3;

El Anillo W' es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5-9 miembros;

El Anillo U' es un anillo seleccionado de fenilo, un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

$R^{u'}$ es hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -SiR_3, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, –$C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -$CR_2NRC(O)R$, -$CR_2NRC(O)NR_2$, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -$OP(O)(OR)NR_2$, -$OP(O)(NR_2)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -$NRC(O)NR_2$, -$NRS(O)_2R$, -$NP(O)R_2$, -$NRP(O)(OR)_2$, -$NRP(O)(OR)NR_2$, -$NRP(O)(NR_2)_2$, o -$NRS(O)_2R$;

u es 0, 1, 2, 3, o 4;

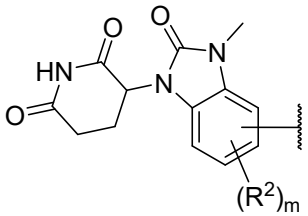
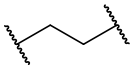
El Anillo Z' es un anillo bivalente seleccionado de fenilenilo, un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

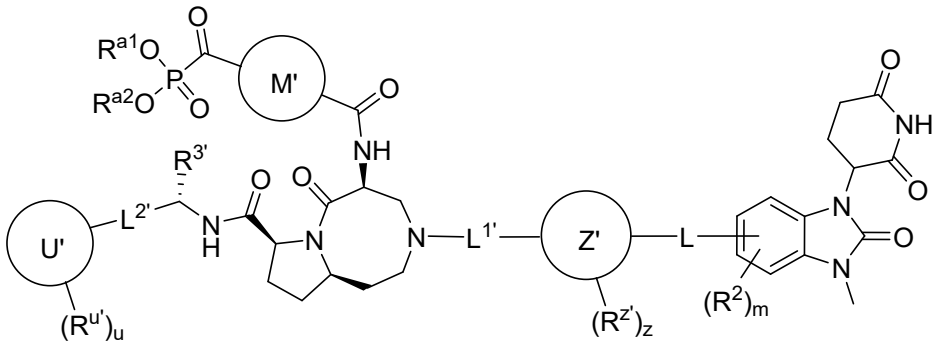
$R^{z'}$ es hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -SiR_3, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, –$C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -$CR_2NRC(O)R$, -$CR_2NRC(O)NR_2$, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -$OP(O)(OR)NR_2$, -$OP(O)(NR_2)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -$NRC(O)NR_2$, -$NRS(O)_2R$, -$NP(O)R_2$, -$NRP(O)(OR)_2$, -$NRP(O)(OR)NR_2$, -$NRP(O)(NR_2)_2$, o -$NRS(O)_2R$;

z es 0, 1, 2, 3, o 4; y

n es 0 o 1.

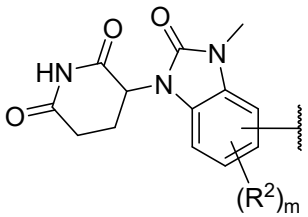
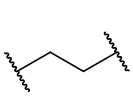
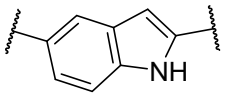
[000429] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la

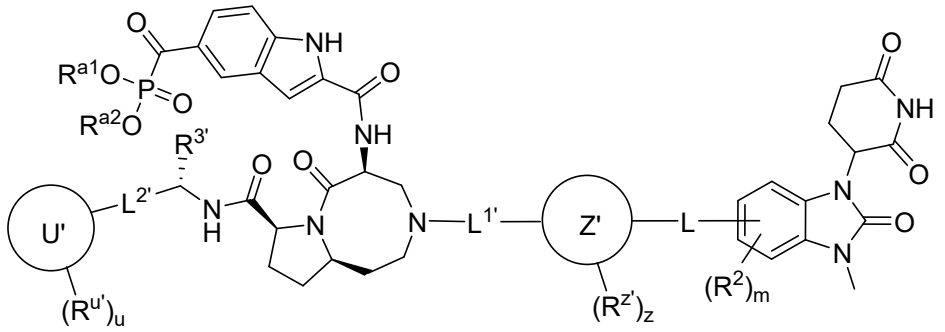
fórmula **II-r''-8**, en el que X^1, X^2, X^3, R^1, y el Anillo A es  , n es 1, Y' es  , Anillo W' es un heterociclilo de 8 miembros, y Q' es -C(O)- como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r''-9**:



II-r''-9

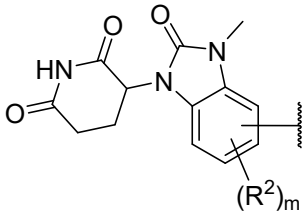
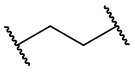
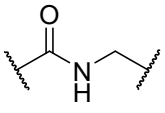
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^2, m, L, $L^{1'}$, $L^{2'}$, Anillo M', Anillo U', Anillo Z', $R^{3'}$, R^{a1}, R^{a2}, $R^{u'}$, u, $R^{z'}$, y z es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

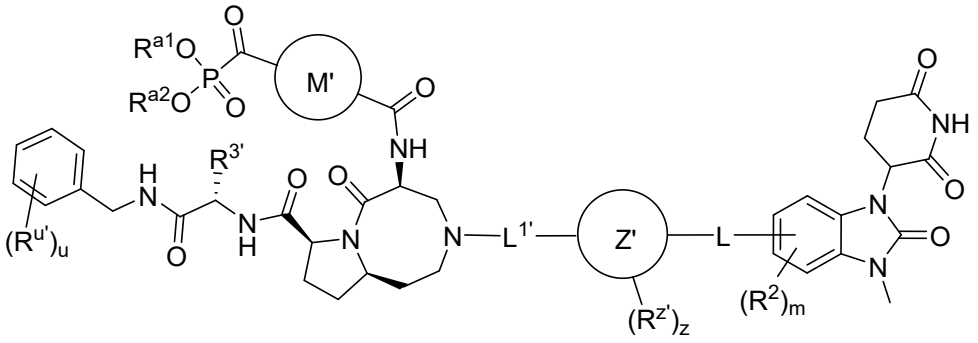
[000430] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r''-8**, en el que X^1, X^2, X^3, R^1, y el Anillo A es  , n es 1, Y' es  , Anillo W' es un heterociclilo de 8 miembros, Anillo M' es  , y Q' es -C(O)- como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r''-10**:



II-r''-10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^2, m, L, $L^{1'}$, $L^{2'}$, Anillo U', Anillo Z', $R^{3'}$, R^{a1}, R^{a2}, $R^{u'}$, u, $R^{z'}$, y z es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

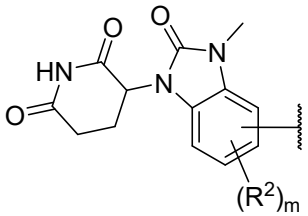
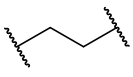
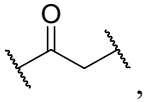
[000431] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r''-8**, en el que X^1, X^2, X^3, R^1, y el Anillo A es  , n es 1, Y' es  , Anillo W' es un heterociclilo de 8 miembros, $L^{2'}$ es  , Anillo U' es fenilo, y Q' es -C(O)- como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r''-11**:

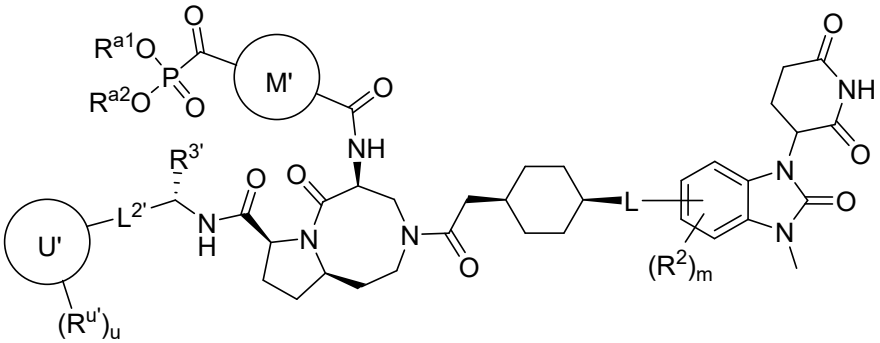


II-r''-11

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^2, m, L, $L^{1'}$, Anillo M', Anillo Z', $R^{3'}$, R^{a1}, R^{a2}, $R^{u'}$, u, $R^{z'}$, y z es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[000432] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la

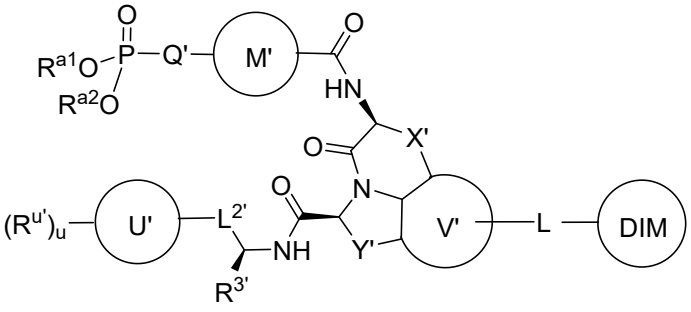
fórmula **II-r''-8**, en el que X^1, X^2, X^3, R^1, y el Anillo A es  , n es 1, Y' es  , Anillo W' es un heterociclilo de 8 miembros, $L^{1'}$ es  , Anillo Z' es ciclohexilo, z es 0, y Q' es -C(O)- como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r''-12**:



II-r''-12

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^2, m, L, $L^{2'}$, Anillo M', Anillo U', $R^{3'}$, R^{a1}, R^{a2}, $R^{u'}$, y u es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[000433] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-s''**:



II-s''

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que:

$L^{2'}$ es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos C_{1-5}, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, bivalente, en la que 0-3 unidades de metileno de $L^{2'}$ se reemplazan independientemente por -O-, -NR-, -CRF-, $-CF_2-$, -C(O)-, -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R sobre el mismo carbono o nitrógeno opcionalmente se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente o espirocíclico de 4-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos, además del carbono o nitrógeno desde el cual se adhieren los dos grupos R, independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

$R^{3'}$ es hidrógeno o R^A;

cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

El Anillo M' es un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de fenilenilo, naftilenilo, un heteroarilenilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5-11 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

Q' es una fracción bivalente seleccionada de -O-, $-CR_2-$, $-CF_2-$, -CFR-, -C(O)-, $-OCR_2-$, y -C(S)-;

R^{a1} y R^{a2} son cada uno independientemente hidrógeno o R^A;

El Anillo V' es un anillo opcionalmente sustituido fusionado seleccionado de un arilo de 6 miembros, un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

X' es un $-(CH_2)_x-$ opcionalmente sustituido, en el que:

x es 0, 1, 2, o 3;

Y' es un $-(CH_2)_y-$ opcionalmente sustituido, en el que:

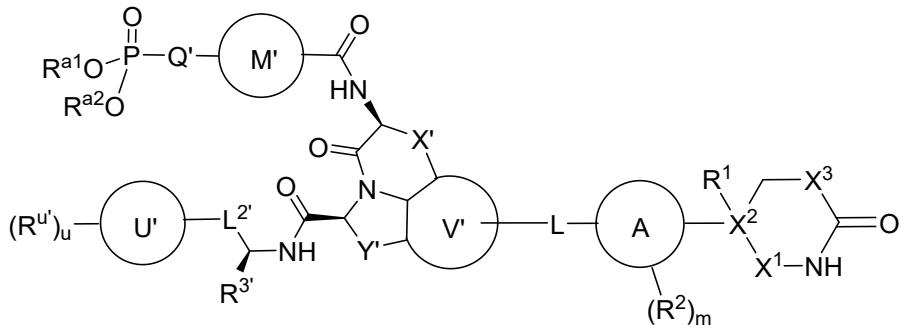
y es 0, 1, 2, o 3;

El Anillo U' es un anillo seleccionado de fenilo, un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

$R^{u'}$ es hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)NR_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$, o $-NRS(O)_2R$; y

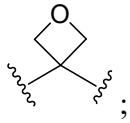
u es 0, 1, 2, 3, o 4.

[000434] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-s''-1**:



II-s''-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X^1 es una fracción bivalente seleccionada de un enlace covalente, -CR_2-, -C(O)-, -C(S)-, -$CR(CF_3)$-, -P(O)OR-, -P(O)R-, -$P(O)NR_2$-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, o  ;

X^2 es un átomo de carbono o átomo de silicio;

X^3 es una fracción bivalente seleccionada de -CR_2-, -NR-, -O-, -S-, o -SiR_2-;

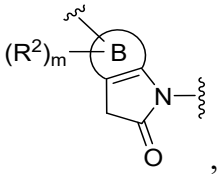
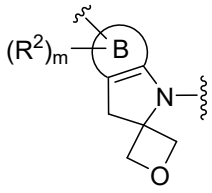
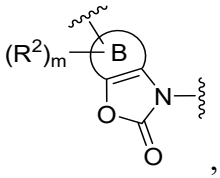
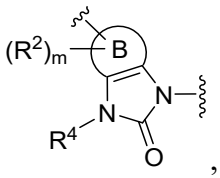
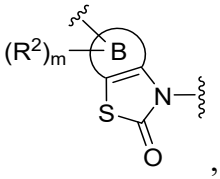
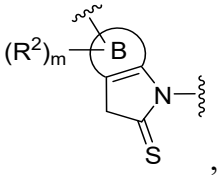
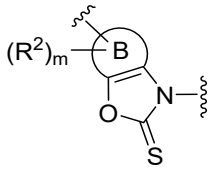
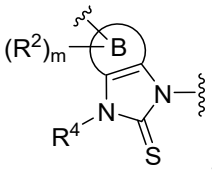
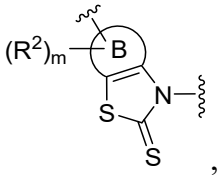
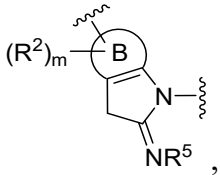
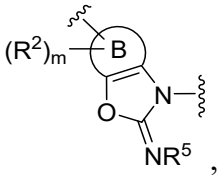
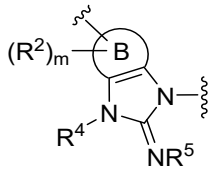
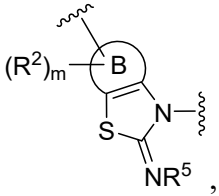
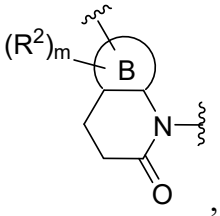
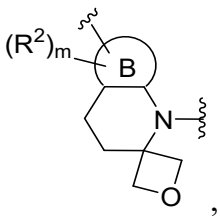
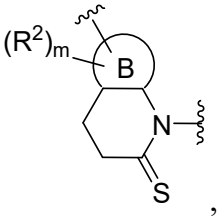
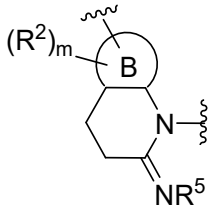
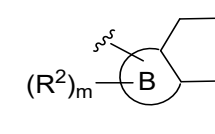
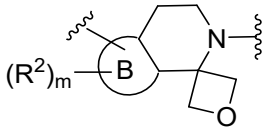
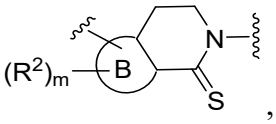
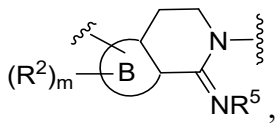
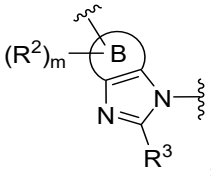
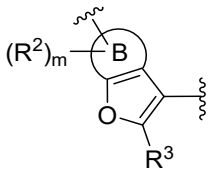
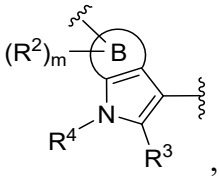
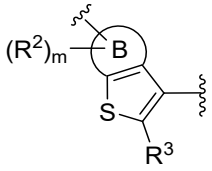
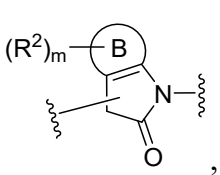
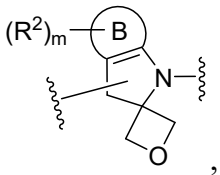
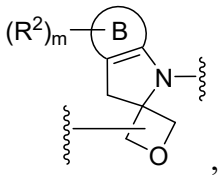
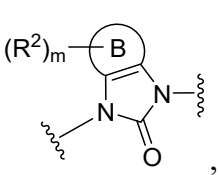
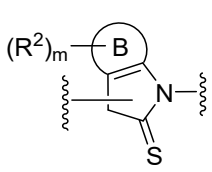
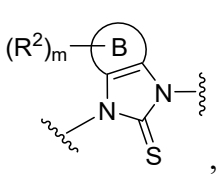
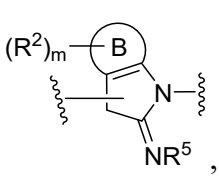
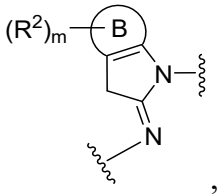
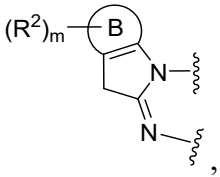
R^1 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -$S(O)_2R$, -NR_2, -$P(O)(OR)_2$, -$P(O)NR_2OR$, -$P(O)(NR_2)_2$, -$Si(OH)_2R$, -$Si(OH)R_2$, -SiR_3, o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

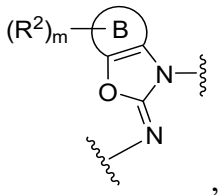
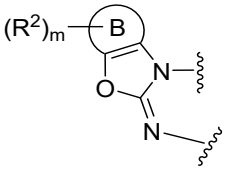
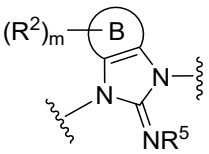
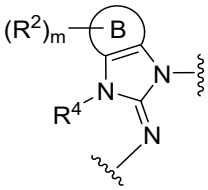
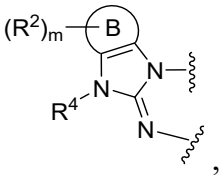
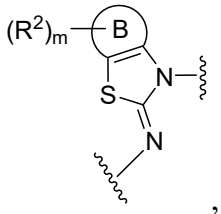
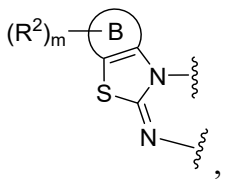
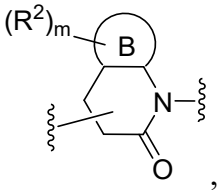
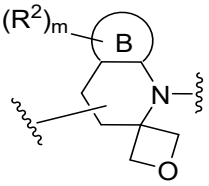
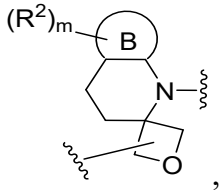
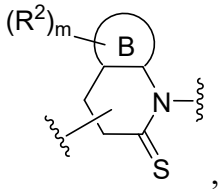
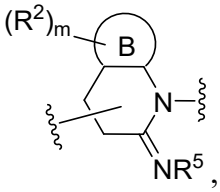
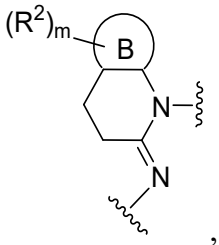
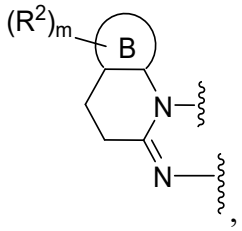
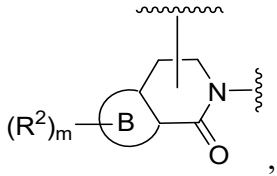
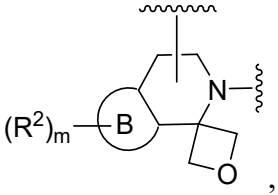
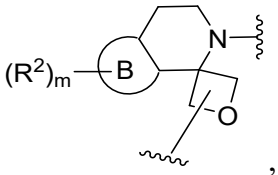
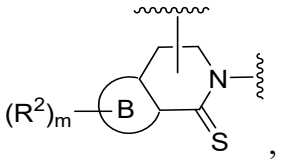
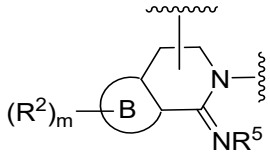
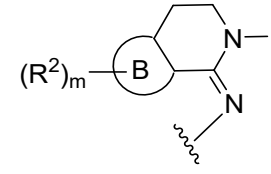
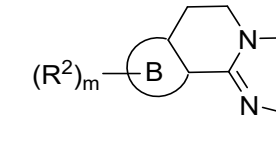
cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

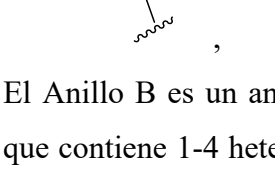
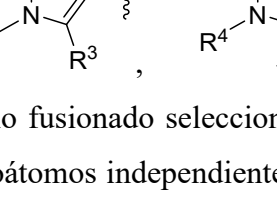
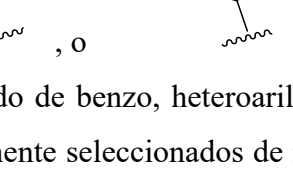
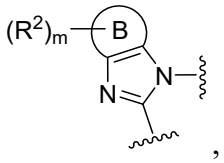
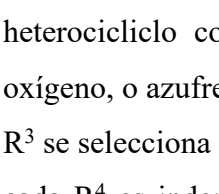
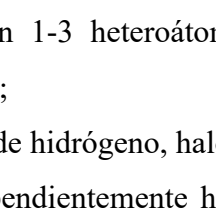
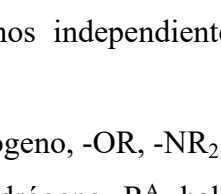
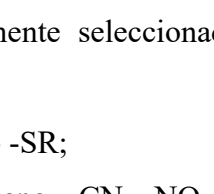
dos grupos R sobre el mismo carbono o nitrógeno opcionalmente se toman juntos con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente o espirocíclico de 4-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos, además del carbono o nitrógeno desde el cual se adhieren los dos grupos R, independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -SiR_3, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, –$C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -$CR_2NRC(O)R$, -$CR_2NRC(O)NR_2$, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -$OP(O)(OR)NR_2$, -$OP(O)(NR_2)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -$NRC(O)NR_2$, -$NRS(O)_2R$, -$NP(O)R_2$, -$NRP(O)(OR)_2$, -$NRP(O)(OR)NR_2$, -$NRP(O)(NR_2)_2$, o -$NRS(O)_2R$;

cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

El Anillo A es un anillo bicíclico o tricíclico seleccionado de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

El Anillo B es un anillo fusionado seleccionado de benzo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros o heterocicliclo con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -OR, $-NR_2$, o -SR;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$,

$-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)NR_2$, o $-NRS(O)_2R$;

R^5 es hidrógeno, alifático C_{1-6}, o –CN;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

L es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo C_{1-20} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 0-6 unidades de metileno de L se reemplazan independientemente por -Cy-, -O-, -NR-, -CRF-, $-CF_2-$, -C(O)-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-SiR_2-$, -Si(OH)R-, $-Si(OH)_2-$, -P(O)OR-, -P(O)R-, o $-P(O)NR_2-$, en el que:

cada -Cy- es independientemente un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un espiro carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un espiro heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o un heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

$L^{2'}$ es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos C_{1-5}, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, bivalente, en la que 0-3 unidades de metileno de $L^{2'}$ se reemplazan independientemente por -O-, -NR-, -CRF-, $-CF_2-$, -C(O)-, -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$;

$R^{3'}$ es hidrógeno o R^A;

El Anillo M' es un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de fenilenilo, naftilenilo, un heteroarilenilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un carbociclilenilo o

heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5-11 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

Q' es una fracción bivalente seleccionada de -O-, $-CR_2-$, $-CF_2-$, -CFR-, -C(O)-, $-OCR_2-$, y -C(S)-;

R^{a1} y R^{a2} son cada uno independientemente hidrógeno o R^A;

El Anillo V' es un anillo opcionalmente sustituido fusionado seleccionado de un arilo de 6 miembros, un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

X' es un $-(CH_2)_x-$ opcionalmente sustituido, en el que:

x es 0, 1, 2, o 3;

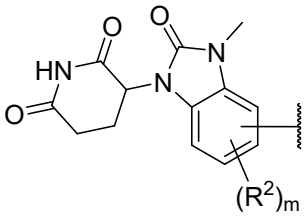
Y' es un-$(CH_2)_y-$ opcionalmente sustituido, en el que:

y es 0, 1, 2, o 3;

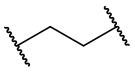
El Anillo U' es un anillo seleccionado de fenilo, un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

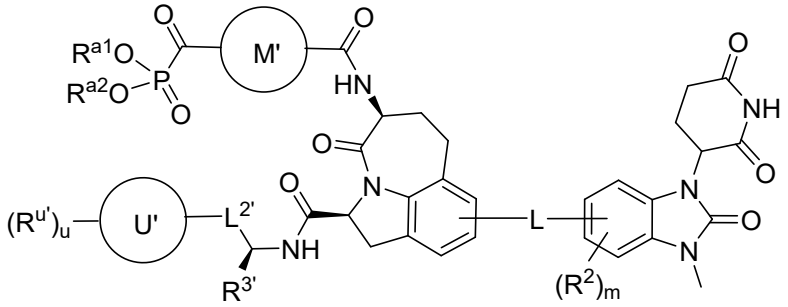
R^u' es hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)NR_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$, o $-NRS(O)_2R$; y

u es 0, 1, 2, 3, o 4;

[000435] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-s''-1**, en el que X^1, X^2, X^3, R^1, y el Anillo A es 

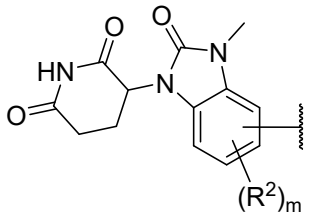
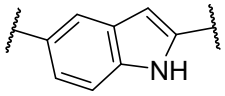
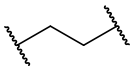
, n es 1, X' es

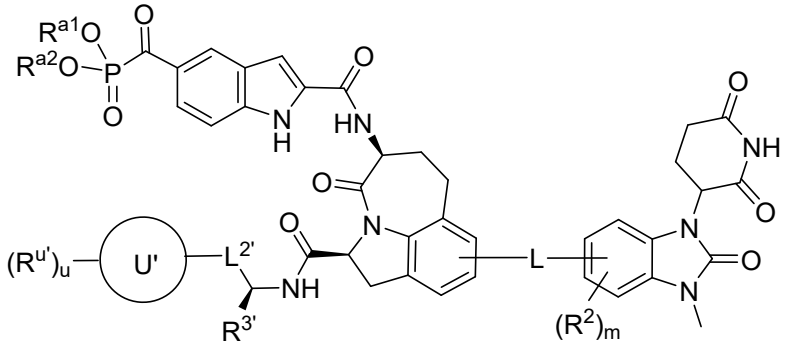
 , Y' es -CH_2-, Anillo V' es un arilo de 6-miembros, y Q' es -C(O)- como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-s''-2**:



II-s''-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^2, m, L, $L^{2'}$, Anillo M', Anillo U', $R^{3'}$, R^{a1}, R^{a2}, $R^{u'}$, y u es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

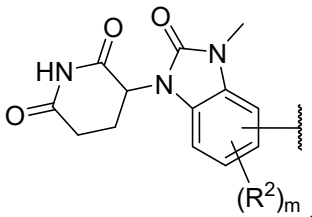
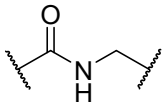
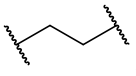
[000436] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-s''-1**, en el que X^1, X^2, X^3, R^1, y el Anillo A es  , n es 1, Anillo M' es  , X' es  , Y' es -CH_2-, Anillo V' es un arilo de 6 miembros, y Q' es -C(O)- como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-s''-3**:

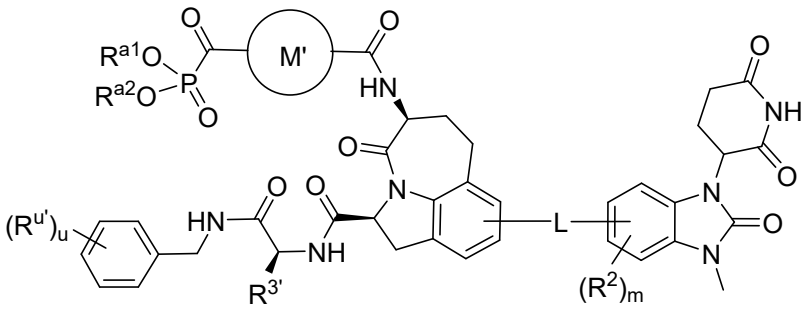


II-s''-3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^2, m, L, $L^{2'}$, Anillo

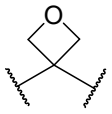
U', $R^{3'}$, R^{a1}, R^{a2}, $R^{u'}$, y u es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

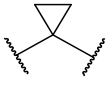
[000437] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-s''-1**, en el que X^1, X^2, X^3, R^1, y el Anillo A es  , n es 1, $L^{2'}$ es  , Anillo U' es fenilo, X' es  , Y' es $-CH_2-$, Anillo V' es un arilo de 6 miembros, y Q' es -C(O)- como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-s''-4**:

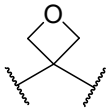
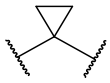
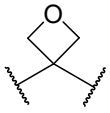
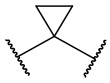
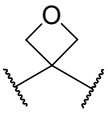
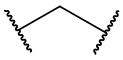
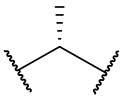


II-s''-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^2, m, L, Anillo M', $R^{3'}$, R^{a1}, R^{a2}, $R^{u'}$, y u es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

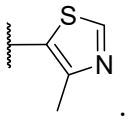
[000438] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, $X^{4'}$, $X^{5'}$, y $X^{6'}$ son cada uno independientemente una fracción bivalente seleccionada de un enlace covalente, $-CR_2-$, -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S(O)-, $-S(O)_2-$,  , o  .

[000439] En algunas realizaciones, $X^{4'}$ es un enlace covalente. En algunas realizaciones, $X^{4'}$ es $-CR_2-$. En algunas realizaciones, X^4 es -C(O)-. En algunas realizaciones, $X^{4'}$ es -C(S)-. En algunas realizaciones, $X^{4'}$ es -O-. En algunas realizaciones, $X^{4'}$ es -S(O)-. En algunas realizaciones, $X^{4'}$ es $-S(O)_2-$. En algunas realizaciones, $X^{4'}$ es  . En algunas

realizaciones, $X^{4'}$ es  . En algunas realizaciones, $X^{5'}$ es un enlace covalente. En algunas realizaciones, $X^{5'}$ es $-CR_2-$. En algunas realizaciones, $X^{5'}$ es -C(O)-. En algunas realizaciones, $X^{5'}$ es -C(S)-. En algunas realizaciones, $X^{5'}$ es -O-. En algunas realizaciones, $X^{5'}$ es -S(O)-. En algunas realizaciones, $X^{5'}$ es $-S(O)_2-$. En algunas realizaciones, $X^{5'}$ es  . En algunas realizaciones, $X^{5'}$ es  . En algunas realizaciones, $X^{6'}$ es un enlace covalente. En algunas realizaciones, $X^{6'}$ es $-CR_2-$. En algunas realizaciones, $X^{6'}$ es -C(O)-. En algunas realizaciones, $X^{6'}$ es -C(S)-. En algunas realizaciones, $X^{6'}$ es -O-. En algunas realizaciones, $X^{6'}$ es -S(O)-. En algunas realizaciones, $X^{6'}$ es $-S(O)_2-$. En algunas realizaciones, $X^{6'}$ es  . En algunas realizaciones, $X^{6'}$ es  . En algunas realizaciones, $X^{6'}$ es  . En algunas realizaciones, $X^{6'}$ es  .

[000440] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-6, fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[000441] En algunas realizaciones, R^A es un alifático C1-6 opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^A es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^A es un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, R^A es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente

seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, R^A es  . En algunas realizaciones, R^A es $-CH_2CO_2R$. En algunas realizaciones, R^A es $-CH_2OCO_2R$. En algunas realizaciones, R^A es $-CH_2C(O)NR_2$.

[000442] En algunas realizaciones, R^A se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

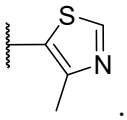
[000443] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, $R^{6'}$ es hidrógeno o R^A.

[000444] En algunas realizaciones, $R^{6'}$ es hidrógeno. En algunas realizaciones, $R^{6'}$ es R^A. En algunas realizaciones, $R^{6'}$ es etilo. En algunas realizaciones, $R^{6'}$ es isopropilo. En algunas realizaciones, $R^{6'}$ es neopropilo. En algunas realizaciones, $R^{6'}$ es terc-butilo. En algunas realizaciones, $R^{6'}$ es ciclopropilo. En algunas realizaciones, $R^{6'}$ es ciclobutilo. En algunas realizaciones, $R^{6'}$ es ciclopentilo. En algunas realizaciones, $R^{6'}$ es ciclohexilo.

[000445] En algunas realizaciones, $R^{6'}$ se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000446] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, $R^{7'}$ es hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)NR_2$, o $-NRS(O)_2R$.

[000447] En algunas realizaciones, $R^{7'}$ es hidrógeno. En algunas realizaciones, $R^{7'}$ es R^A. En algunas realizaciones, $R^{7'}$ es halógeno. En algunas realizaciones, $R^{7'}$ es -CN. En algunas realizaciones, $R^{7'}$ es $-NO_2$. En algunas realizaciones, $R^{7'}$ es -OR. En algunas realizaciones, $R^{7'}$ es -SR. En algunas realizaciones, $R^{7'}$ es $-NR_2$. En algunas realizaciones, $R^{7'}$ es $-S(O)_2R$. En algunas realizaciones, $R^{7'}$ es $-S(O)_2NR_2$. En algunas realizaciones, $R^{7'}$ es -S(O)R. En algunas realizaciones, $R^{7'}$ es -C(O)R. En algunas realizaciones, $R^{7'}$ es -C(O)OR. En algunas realizaciones, $R^{7'}$ es $-C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, $R^{7'}$ es -C(O)NROR. En algunas realizaciones, $R^{7'}$ es -OC(O)R. En algunas realizaciones, $R^{7'}$ es $-OC(O)NR_2$. En algunas realizaciones, $R^{7'}$ es -NRC(O)OR. En algunas realizaciones, $R^{7'}$ es -NRC(O)R. En algunas realizaciones, $R^{7'}$ es $-NRC(O)NR_2$. En algunas realizaciones, $R^{7'}$ es $-NRS(O)_2R$. En algunas

realizaciones, $R^{7'}$ es  .

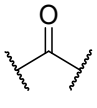
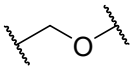
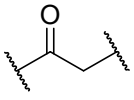
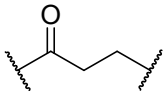
[000448] En algunas realizaciones, $R^{7'}$ se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000449] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, p es 0, 1, 2, 3, o 4.

[000450] En algunas realizaciones, p es 0, En algunas realizaciones, p es 1. En algunas realizaciones, p es 2. En algunas realizaciones, p es 3. En algunas realizaciones, p es 4.

[000451] En algunas realizaciones, p se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

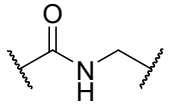
[000452] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, $L^{1'}$ es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos C_{1-5}, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, bivalente, en la que 0-3 unidades de metileno de $L^{1'}$ se reemplazan independientemente por -O-, -NR-, -CRF-, $-CF_2-$, -C(O)-, -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$.

[000453] En algunas realizaciones, $L^{1'}$ es enlace covalente. En algunas realizaciones, $L^{1'}$ es una cadena de hidrocarburos C_{1-5}, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, bivalente, en la que 0-3 unidades de metileno de $L^{1'}$ se reemplazan independientemente por -O-, -NR-, -CRF-, $-CF_2-$, -C(O)-, -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$. En algunas realizaciones, $L^{1'}$ es  . En algunas realizaciones, $L^{1'}$ es  . En algunas realizaciones, $L^{1'}$ es  . En algunas realizaciones, $L^{1'}$ es  .

[000454] En algunas realizaciones, $L^{1'}$ se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000455] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, $L^{2'}$ es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburos C_{1-5}, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, bivalente, en la que 0-3 unidades de metileno de $L^{2'}$ se reemplazan independientemente por -O-, -NR-, -CRF-, $-CF_2-$, -C(O)-, -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$.

[000456] En algunas realizaciones, $L^{2'}$ es enlace covalente. En algunas realizaciones, $L^{2'}$ es

una cadena de hidrocarburos C_{1-5}, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, bivalente, en la que 0-3 unidades de metileno de $L^{2'}$ se reemplazan independientemente por -O-, -NR-, -CRF-, $-CF_2-$, -C(O)-, -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$. En algunas realizaciones, $L^{2'}$ es  .

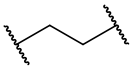
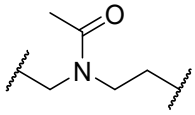
[000457] En algunas realizaciones, $L^{2'}$ se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000458] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, Q' es una fracción bivalente seleccionada de -O-, $-CR_2-$, $-CF_2-$, -CFR-, -C(O)-, $-OCR_2-$, y -C(S)-.

[000459] En algunas realizaciones, Q' es -O-. En algunas realizaciones, Q' es $-CR_2-$. En algunas realizaciones, Q' es $-OCR_2-$. En algunas realizaciones, Q' es $-CF_2-$. En algunas realizaciones, Q' es -CFR-. En algunas realizaciones, Q' es -C(O)-. En algunas realizaciones, Q' es -C(S)-.

[000460] En algunas realizaciones, Q' se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000461] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, X' es un $-(CH_2)_x-$ opcionalmente sustituido, en el que 1-2 metilenos de X' se reemplaza opcionalmente con un grupo bivalente seleccionado de -NR-, -N(COR)-, $-N(CO_2R)-$, $-N(SO_2R)-$, $-N(CONR_2)-$, y $-N(SO_2NR_2)-$.

[000462] En algunas realizaciones, X' es un $-(CH_2)_x-$ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, X' es un $-(CH_2)_x-$ opcionalmente sustituido, en el que 1-2 metilenos de X' se reemplaza con un grupo bivalente seleccionado de -NR-, -N(COR)-, $-N(CO_2R)-$, $-N(SO_2R)-$, $-N(CONR_2)-$, y $-N(SO_2NR_2)-$. En algunas realizaciones, X' es  . En algunas realizaciones, X' es  .

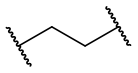
[000463] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, x es 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

[000464] En algunas realizaciones, x es 0, En algunas realizaciones, x es 1. En algunas realizaciones, x es 2. En algunas realizaciones, x es 3. En algunas realizaciones, x es 4. En

algunas realizaciones, x es 5.

[000465] En algunas realizaciones, x se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000466] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, Y' es un-$(CH_2)_y$- opcionalmente sustituido.

[000467] En algunas realizaciones, Y' es un-$(CH_2)_y$- opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Y' es -CH_2-. En algunas realizaciones, Y' es  .

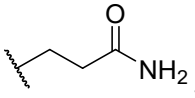
[000468] En algunas realizaciones, Y' se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000469] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, y es 0, 1, 2, o 3.

[000470] En algunas realizaciones, y es 0, En algunas realizaciones, y es 1. En algunas realizaciones, y es 2. En algunas realizaciones, y es 3.

[000471] En algunas realizaciones, y se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000472] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, $R^{3'}$ es hidrógeno o R^A.

[000473] En algunas realizaciones, $R^{3'}$ es hidrógeno. En algunas realizaciones, $R^{3'}$ es R^A. En algunas realizaciones, $R^{3'}$ es 
.

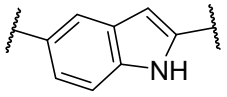
[000474] En algunas realizaciones, $R^{3'}$ se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000475] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, R^{a1} y R^{a2} son cada uno independientemente hidrógeno, R^A, -CH_2CO_2R, o -CH_2OCO_2R.

[000476] En algunas realizaciones, R^{a1} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{a1} es R^A. En algunas realizaciones, R^{a1} es -CH_2CO_2R. En algunas realizaciones, R^{a1} es -CH_2OCO_2R. En algunas realizaciones, R^{a2} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{a2} es R^A. En algunas realizaciones, R^{a2} es -CH_2CO_2R. En algunas realizaciones, R^{a2} es -CH_2OCO_2R.

[000477] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, Anillo M' es un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de fenilenilo, naftilenilo, un

heteroarilenilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5-11 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

[000478] En algunas realizaciones, el Anillo M' es un fenilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el Anillo M' es un naftilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el Anillo M' es un heteroarilenilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas realizaciones, el Anillo M' es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5-11 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el Anillo M' es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5-11 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas realizaciones, el Anillo M' es 

.

[000479] En algunas realizaciones, el Anillo M' se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000480] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, Anillo D' se selecciona de fenilo, un anillo monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente, o espirocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un heteroarilo de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[000481] En algunas realizaciones, el Anillo D' es fenilo. En algunas realizaciones, el Anillo D' es anillo monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente, o espirocíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo D' es heteroarilo de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[000482] En algunas realizaciones, el Anillo D' se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000483] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, Anillo W' es

un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5-9 miembros.

[000484] En algunas realizaciones, el Anillo W' es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5-9 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo W' es un heterociclilo saturado de 8 miembros.

[000485] En algunas realizaciones, el Anillo W' se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000486] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, Anillo U' es un anillo seleccionado de fenilo, un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[000487] En algunas realizaciones, el Anillo U' es fenilo. En algunas realizaciones, el Anillo U' es un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas realizaciones, el Anillo U' es un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[000488] En algunas realizaciones, el Anillo U' se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000489] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, R^{u}' es hidrógeno, R^{A}, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)NR_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$, o $-NRS(O)_2R$.

[000490] En algunas realizaciones, R^{u}' es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{u}' es R^{A}. En algunas realizaciones, R^{u}' es halógeno. En algunas realizaciones, R^{u}' es -CN. En algunas realizaciones, R^{u}' es $-NO_2$. En algunas realizaciones, R^{u}' es -OR. En algunas realizaciones, R^{u}' es -SR. En algunas realizaciones, R^{u}' es $-NR_2$. En algunas realizaciones, R^{u}' es $-SiR_3$. En algunas realizaciones, R^{u}' es $-S(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^{u}' es $-S(O)_2NR_2$. En algunas realizaciones, R^{u}' es -S(O)R. En algunas realizaciones, R^{u}' es -C(O)R. En algunas realizaciones,

$R^{u'}$ es -C(O)OR. En algunas realizaciones, $R^{u'}$ es -$C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, $R^{u'}$ es -C(O)NROR. En algunas realizaciones, $R^{u'}$ es -$CR_2NRC(O)R$. En algunas realizaciones, $R^{u'}$ es -$CR_2NRC(O)NR_2$. En algunas realizaciones, $R^{u'}$ es -OC(O)R. En algunas realizaciones, $R^{u'}$ es -$OC(O)NR_2$. En algunas realizaciones, $R^{u'}$ es -$OP(O)R_2$. En algunas realizaciones, $R^{u'}$ es -$OP(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, $R^{u'}$ es -$OP(O)(OR)NR_2$. En algunas realizaciones, $R^{u'}$ es -$OP(O)(NR_2)_2$. En algunas realizaciones, $R^{u'}$ es -NRC(O)OR. En algunas realizaciones, $R^{u'}$ es -NRC(O)R. En algunas realizaciones, $R^{u'}$ es -$NRC(O)NR_2$. En algunas realizaciones, $R^{u'}$ es -$NRS(O)_2R$. En algunas realizaciones, $R^{u'}$ es -$NP(O)R_2$. En algunas realizaciones, $R^{u'}$ es -$NRP(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, $R^{u'}$ es -$NRP(O)(OR)NR_2$. En algunas realizaciones, $R^{u'}$ es -$NRP(O)(NR_2)_2$. En algunas realizaciones, $R^{u'}$ es -$NRS(O)_2R$. En algunas realizaciones, $R^{u'}$ es -iPr. En algunas realizaciones, $R^{u'}$ es -$S(O)_2$iPr. En algunas realizaciones, $R^{u'}$ es -$S(O)_2CH_3$.

[000491] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, u es 0, 1, 2, 3, o 4.

[000492] En algunas realizaciones, u es 0, En algunas realizaciones, u es 1. En algunas realizaciones, u es 2. En algunas realizaciones, u es 3. En algunas realizaciones, u es 4.

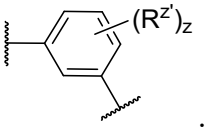
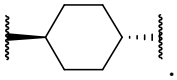
[000493] En algunas realizaciones, u se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000494] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, Anillo V' es un anillo opcionalmente sustituido fusionado seleccionado de un arilo de 6 miembros, un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[000495] En algunas realizaciones, el Anillo V' es un arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el Anillo V' es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas realizaciones, el Anillo V' es un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas realizaciones, el Anillo V' es un arilo de 6 miembros.

[000496] En algunas realizaciones, el Anillo V' se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000497] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, Anillo Z' es un anillo bivalente seleccionado de fenilenilo, un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[000498] En algunas realizaciones, el Anillo Z' es fenilenilo. En algunas realizaciones, el Anillo Z' es un carbocicllenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo Z' es un heterociclilenilo que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo Z' es un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo Z' es  . En algunas realizaciones, el Anillo Z' es  . En algunas realizaciones, el Anillo Z' es  .

[000499] En algunas realizaciones, el Anillo Z' se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000500] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, $R^{z'}$ es hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)NR_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$, o $-NRS(O)_2R$.

[000501] En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es hidrógeno. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es R^A. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es halógeno. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es -CN. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es $-NO_2$. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es -OR. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es -SR. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es $-NR_2$. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es $-SiR_3$. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es $-S(O)_2R$. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es $-S(O)_2NR_2$. En algunas

realizaciones, $R^{z'}$ es -S(O)R, -C(O)R. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es -C(O)OR. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es $-C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es -C(O)NROR. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es $-CR_2NRC(O)R$. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es $-CR_2NRC(O)NR_2$. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es -OC(O)R. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es $-OC(O)NR_2$. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es $-OP(O)R_2$. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es $-OP(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es $-OP(O)(OR)NR_2$. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es $-OP(O)(NR_2)_2$. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es -NRC(O)OR. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es -NRC(O)R. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es $-NRC(O)NR_2$. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es $-NRS(O)_2R$. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es $-NP(O)R_2$. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es $-NRP(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es $-NRP(O)(OR)NR_2$. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es $-NRP(O)(NR_2)_2$. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es $-NRS(O)_2R$. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es $-CH_3$. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es -Cl. En algunas realizaciones, $R^{z'}$ es -F.

[000502] En algunas realizaciones, $R^{z'}$ se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000503] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, z es 0, 1, 2, 3 o 4.

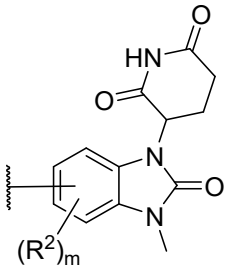
[000504] En algunas realizaciones, z es 0, En algunas realizaciones, z es 1. En algunas realizaciones, z es 2. En algunas realizaciones, z es 3. En algunas realizaciones, z es 4.

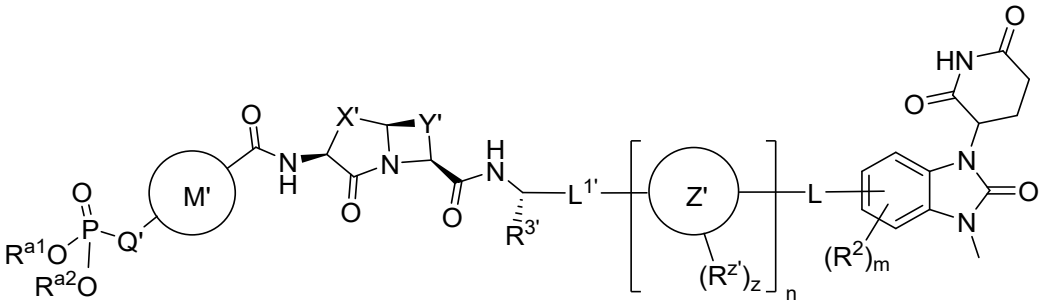
[000505] En algunas realizaciones, z se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[000506] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, n es 0 o 1.

[000507] En algunas realizaciones, n es 0, En algunas realizaciones, n es 1.

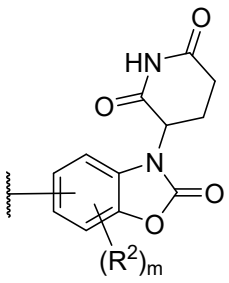
[000508] En algunas realizaciones, n se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1**, a continuación.

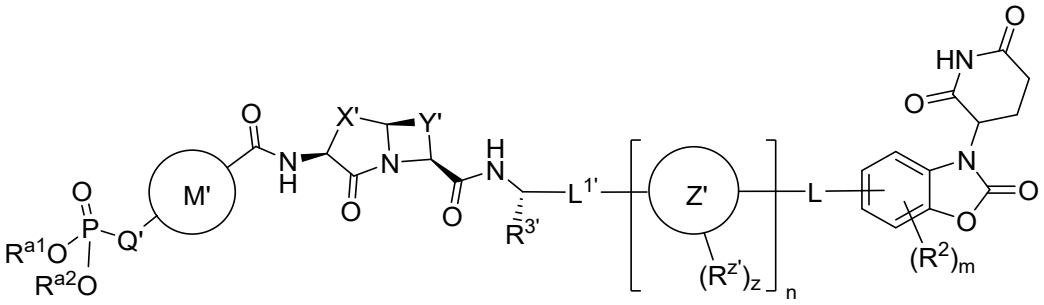
[000509] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r**'', en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r**''**-13**:



II-r''-13

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^2, m, L, $L^{1'}$, Anillo M', Anillo Z', $R^{3'}$, Q', X', Y', R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

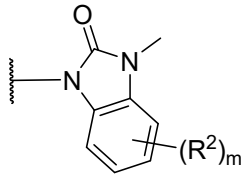
[000510] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r''**, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r''-14**:

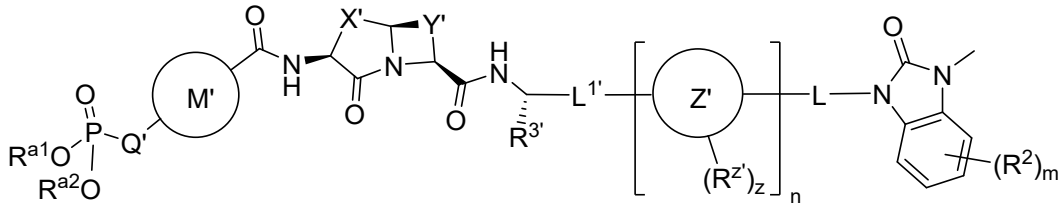


II-r''-14

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^2, m, L, $L^{1'}$, Anillo M', Anillo Z', $R^{3'}$, Q', X', Y', R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

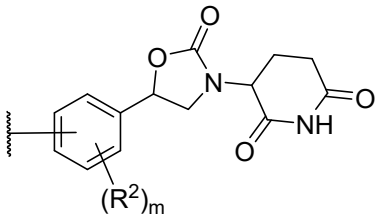
[000511] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la

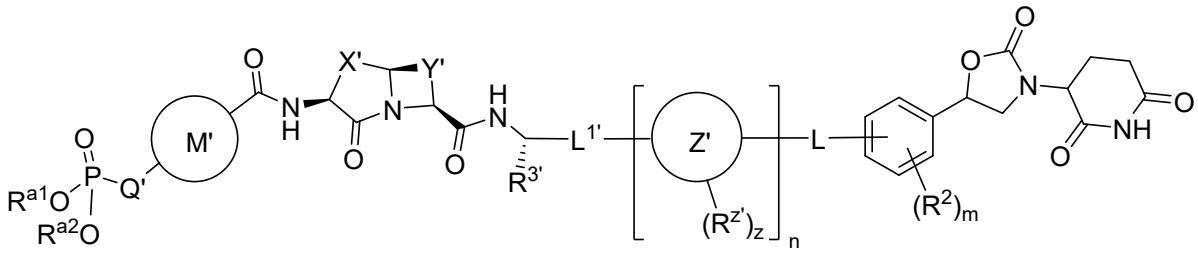
fórmula **II-r**’’, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r**’’**-15**:



II-r’’**-15**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^2, m, L, $L^{1'}$, Anillo M’, Anillo Z’, $R^{3'}$, Q’, X’, Y’, R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

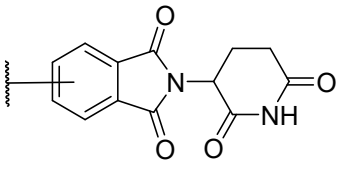
[000512] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r**’’, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r**’’**-16**:

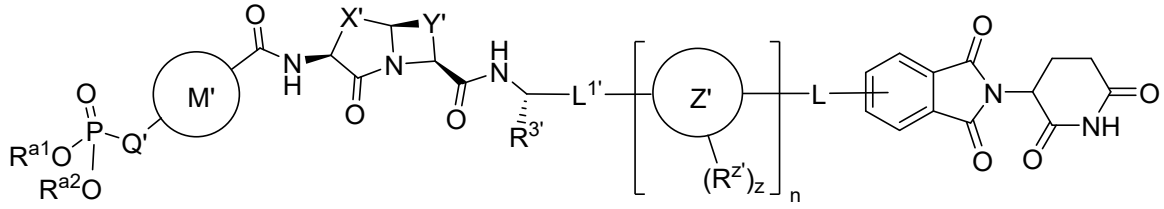


II-r’’**-16**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^2, m, L, $L^{1'}$, Anillo M’, Anillo Z’, $R^{3'}$, Q’, X’, Y’, R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

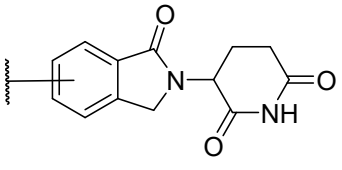
[000513] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la

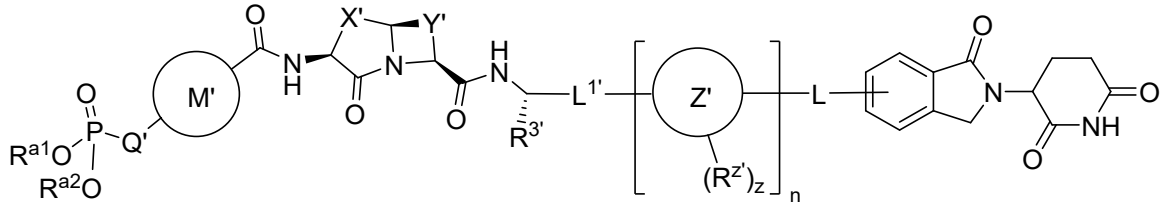
fórmula **II-r**’’, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r**’’**-17**:



II-r’’**-17**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, L[1]’, Anillo M’, Anillo Z’, R[3]’, Q’, X’, Y’, R[a1], R[a2], R[z]’, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

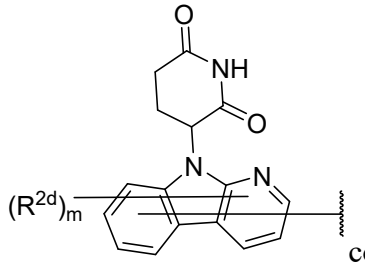
[000514] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r**’’, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r**’’**-18**:

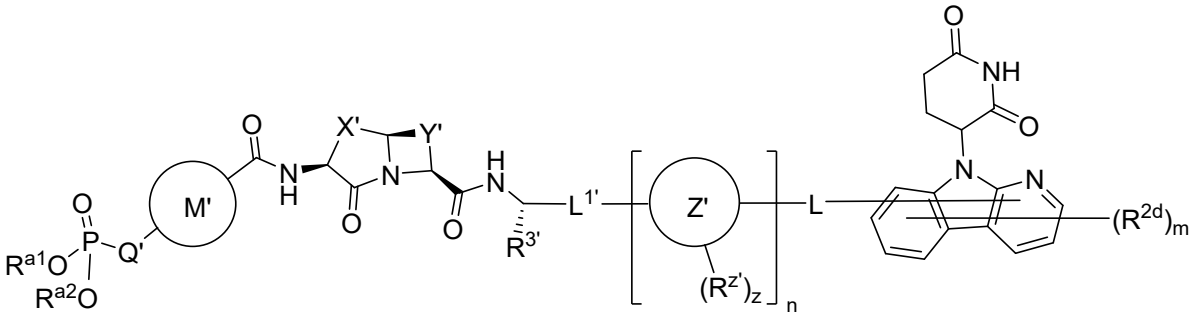


II-r’’**-18**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, L[1]’, Anillo M’, Anillo Z’, R[3]’, Q’, X’, Y’, R[a1], R[a2], R[z]’, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

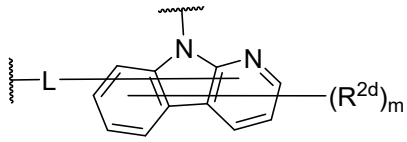
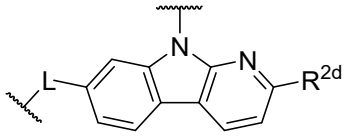
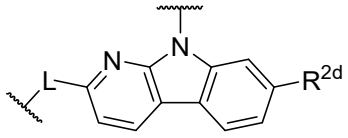
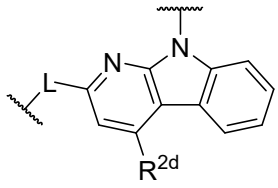
[000515] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la

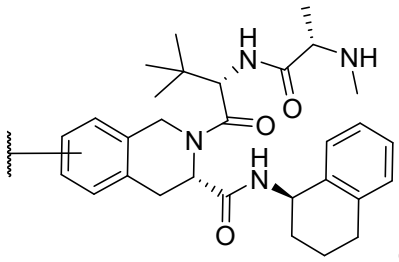
fórmula **II-r**’’, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r**’’**-19**:

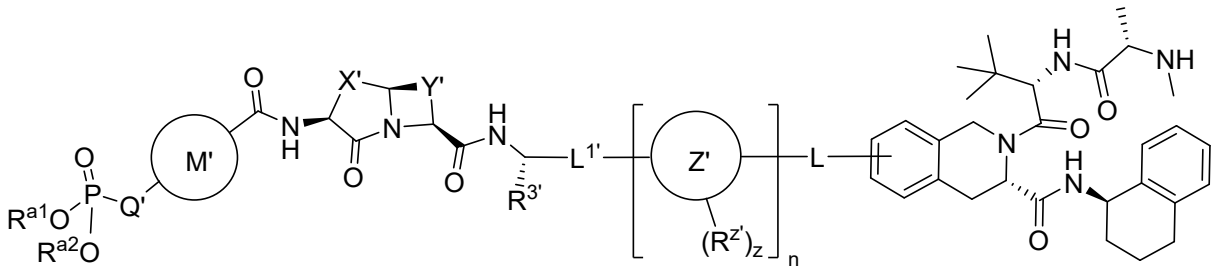


II-r’’**-19**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^{2d}, m, L, L^{1}’, Anillo M’, Anillo Z’, R^{3}’, Q’, X’, Y’, R^{a1}, R^{a2}, R^{z}’, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

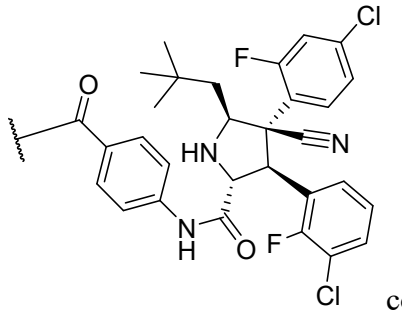
[000516] En algunas realizaciones en el presente documento, las estructuras representadas como  pueden incluir, por ejemplo las estructuras  ,  ,  , etc.

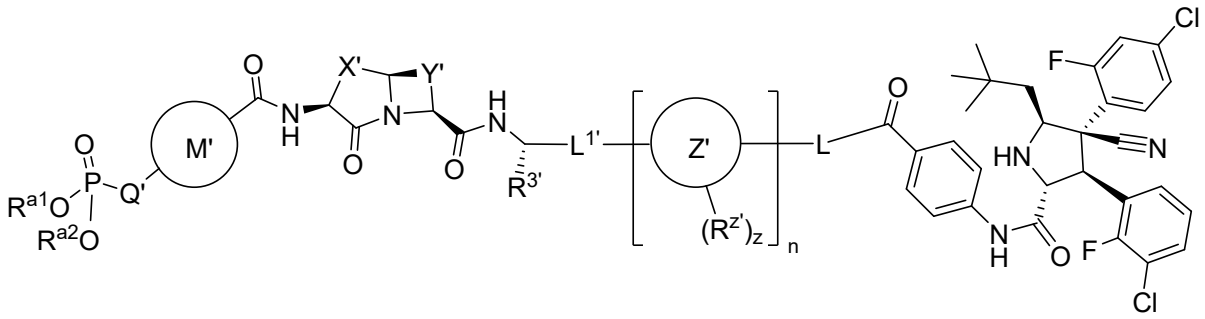
[000517] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r**’’, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r**’’**-20**:



II-r''-20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, $L^{1'}$, Anillo M', Anillo Z', $R^{3'}$, Q', X', Y', R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

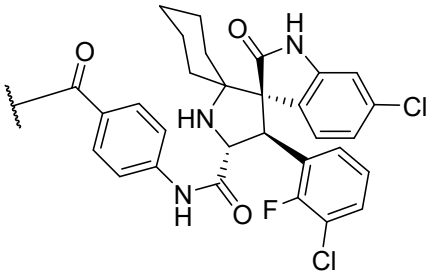
[000518] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r''**, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r''-21**:



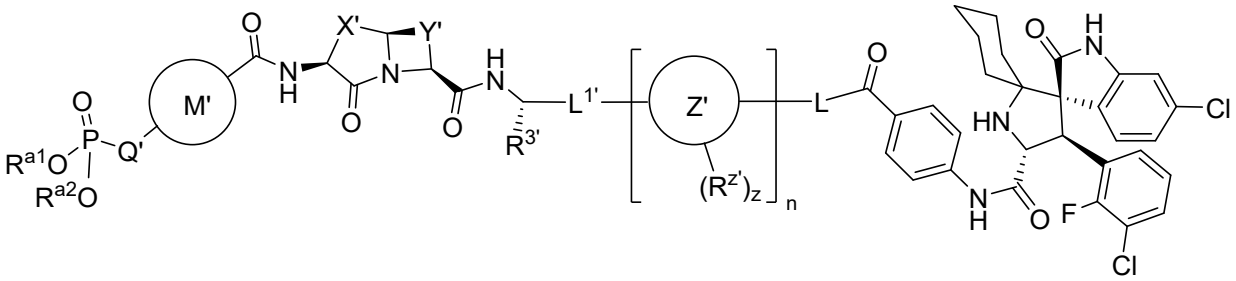
II-r''-21

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, $L^{1'}$, Anillo M', Anillo Z', $R^{3'}$, Q', X', Y', R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[000519] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la



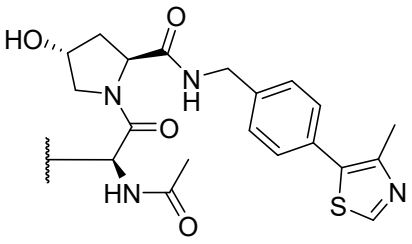
fórmula **II-r**’’, en el que DIM es como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r**’’**-22**:

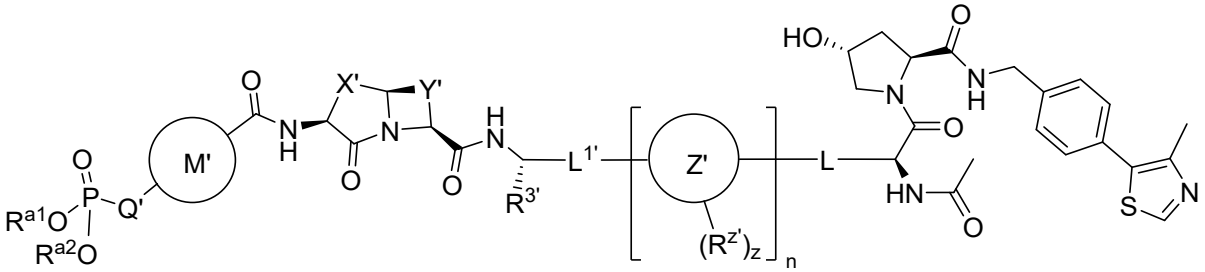


II-r’’**-22**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, L[1]’, Anillo M’, Anillo Z’, R[3]’, Q’, X’, Y’, R[a1], R[a2], R[z]’, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

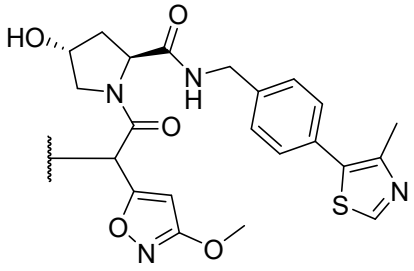
[000520] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r**’’, en el que DIM es como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r**’’**-23**:

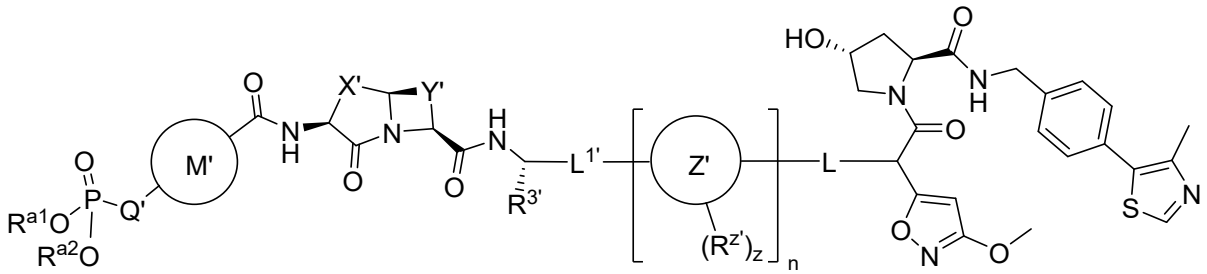




II-r’’**-23**

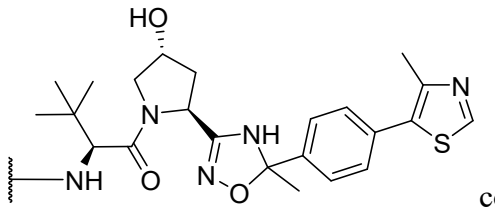
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, L[1]’, Anillo M’, Anillo Z’, R[3]’, Q’, X’, Y’, R[a1], R[a2], R[z]’, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

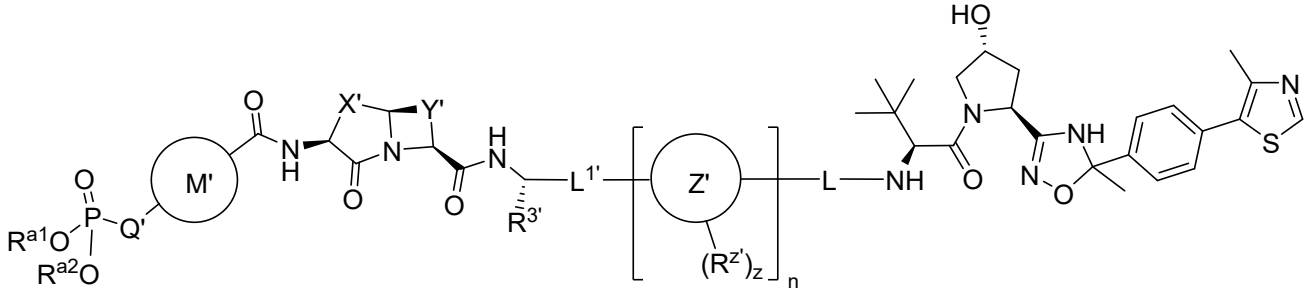
[000521] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r**'', en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r**''**-24**:



II-r''**-24**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, L^{1}', Anillo M', Anillo Z', R^{3}', Q', X', Y', R^{a1}, R^{a2}, R^{z}', z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

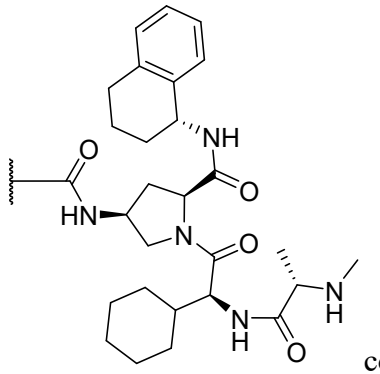
[000522] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r**'', en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r**''**-25**:

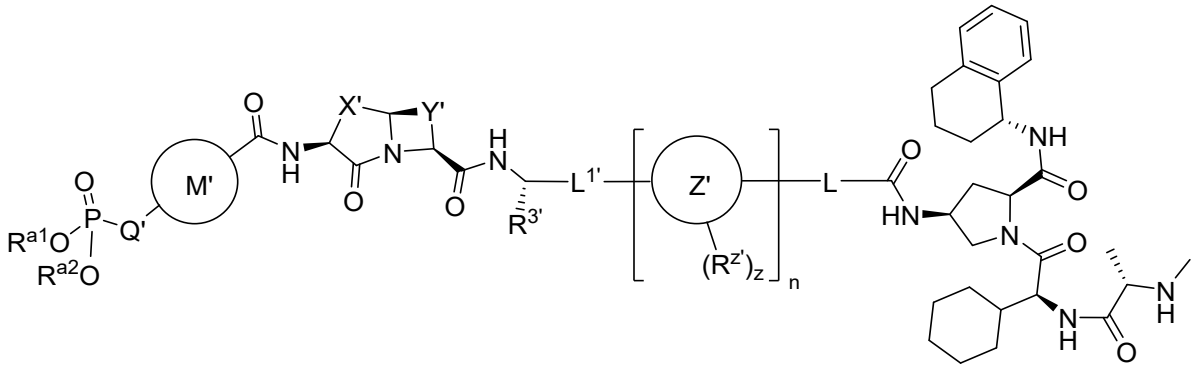


II-r''**-25**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, L^{1}', Anillo M', Anillo Z', R^{3}', Q', X', Y', R^{a1}, R^{a2}, R^{z}', z, y n es como se definió anteriormente y se describe en

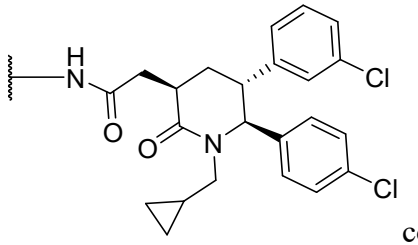
las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

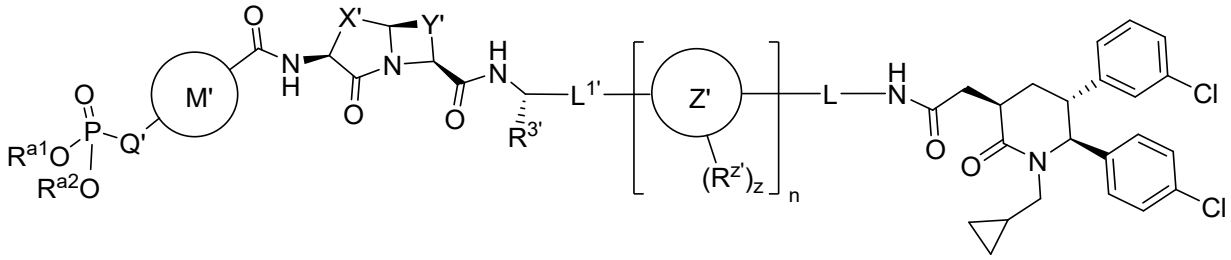
[000523] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r**'', en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r**''**-26**:



II-r''**-26**

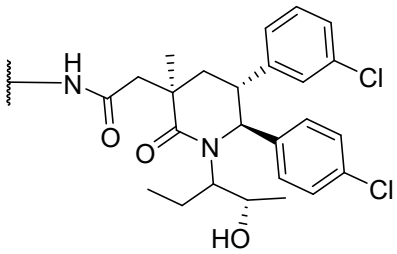
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, L^{1}', Anillo M', Anillo Z', R^{3}', Q', X', Y', R^{a1}, R^{a2}, R^{z}', z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

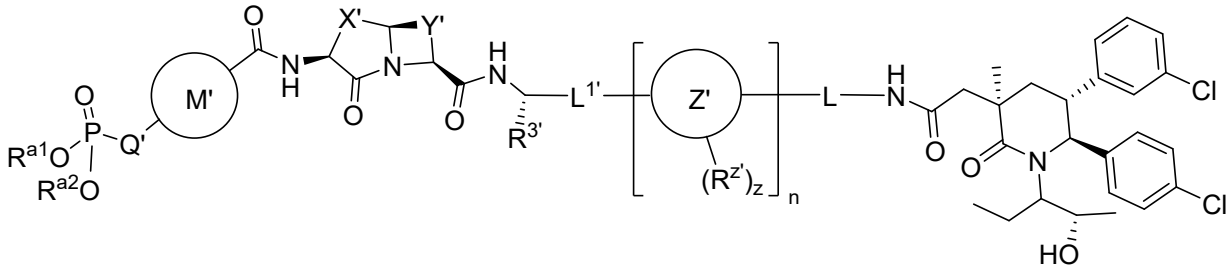
[000524] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r**'', en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r**''**-27**:



II-r''-27

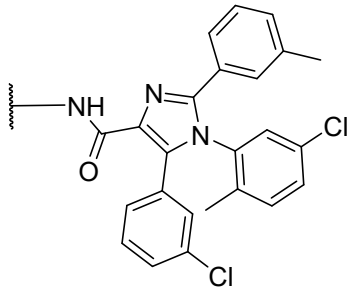
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, $L^{1'}$, Anillo M', Anillo Z', $R^{3'}$, Q', X', Y', R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[000525] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r''**, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r''-28**:

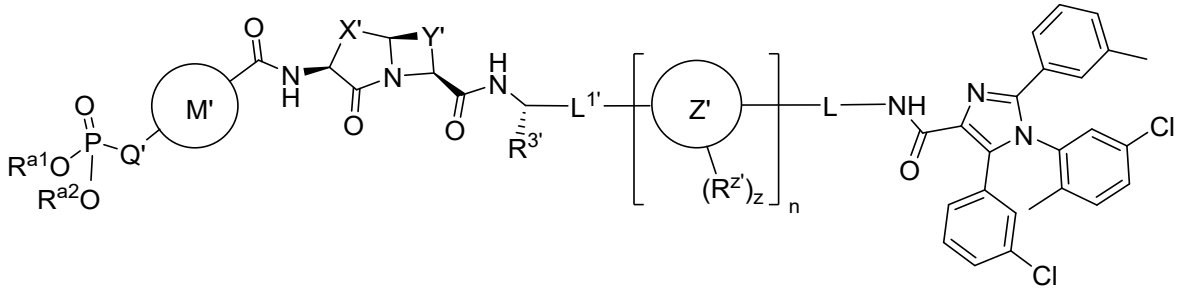


II-r''-28

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, $L^{1'}$, Anillo M', Anillo Z', $R^{3'}$, Q', X', Y', R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

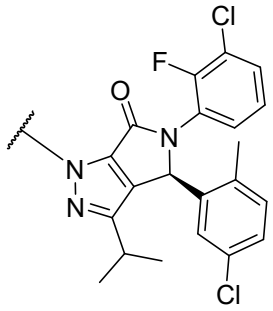
[000526] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r''**, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar

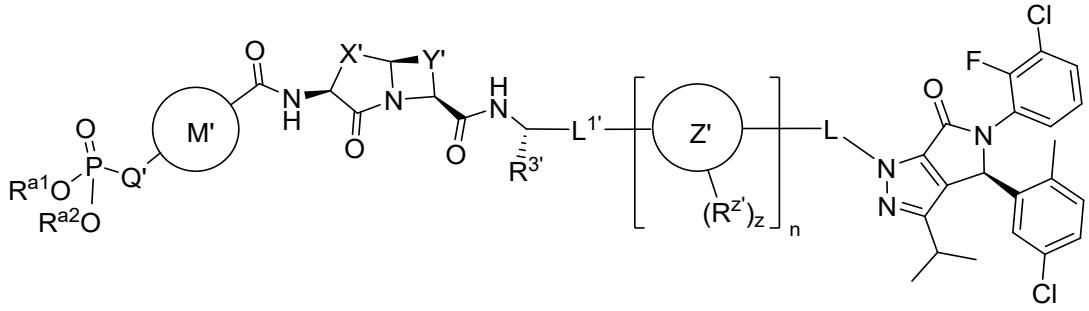
un compuesto de la fórmula **II-r’’-20**:



II-r’’-29

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, L¹’, Anillo M’, Anillo Z’, R³’, Q’, X’, Y’, R^{a1}, R^{a2}, R^{z}’, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

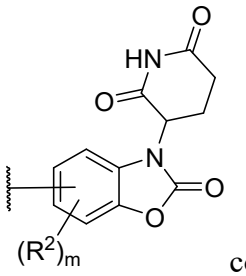
[000527] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r’’**, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r’’-30**:



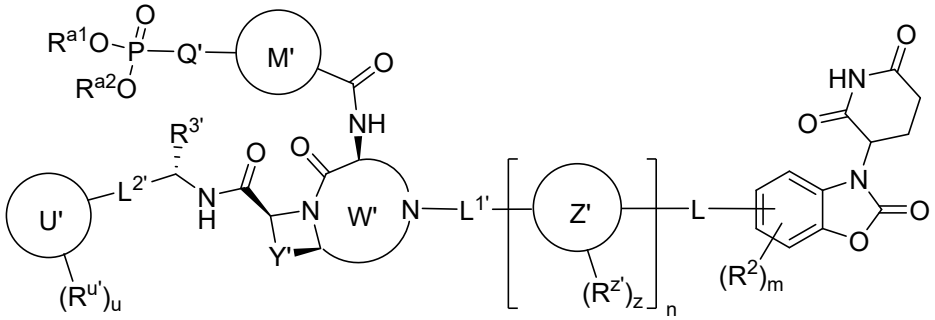
II-r’’-30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, L¹’, Anillo M’, Anillo Z’, R³’, Q’, X’, Y’, R^{a1}, R^{a2}, R^{z}’, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[000528] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la



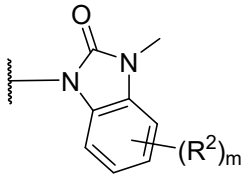
fórmula **II-r**’’**-7**, en el que DIM es como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r**’’**-31**:

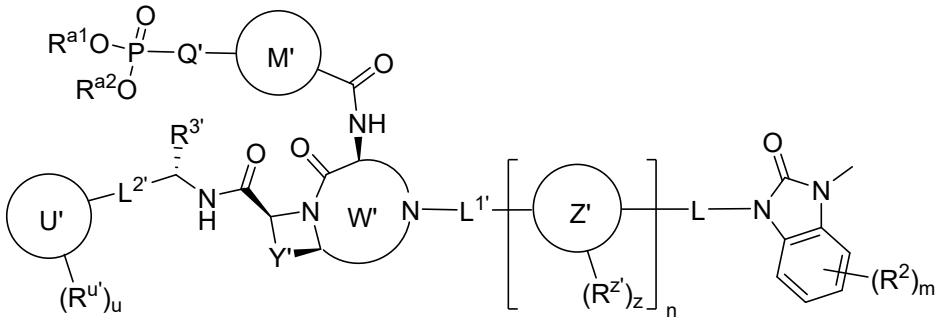


II-r’’**-31**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^2, m, L, $L^{1'}$, $L^{2'}$, Anillo M’, Anillo U’, Anillo W’, Anillo Z’, $R^{3'}$, Y’, Q’, R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

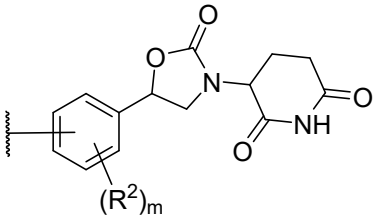
[000529] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r**’’**-7**, en el que DIM es como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r**’’**-32**:

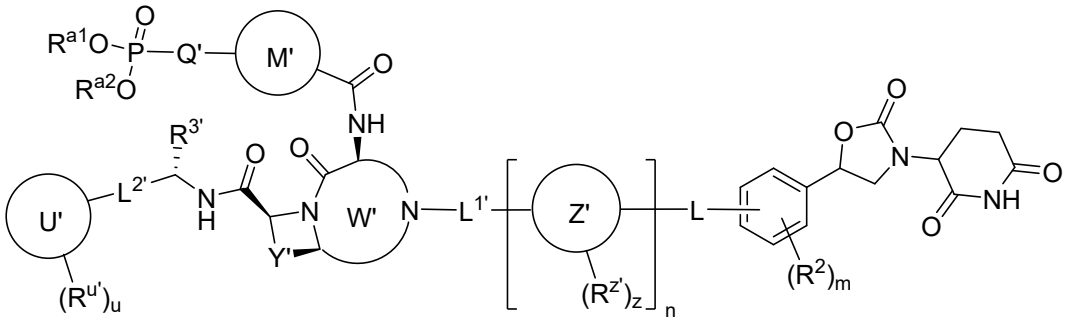




II-r’’**-32**

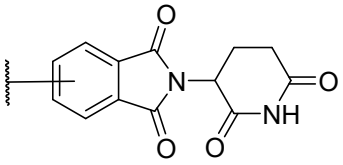
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^2, m, L, $L^{1'}$, $L^{2'}$, Anillo M', Anillo U', Anillo W', Anillo Z', $R^{3'}$, Y', Q', R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

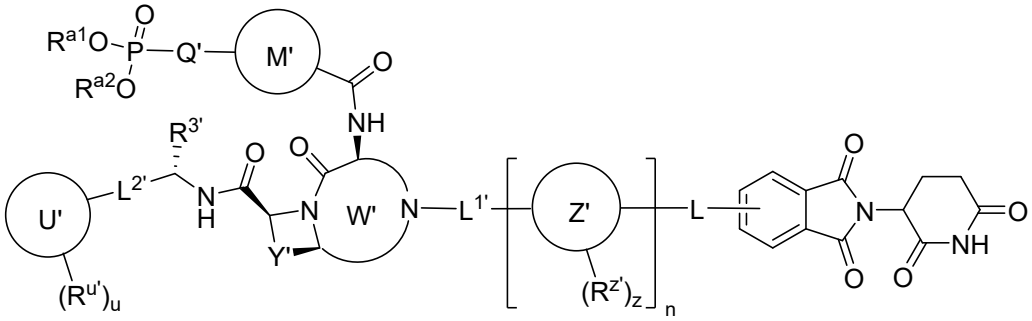
[000530] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r''-7**, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r''-33**:



II-r''-33

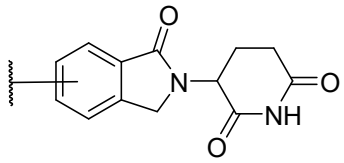
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^2, m, L, $L^{1'}$, $L^{2'}$, Anillo M', Anillo U', Anillo W', Anillo Z', $R^{3'}$, Y', Q', R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

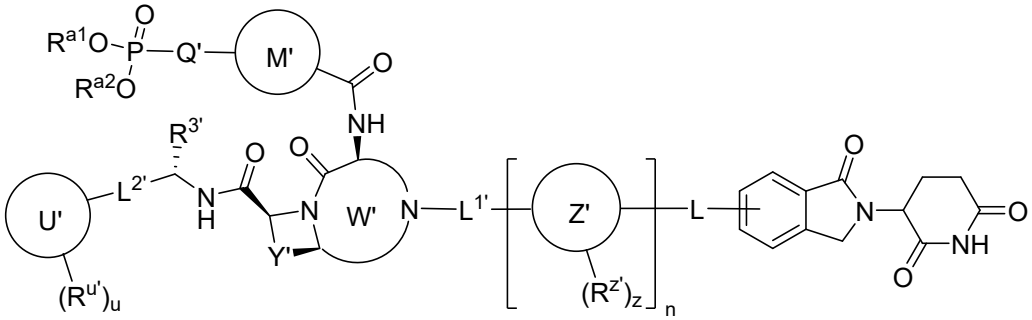
[000531] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r''-7**, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r''-34**:



II-r''-34

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, $L^{1'}$, $L^{2'}$, Anillo M', Anillo U', Anillo W', Anillo Z', $R^{3'}$, Y', Q', R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

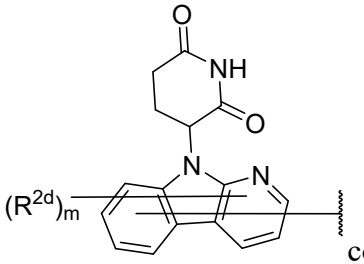
[000532] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r''-7**, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r''-35**:

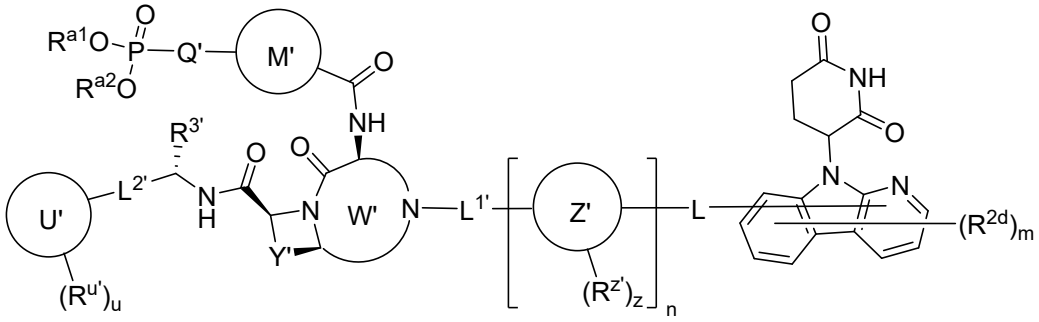


II-r''-35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, $L^{1'}$, $L^{2'}$, Anillo M', Anillo U', Anillo W', Anillo Z', $R^{3'}$, Y', Q', R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

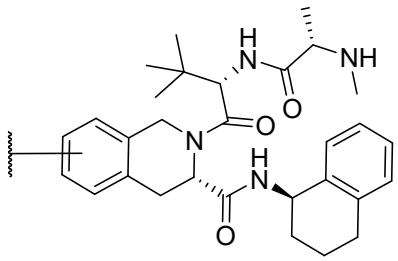
[000533] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la

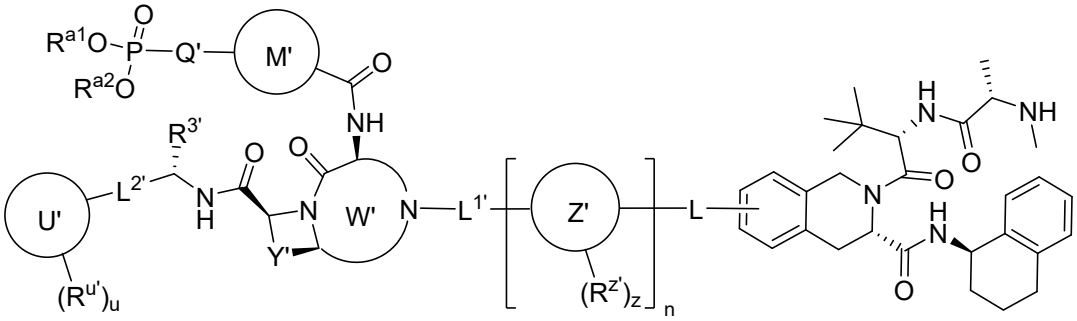
fórmula **II-r’’-7**, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r’’-36**:



II-r’’-36

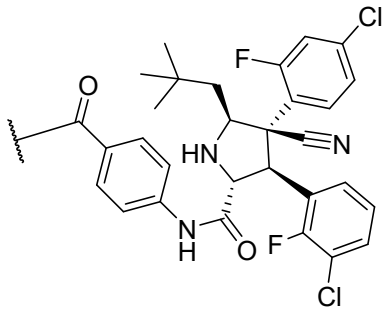
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^{2d}, m, L, $L^{1'}$, $L^{2'}$, Anillo M’, Anillo U’, Anillo W’, Anillo Z’, $R^{3'}$, Y’, Q’, R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

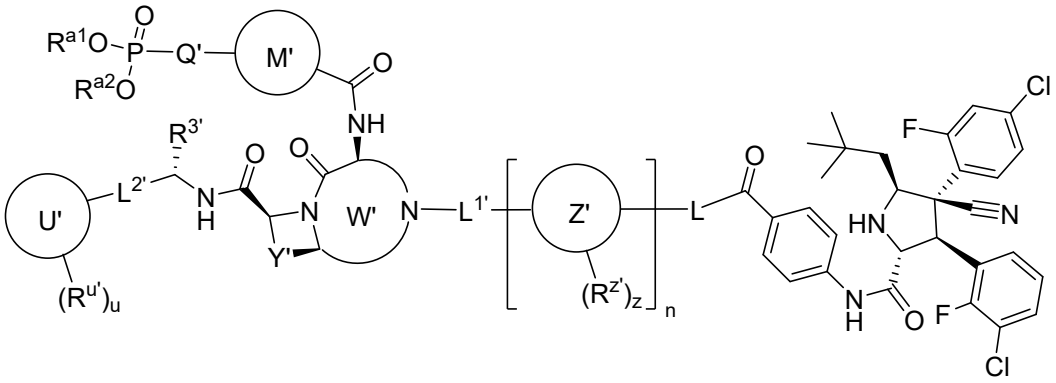
[000534] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r’’-7**, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r’’-37**:



II-r’’-37

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, L^{1}’, L^{2}’, Anillo M’, Anillo U’, Anillo W’, Anillo Z’, R^{3}’, Y’, Q’, R^{a1}, R^{a2}, R^{z}’, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

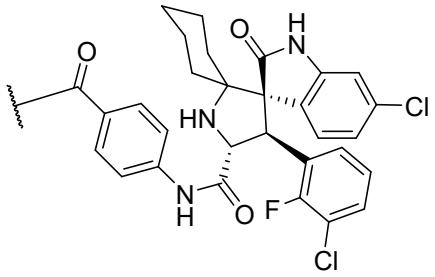
[000535] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r’’-7**, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r’’-38**:



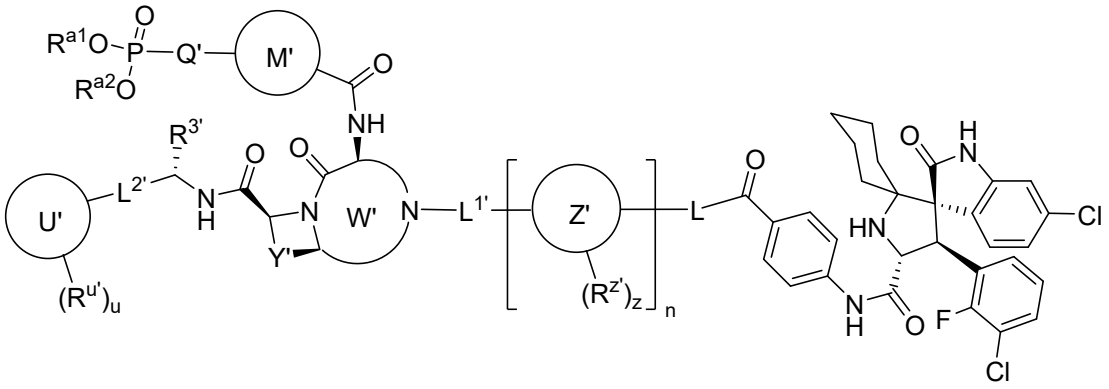
II-r’’-38

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, L^{1}’, L^{2}’, Anillo M’, Anillo U’, Anillo W’, Anillo Z’, R^{3}’, Y’, Q’, R^{a1}, R^{a2}, R^{z}’, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[000536] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la



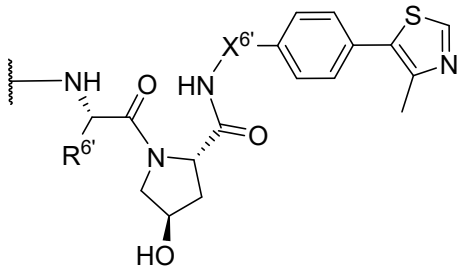
fórmula **II-r**’’**-7**, en el que DIM es como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r**’’**-39**:



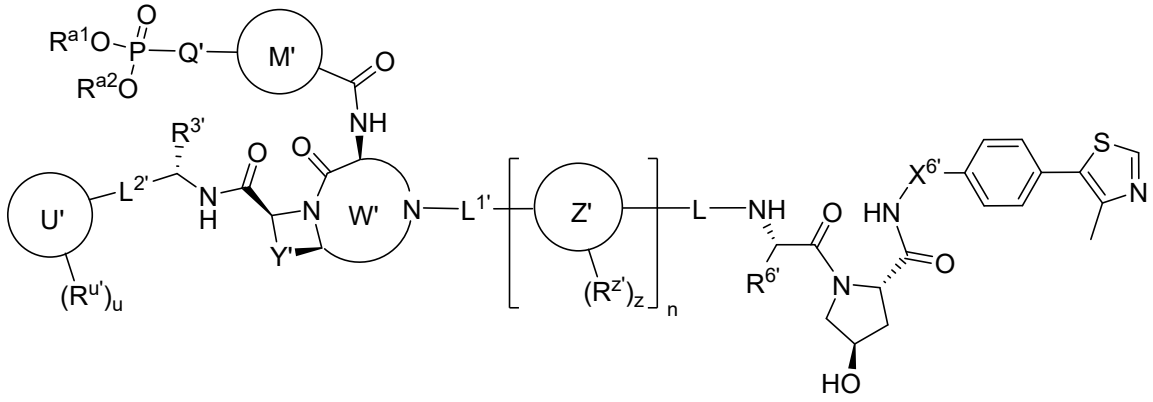
II-r’’**-39**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, $L^{1'}$, $L^{2'}$, Anillo M’, Anillo U’, Anillo W’, Anillo Z’, $R^{3'}$, Y’, Q’, R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[000537] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la

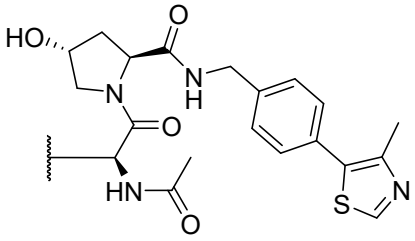


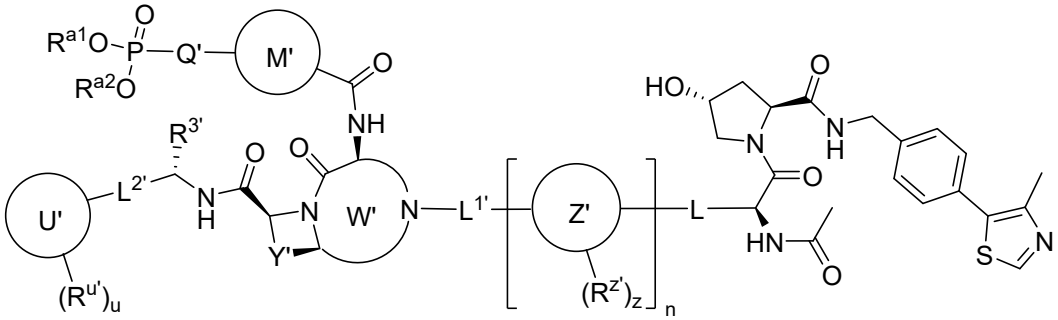
fórmula **II-r**’’**-7**, en el que DIM es como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r**’’**-40**:



II-r''-40

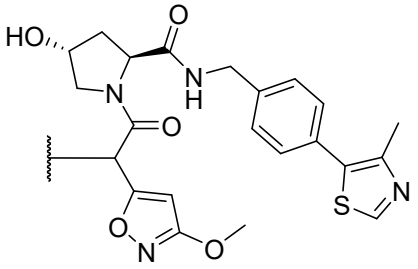
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de $X^{6'}$, $R^{6'}$, L, $L^{1'}$, $L^{2'}$, Anillo M', Anillo U', Anillo W', Anillo Z', $R^{3'}$, Y', Q', R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

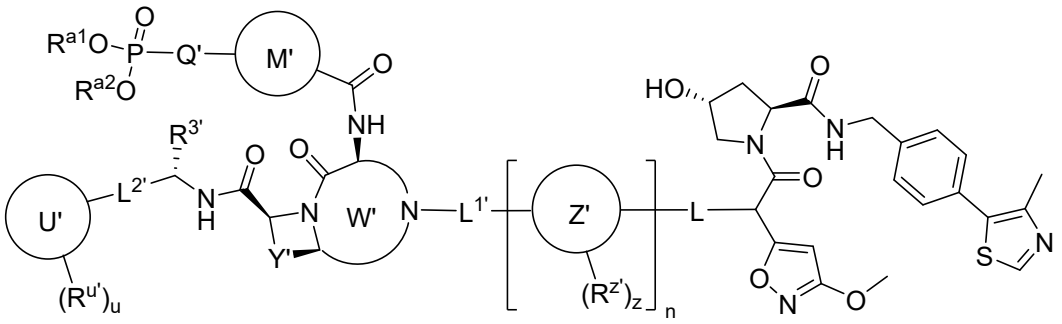
[000538] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r''-7**, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r''-41**:



II-r''-41

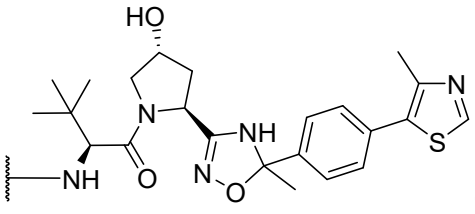
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, $L^{1'}$, $L^{2'}$, Anillo M', Anillo U', Anillo W', Anillo Z', $R^{3'}$, Y', Q', R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

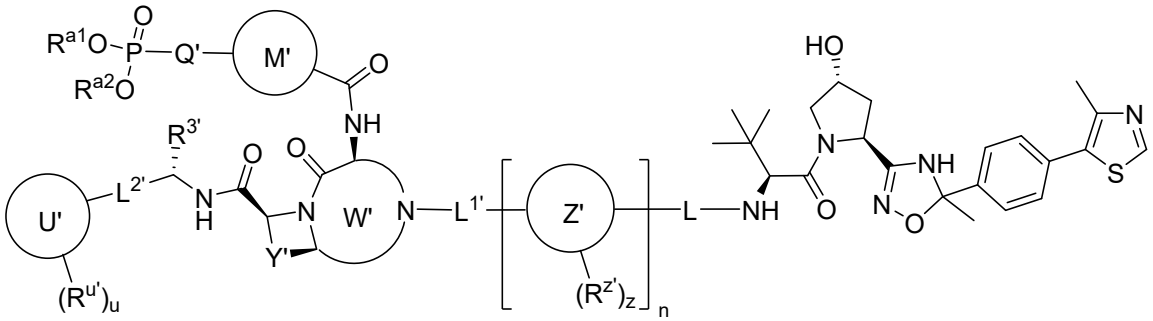
[000539] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r**’’**-7**, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r**’’**-42**:



II-r’’**-42**

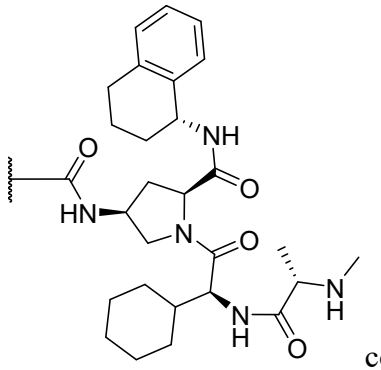
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, L^{1}’, L^{2}’, Anillo M’, Anillo U’, Anillo W’, Anillo Z’, R^{3}’, Y’, Q’, R^{a1}, R^{a2}, R^{z}’, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

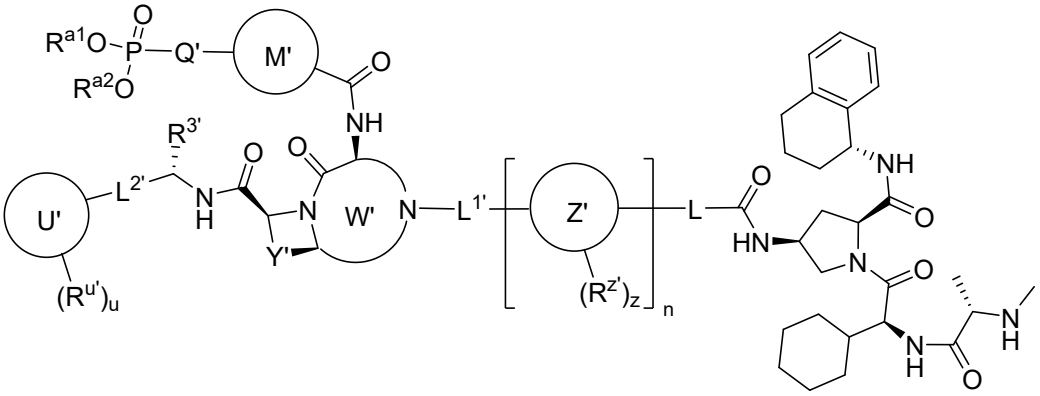
[000540] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r**’’**-7**, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r**’’**-43**:



II-r''-43

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, $L^{1'}$, $L^{2'}$, Anillo M', Anillo U', Anillo W', Anillo Z', $R^{3'}$, Y', Q', R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

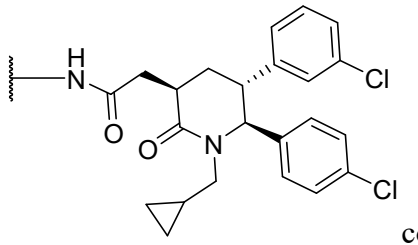
[000541] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r''-7**, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r''-44**:



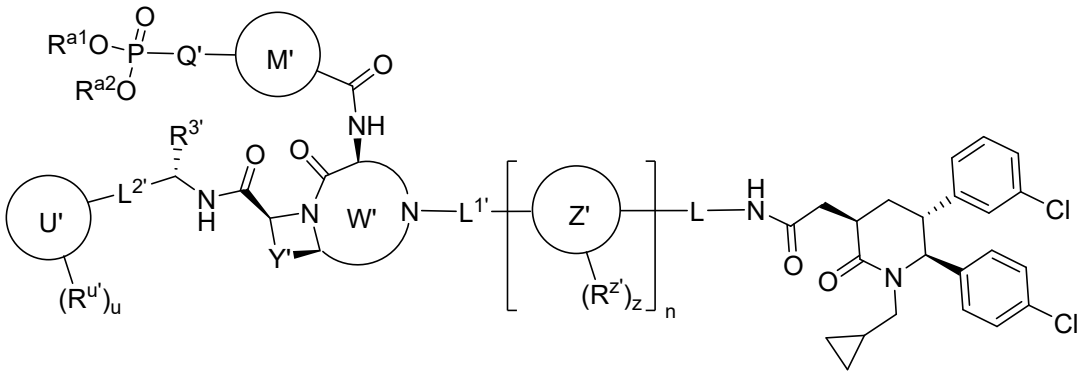
II-r''-44

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, $L^{1'}$, $L^{2'}$, Anillo M', Anillo U', Anillo W', Anillo Z', $R^{3'}$, Y', Q', R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[000542] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la



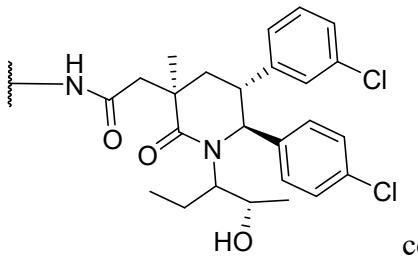
fórmula **II-r**’’**-7**, en el que DIM es como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r**’’**-45**:



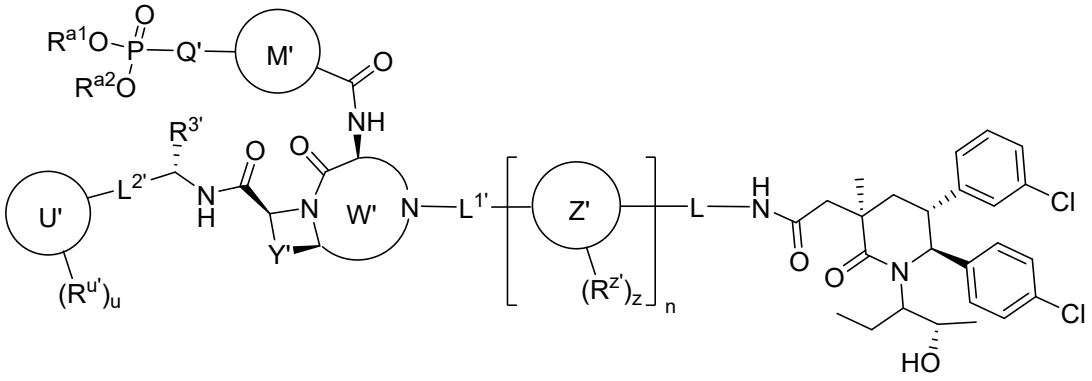
II-r’’**-45**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, L^{1}’, L^{2}’, Anillo M’, Anillo U’, Anillo W’, Anillo Z’, R^{3}’, Y’, Q’, R^{a1}, R^{a2}, R^{z}’, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[000543] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la

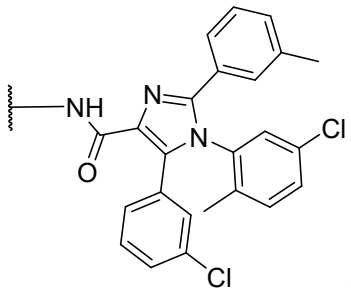


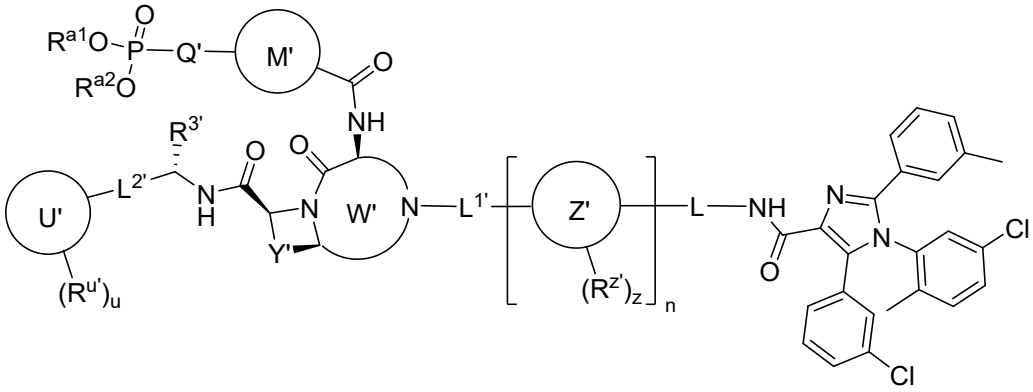
fórmula **II-r**’’**-7**, en el que DIM es como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r**’’**-46**:



II-r''-46

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, $L^{1'}$, $L^{2'}$, Anillo M', Anillo U', Anillo W', Anillo Z', $R^{3'}$, Y', Q', R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

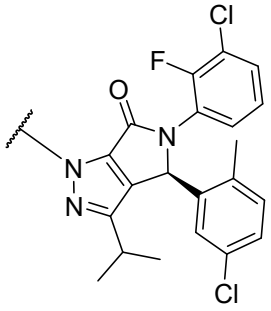
[000544] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r''-7**, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r''-47**:

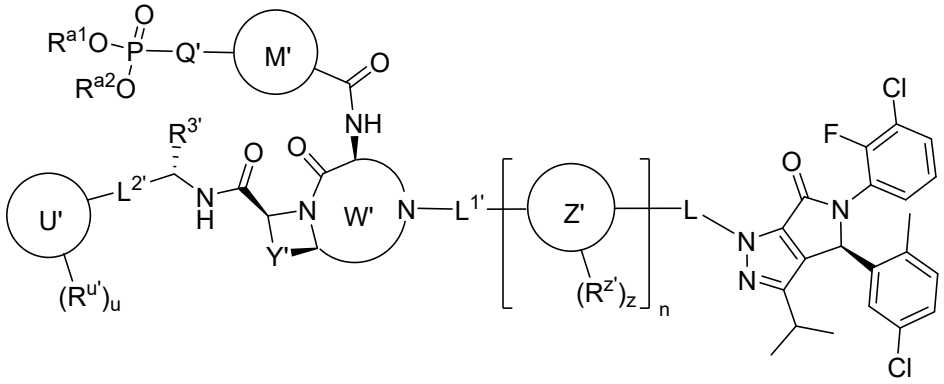


II-r''-47

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, $L^{1'}$, $L^{2'}$, Anillo M', Anillo U', Anillo W', Anillo Z', $R^{3'}$, Y', Q', R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente

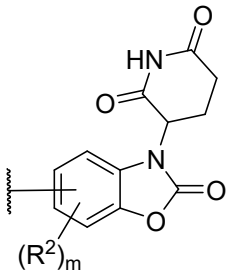
como en combinación.

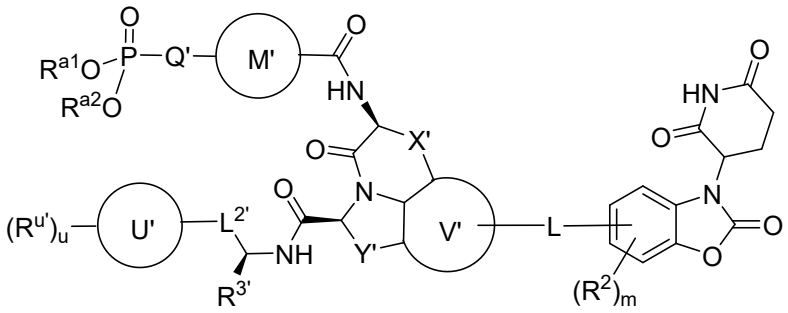
[000545] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-r**''**-7**, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-r**''**-48**:



II-r''**-48**

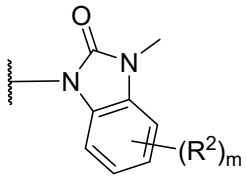
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, $L^{1'}$, $L^{2'}$, Anillo M', Anillo U', Anillo W', Anillo Z', $R^{3'}$, Y', Q', R^{a1}, R^{a2}, $R^{z'}$, z, y n es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

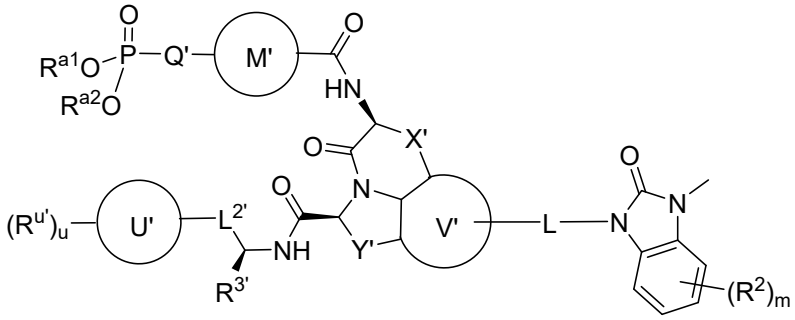
[000546] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-s**'', en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-s**''**-5**:



II-s’’-5

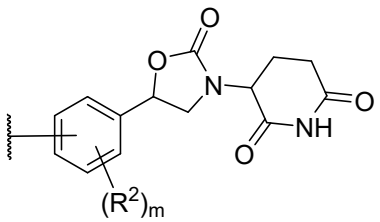
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^2, m, L, Anillo M’, Anillo U’, Anillo V’, $R^{3'}$, Q’, X’, Y’, R^{a1}, y R^{a2} es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[000547] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-s**’’, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-s’’-6**:

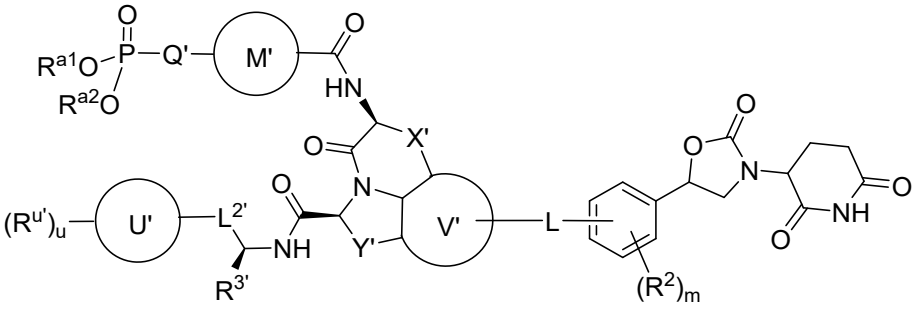


II-s’’-6

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^2, m, L, Anillo M’, Anillo U’, Anillo V’, $R^{3'}$, Q’, X’, Y’, R^{a1}, y R^{a2} es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

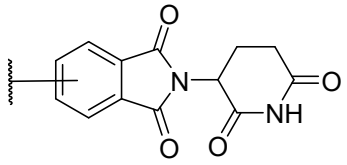
[000548] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-s**’’, en el que DIM es  como se muestra, para

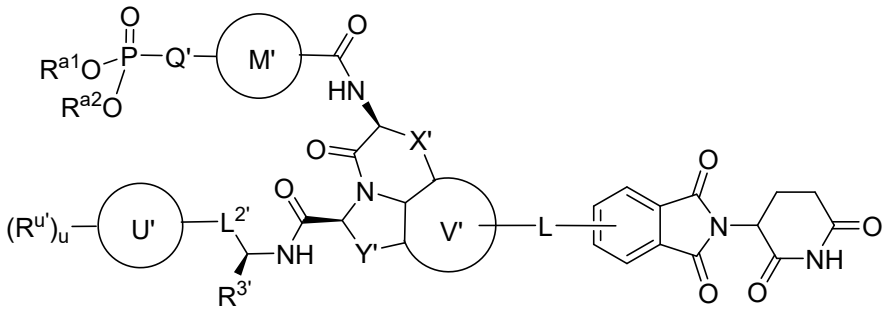
proporcionar un compuesto de la fórmula **II-s**''**-7**:



II-s''**-7**

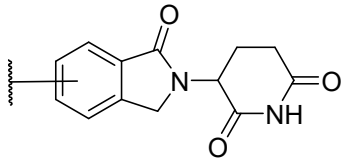
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^2, m, L, Anillo M', Anillo U', Anillo V', $R^{3'}$, Q', X', Y', R^{a1}, y R^{a2} es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[000549] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-s**'', en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-s**''**-8**:

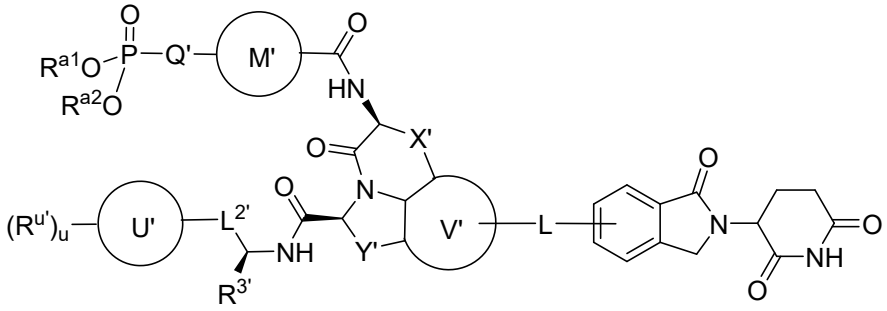


II-s''**-8**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, Anillo M', Anillo U', Anillo V', $R^{3'}$, Q', X', Y', R^{a1}, y R^{a2} es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

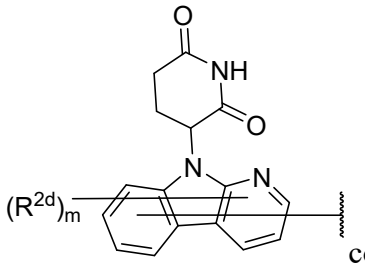
[000550] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-s**'', en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar

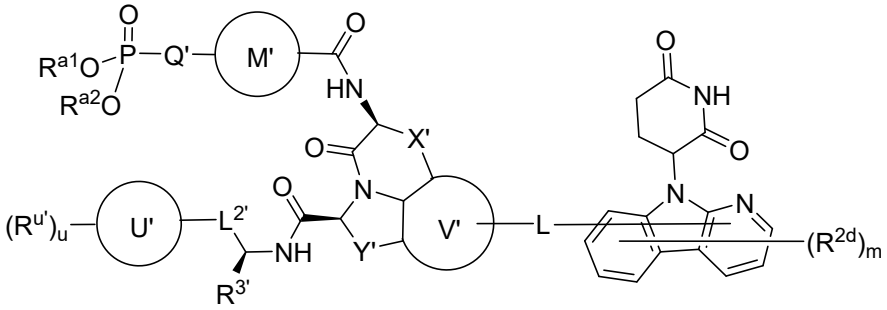
un compuesto de la fórmula **II-s''-9**:



II-s''-9

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, Anillo M', Anillo U', Anillo V', $R^{3'}$, Q', X', Y', R^{a1}, y R^{a2} es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

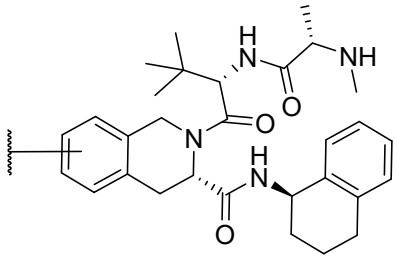
[000551] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-s''**, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-s''-10**:

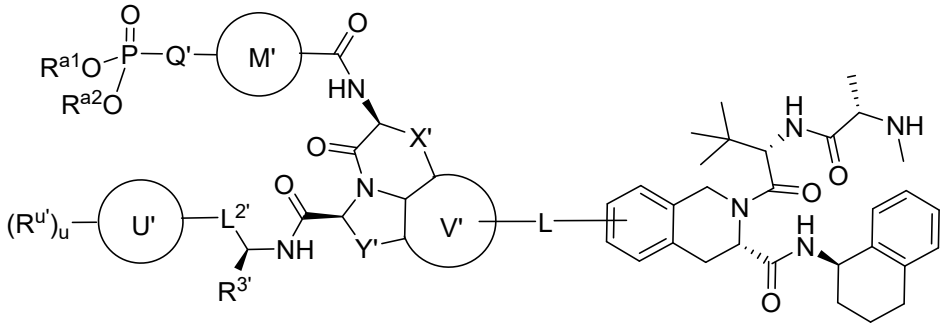


II-s''-10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^2, m, L, Anillo M', Anillo U', Anillo V', $R^{3'}$, Q', X', Y', R^{a1}, y R^{a2} es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

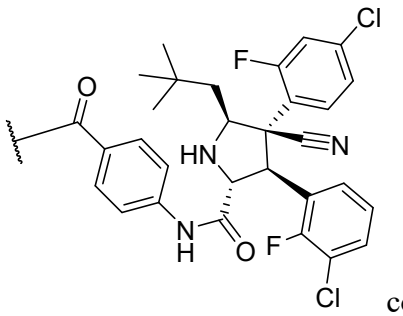
[000552] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la

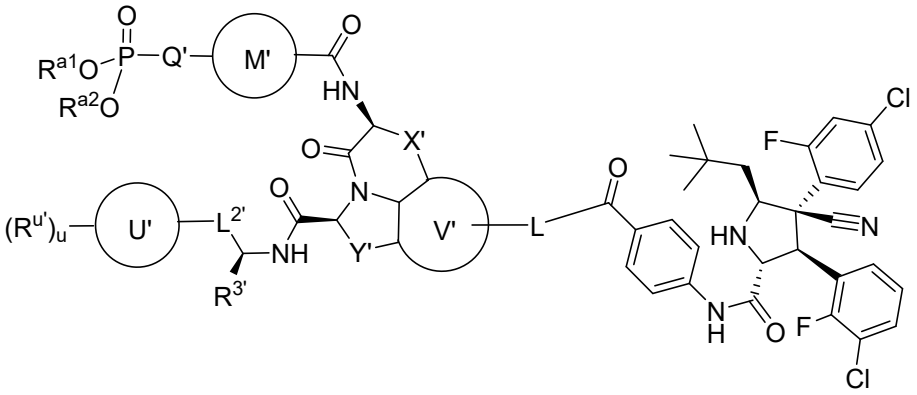
fórmula **II-s**'', en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-s**''**-11**:



II-s''**-11**

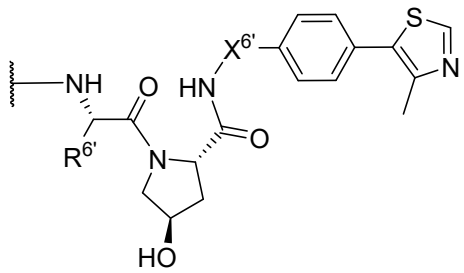
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, Anillo M', Anillo U', Anillo V', $R^{3'}$, Q', X', Y', R^{a1}, y R^{a2} es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

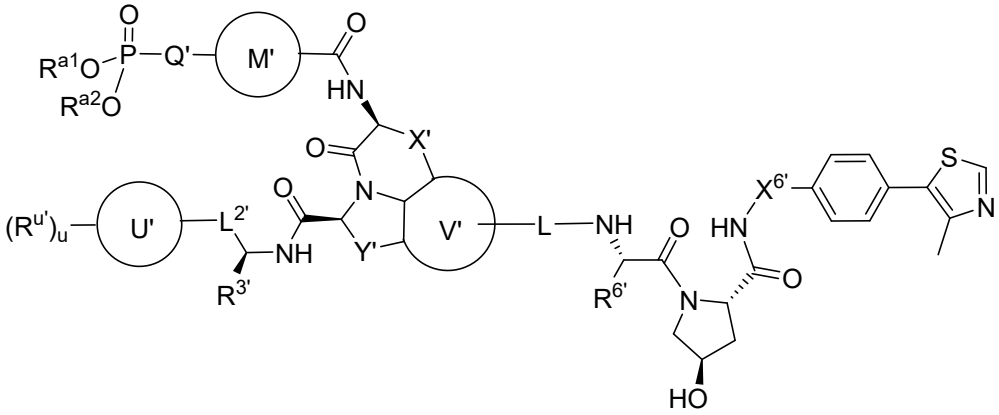
[000553] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-s**'', en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-s**''**-12**:



II-s’’-12

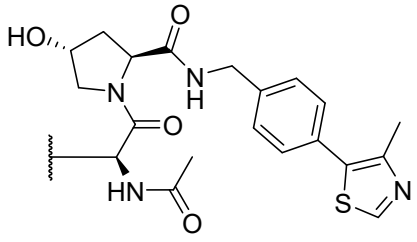
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, Anillo M’, Anillo U’, Anillo V’, $R^{3'}$, Q’, X’, Y’, R^{a1}, y R^{a2} es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

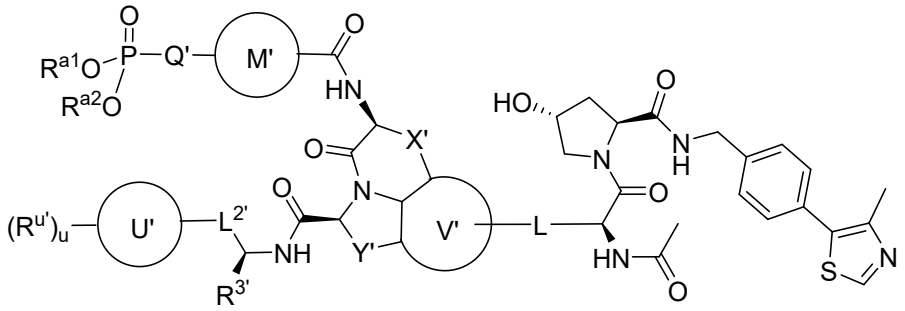
[000554] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-s’’**, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-s’’-13**:



II-s’’-13

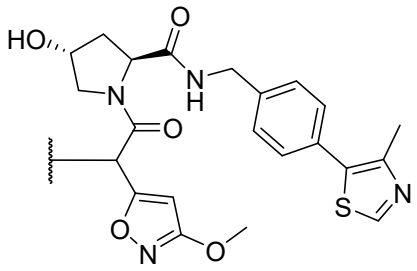
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de $X^{6'}$, $R^{6'}$, L, Anillo M’, Anillo U’, Anillo V’, $R^{3'}$, Q’, X’, Y’, R^{a1}, y R^{a2} es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

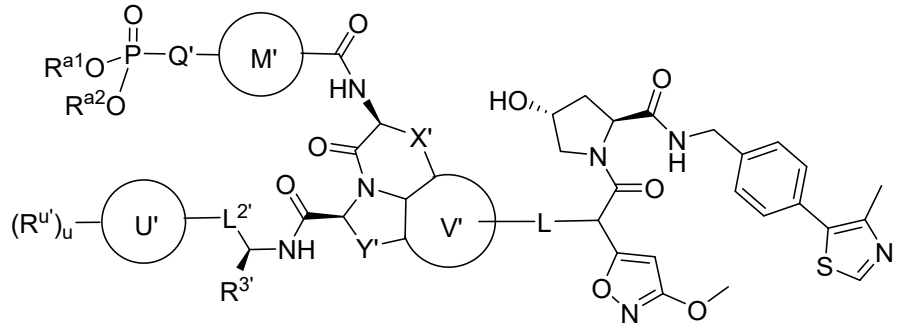
[000555] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-s**'', en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-s**''**-14**:



II-s''**-14**

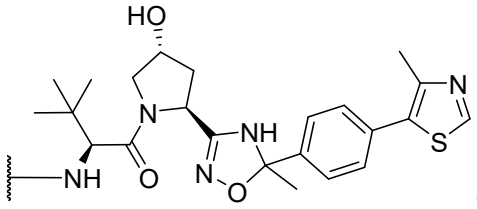
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, Anillo M', Anillo U', Anillo V', $R^{3'}$, Q', X', Y', R^{a1}, y R^{a2} es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

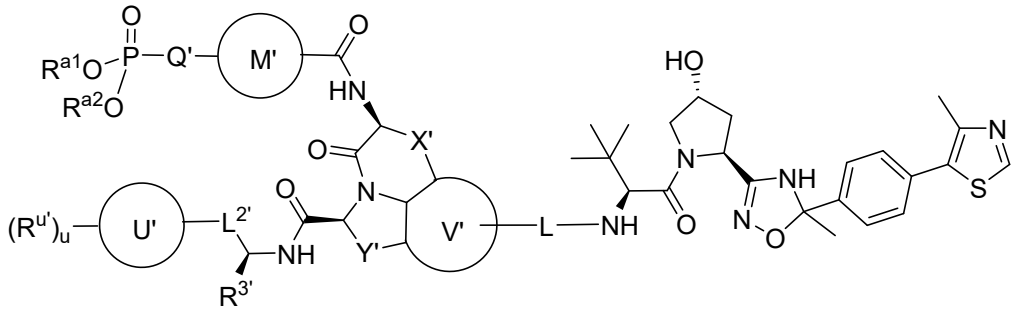
[000556] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-s**'', en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-s**''**-15**:



II-s''**-15**

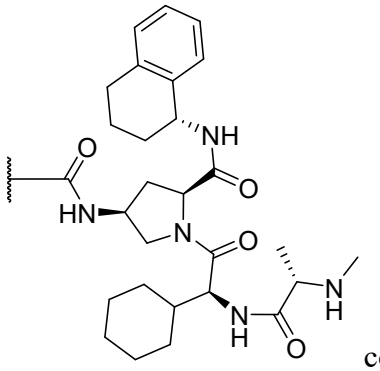
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, Anillo M', Anillo U', Anillo V', $R^{3'}$, Q', X', Y', R^{a1}, y R^{a2} es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

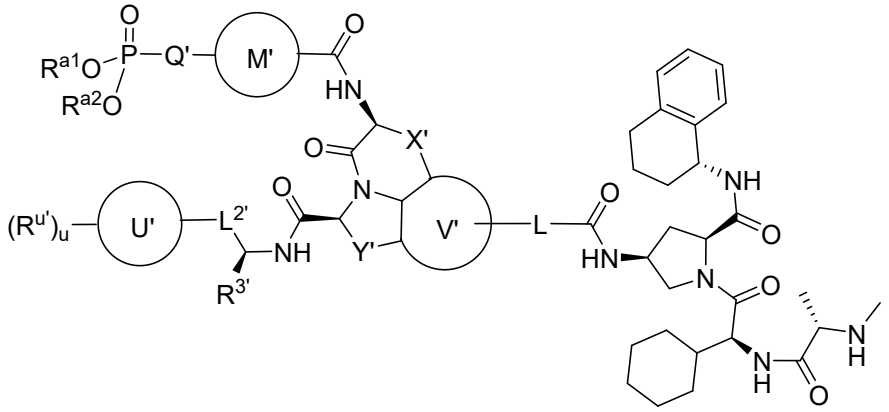
[000557] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-s**'', en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-s**''**-16**:



II-s''**-16**

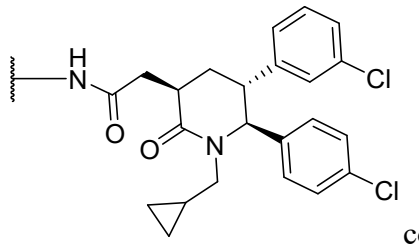
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, Anillo M', Anillo U', Anillo V', $R^{3'}$, Q', X', Y', R^{a1}, y R^{a2} es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

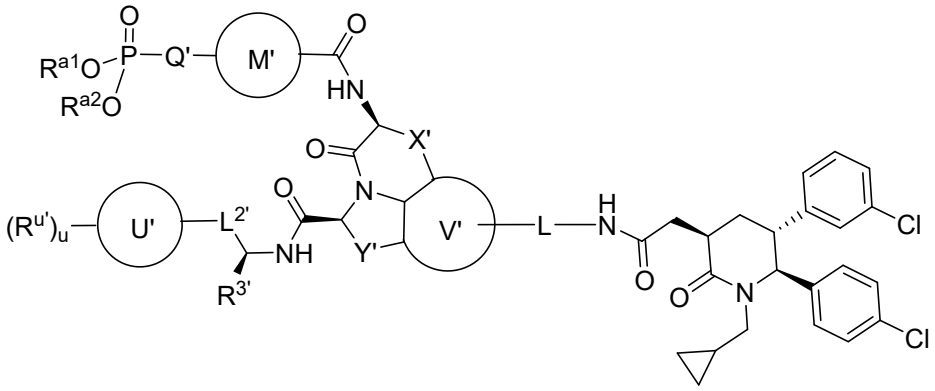
[000558] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-s**'', en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-s**''**-17**:



II-s’’-17

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, Anillo M’, Anillo U’, Anillo V’, $R^{3'}$, Q’, X’, Y’, R^{a1}, y R^{a2} es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

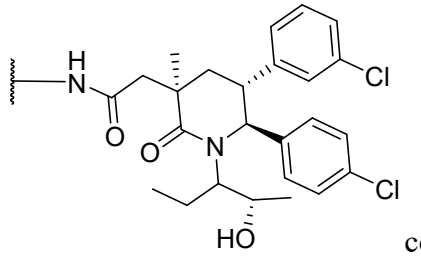
[000559] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-s’’**, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-s’’-18**:



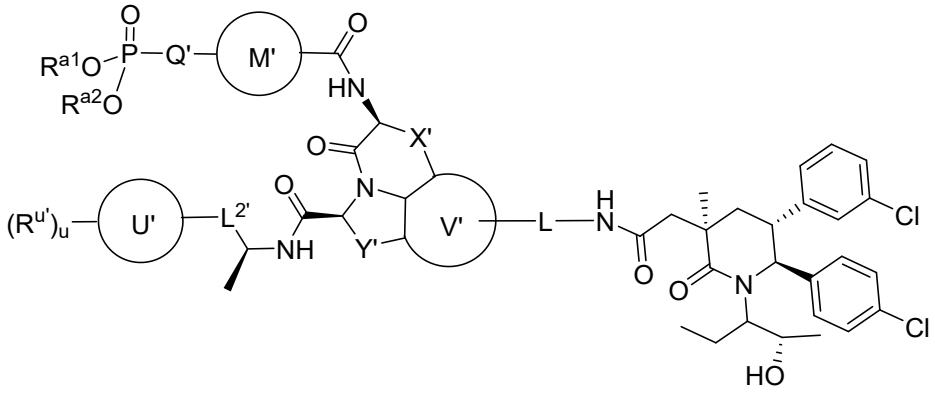
II-s’’-18

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, Anillo M’, Anillo U’, Anillo V’, $R^{3'}$, Q’, X’, Y’, R^{a1}, y R^{a2} es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[000560] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la



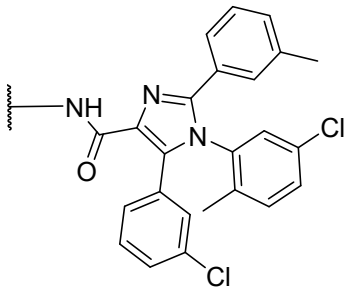
fórmula **II-s**’’, en el que DIM es como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-s**’’**-19**:



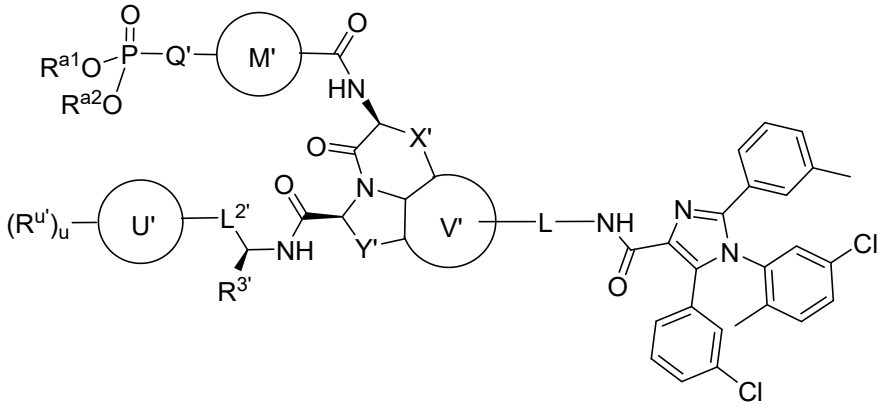
II-s’’**-19**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, Anillo M’, Anillo U’, Anillo V’, R^{3}’, Q’, X’, Y’, R^{a1}, y R^{a2} es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[000561] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la

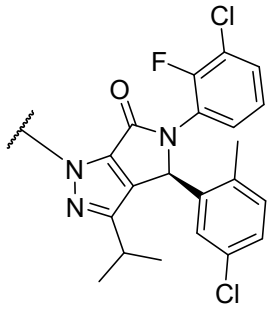


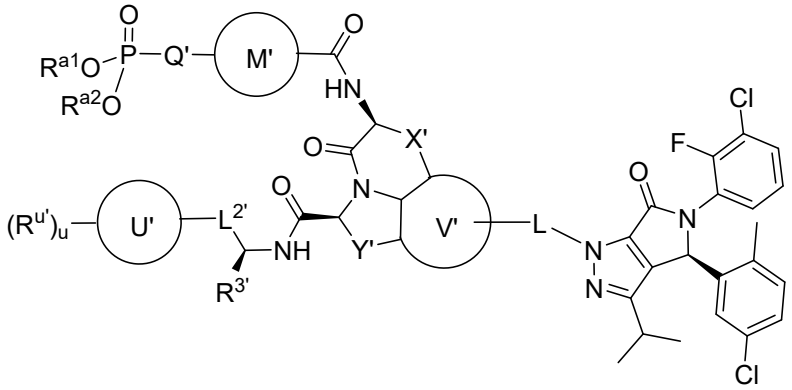
fórmula **II-s**’’, en el que DIM es como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-s**’’**-20**:



II-s’’-20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, Anillo M’, Anillo U’, Anillo V’, $R^{3'}$, Q’, X’, Y’, R^{a1}, y R^{a2} es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[000562] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II-s**’’, en el que DIM es  como se muestra, para proporcionar un compuesto de la fórmula **II-s’’-21**:

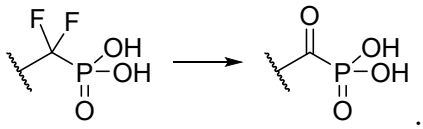


II-s’’-21

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de L, Anillo M’, Anillo U’, Anillo V’, $R^{3'}$, Q’, X’, Y’, R^{a1}, y R^{a2} es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

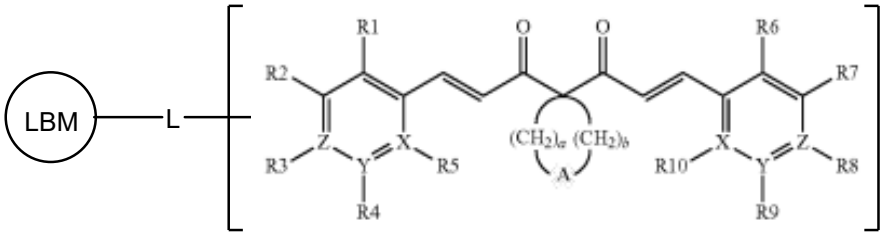
[000563] t Sin limitarse a ninguna teoría en particular, los profármacos de compuestos de la fórmula **I** y fórmula **II** se incluyen en la presente invención. Está bien establecido que un enfoque de profármaco, en el que un compuesto se deriva en una forma adecuada para la formulación y/o administración, luego se libera como un fármaco in vivo, se ha empleado con éxito para alterar transitoriamente (por ejemplo, bioreversiblemente) las propiedades fisicoquímicas del compuesto (véase, H. Bundgaard, Ed., "Design of Prodrugs," Elsevier, Amsterdam, (1985); R. B. Silverman, "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action," Academic Press, San Diego, chapter 8, (1992); K. M. Hillgren et al., *Med. Res. Rev.,* 15, 83 (1995)).

[000564] Un experto en la técnica apreciará que la fracción de diflouro fosfonato descrita anteriormente puede convertir in vivo a una fracción de cetona fosfonato, por ejemplo,

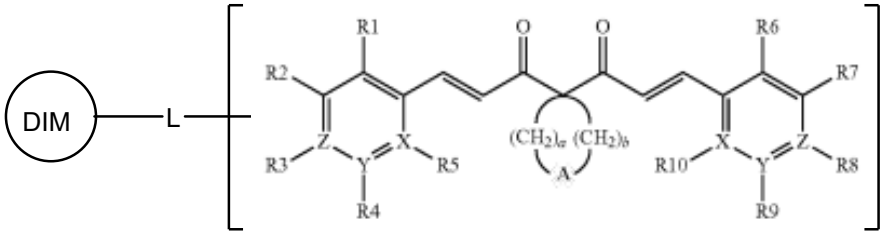


.

[000565] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-aw** o **II-t**:



I-aw

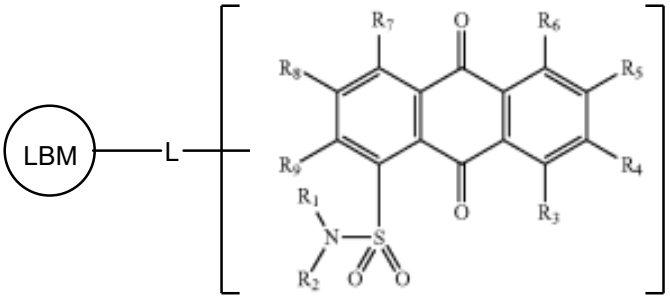


II-t

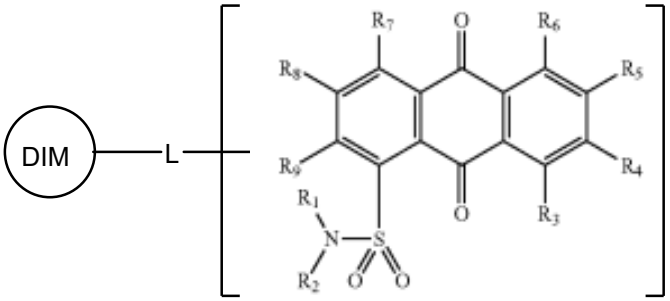
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, A, Z, X, Y, a, y b es como se

describe y define en los documentos WO 2010/121007 y US 2012/0053208, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000566] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-ax** o **II-u**:



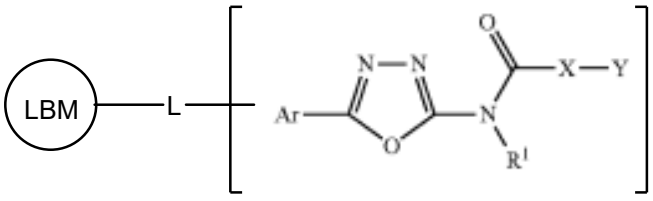
I-ax



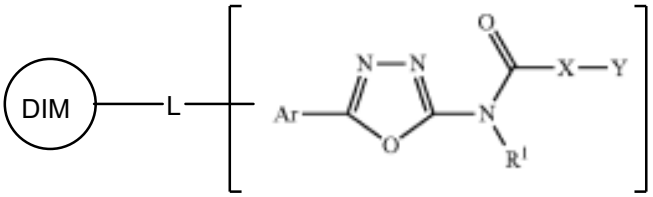
II-u

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, y R_9 es como se describe y define en los documentos WO 2011/066263, WO 2012/097351, y US 8,883,749, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000567] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-ay** o **II-v**:



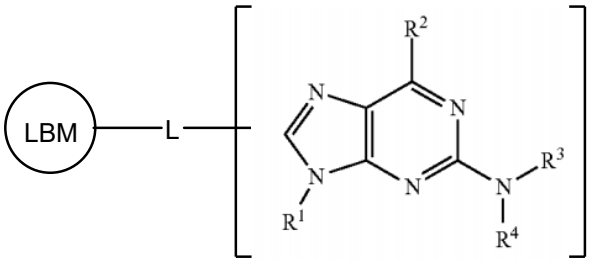
I-ay



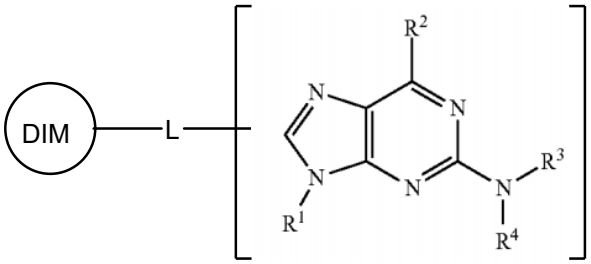
II-v

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R_1, Ar, X y Y es como se describe y define en los documentos WO 2011/081205 y US 2012/302524, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000568] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-az** o **II-w**:



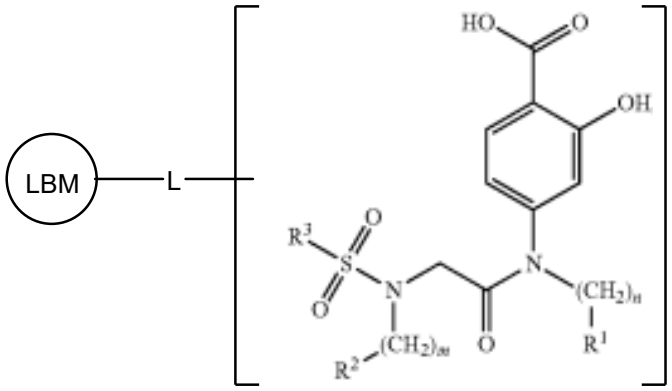
I-az



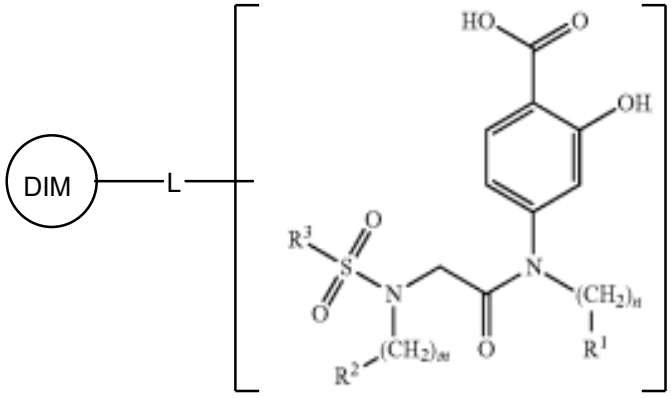
II-w

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R_1, R_2, R_3, y R_4 es como se describe y define en los documentos WO 2011/163424 y US 2013/0172340, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000569] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-aaa** o **II-x**:



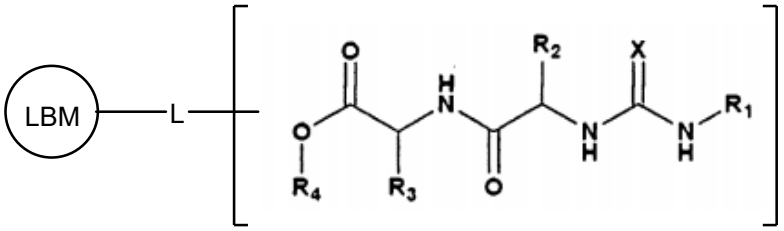
I-aaa



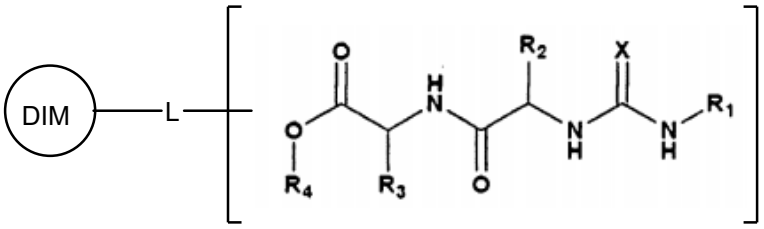
II-x

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R_1, R_2, R_3, y R_4 es como se describe y define en los documentos WO 2012/018868 y US 2013/0225621, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000570] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-aab** o **II-y**:



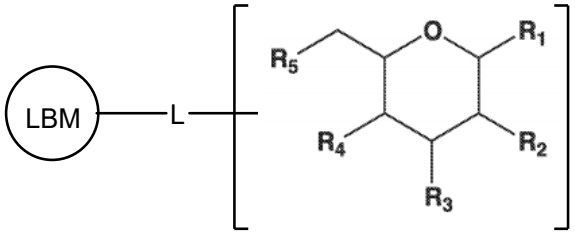
I-aab



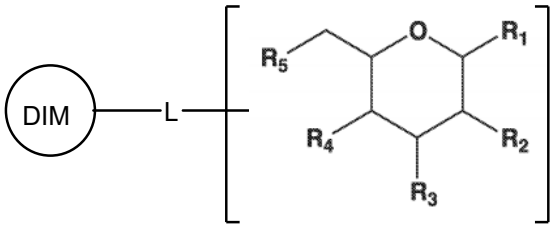
II-y

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R_1, R_2, R_3, R_4, y X es como se describe y define en el documento WO 2012/078982, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000571] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-aac** o **II-z**:



I-aac

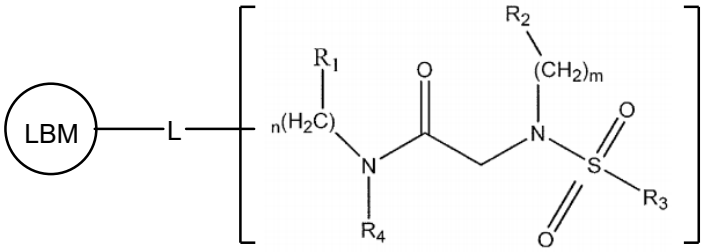


II-z

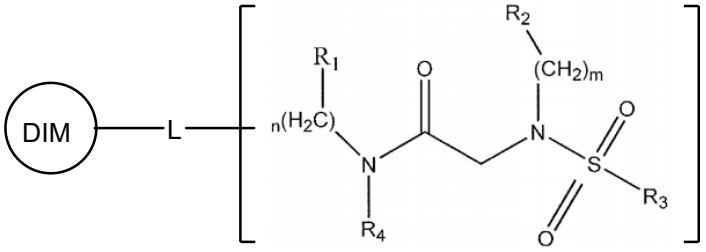
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que

cada una de las variables R_1, R_2, R_3, R_4, y R_5 es como se describe y define en el documento WO 2012/142615, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000572] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-aad** o **II-aa**:



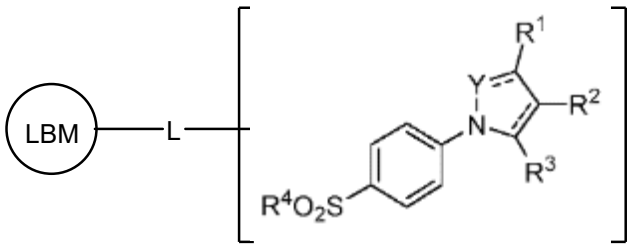
I-aad



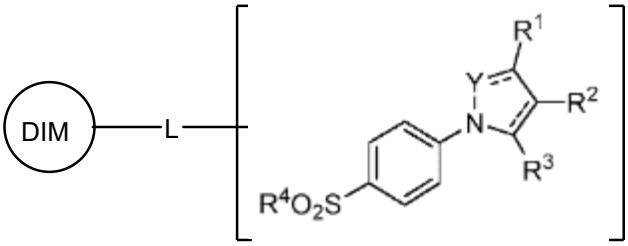
II-aa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R_1, R_2, R_3, R_4, m, y n es como se describe y define en los documentos WO 2013/177534 y US 2015/0158894, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000573] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-aae** o **II-bb**:



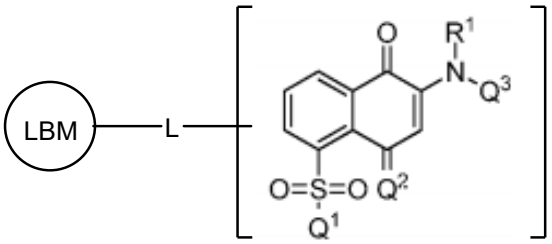
I-aae



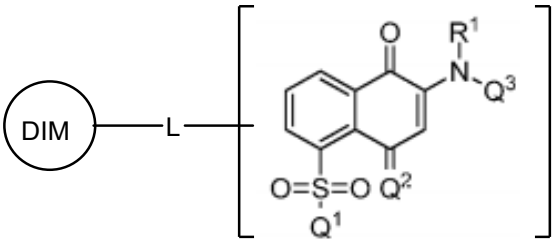
II-bb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R_1, R_2, R_3, R_4, Y, y ⎓ es como se describe y define en los documentos WO 2013/187965 y US 2015/0166484, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000574] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-aaf** o **II-cc**:



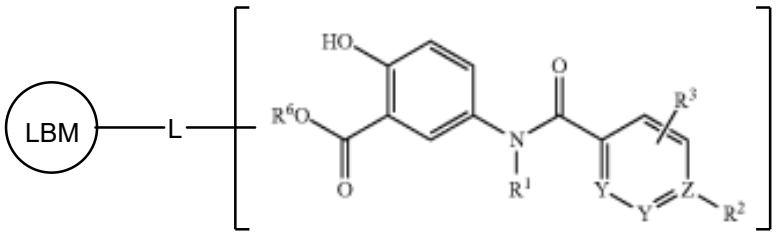
I-aaf



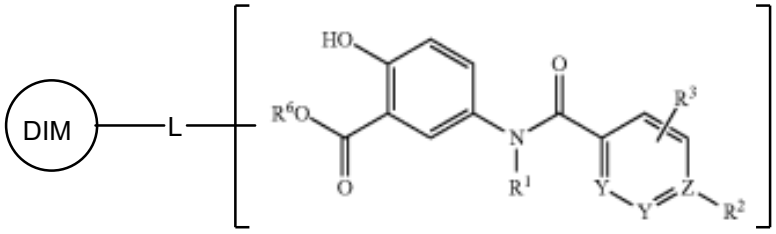
II-cc

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables Q^1, Q^2, Q^3, y R^1 es como se describe y define en los documentos WO 2014/028909 y US 2015/0232434, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000575] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-aag** o **II-dd**:



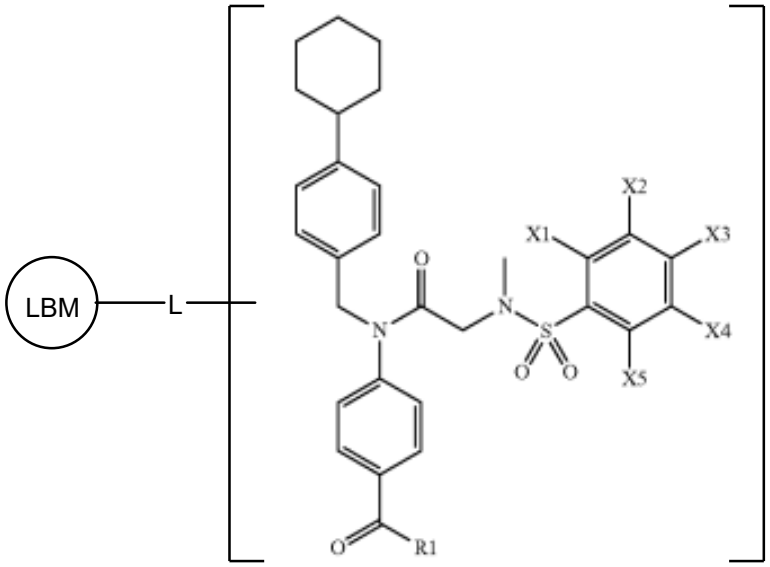
I-aag



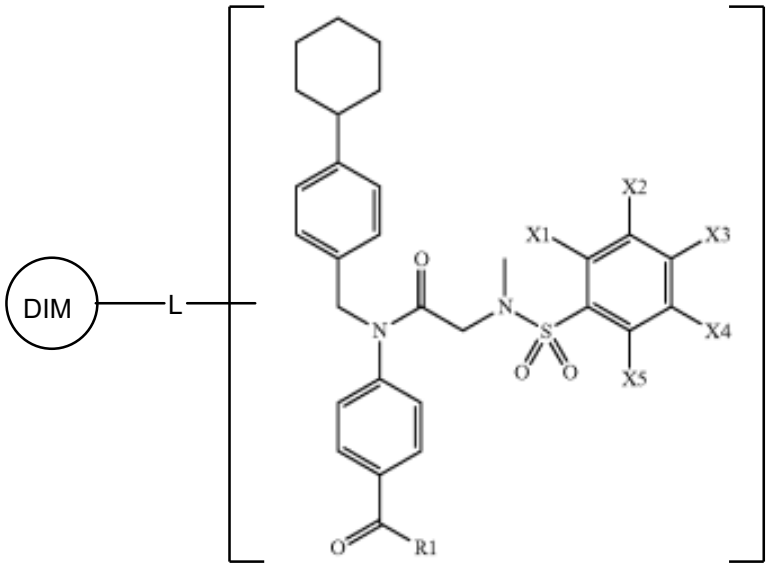
I-dd

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R^1, R^2, R^3, R^6, Z, y Y es como se describe y define en los documentos WO 2014/070859 y US 2015/0259366, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000576] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-aah** o **II-ee**:



I-aah

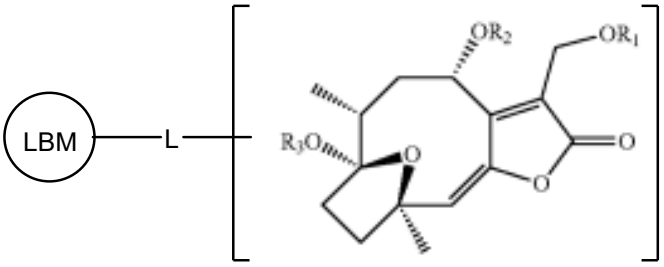


II-ee

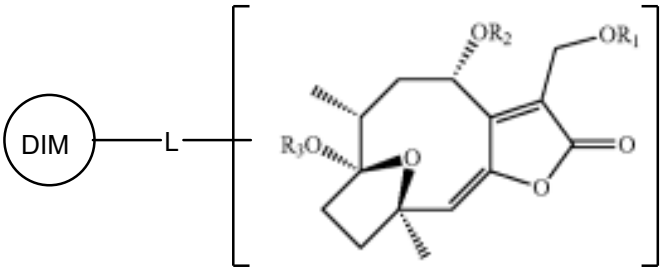
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R1, X1, X2, X3, X4, y X5 es como se describe y define en los documentos WO 2014/153495 y US 2016/0068478, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000577] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta

manera un compuesto de la fórmula **I-aai** o **II-ff**:



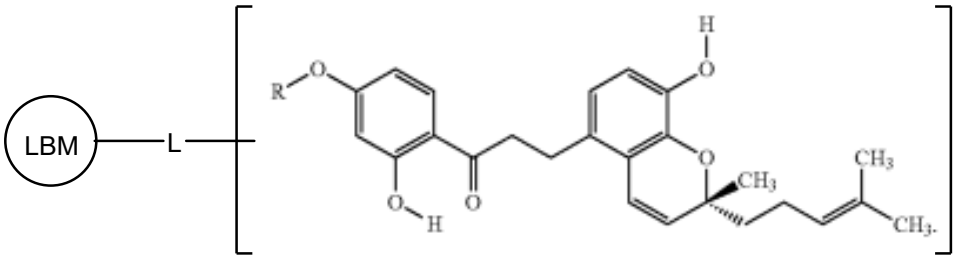
I-aai



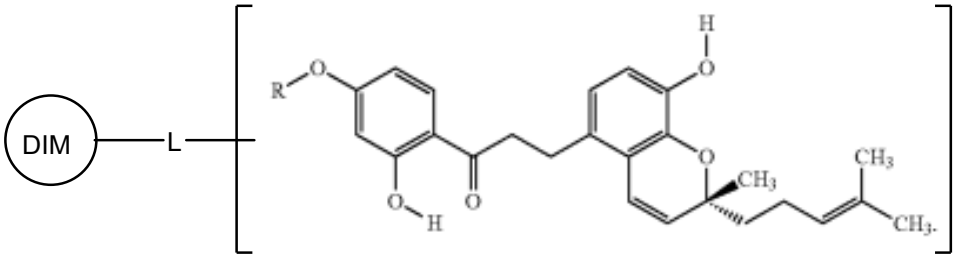
II-gg

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R_1, R_2, y R_3 es como se describe y define en los documentos WO 2014/205416 y US 2016/0137663, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000578] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-aaj** o **II-hh**:



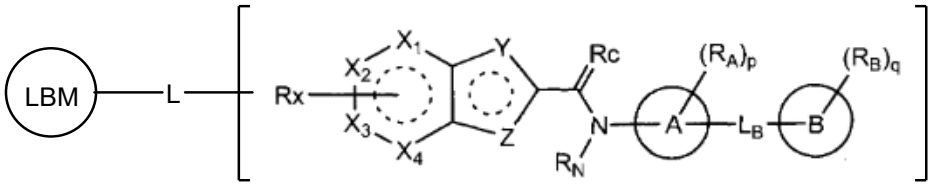
I-aaj



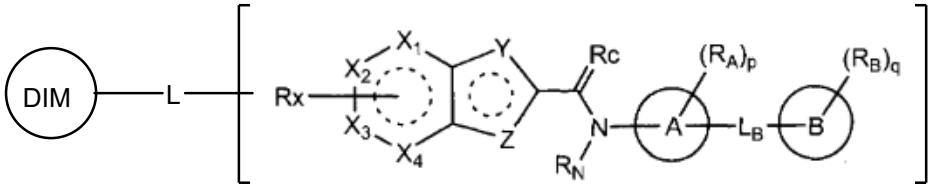
II-hh

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R es como se describe y define en el documento US 2016/0060239, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000579] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-aak** o **II-ii**:



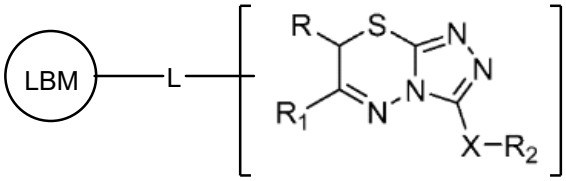
I-aak



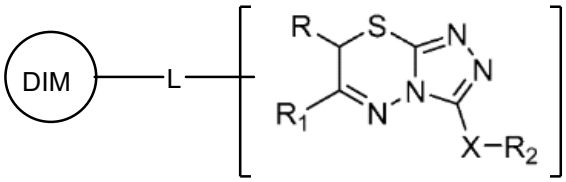
II-ii

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables El Anillo A, el Anillo B, X_1, X_2, X_3, X_4, Y, Z, R_A, R_B, R_C, R_N, R_X, L_B, p, q, y ⎓ es como se describe y define en los documentos WO 2016/089060 y US 2017/0320889, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000580] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-aal** o **II-jj**:



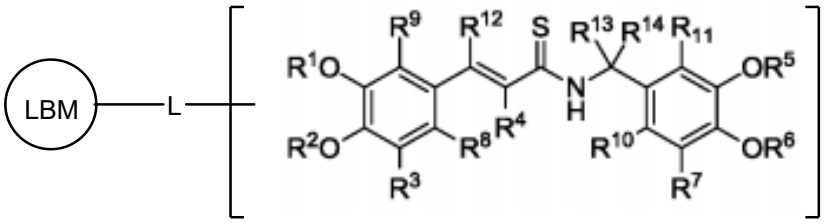
I-aal



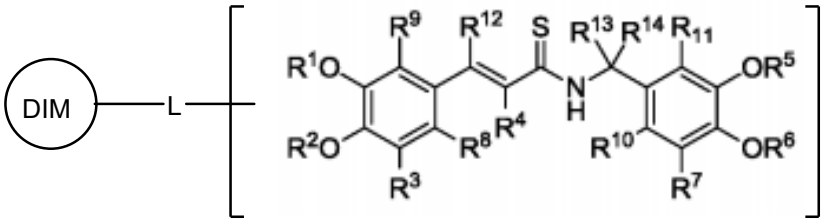
II-jj

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R_1 y R_2 es como se describe y define en el documento WO 2016/115455, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000581] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-aam** o **II-kk**:



I-aam

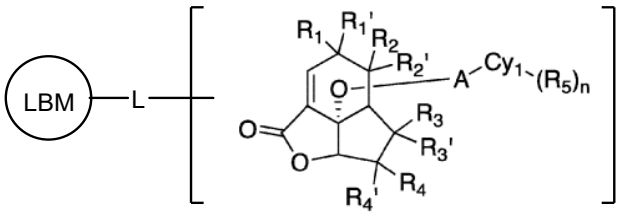


II-kk

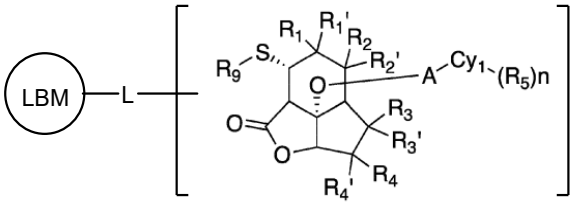
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} es como se

describe y define en los documentos WO 2016/125169 y US 2018/0028475, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

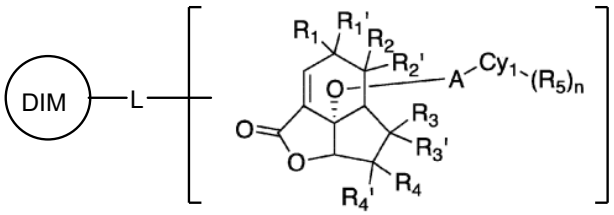
[000582] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-aan-1**, **I-aan-2**, **II-ll-1**, o **II-ll-2**:



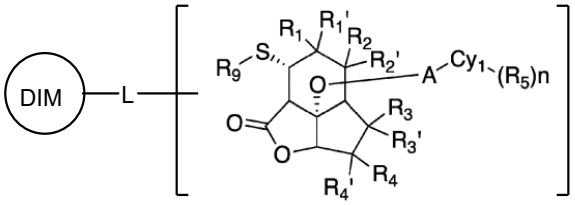
I-aan-1



I-aan-2



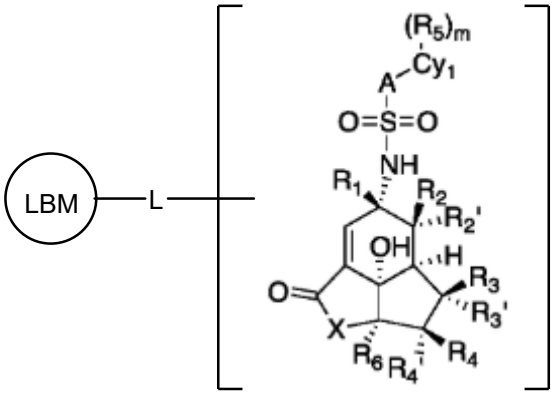
II-ll-1



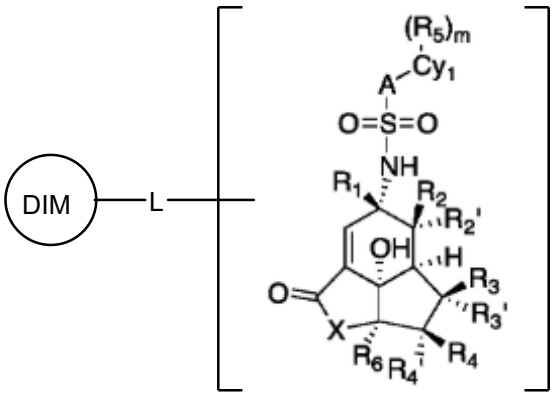
II-ll-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} es como se describe y define en los documentos WO 2016/193332 y US 2018/0155360, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000583] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-aao** o **II-mm**:



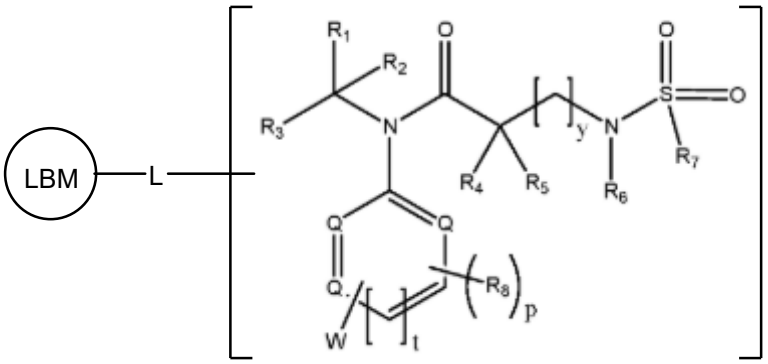
I-aao



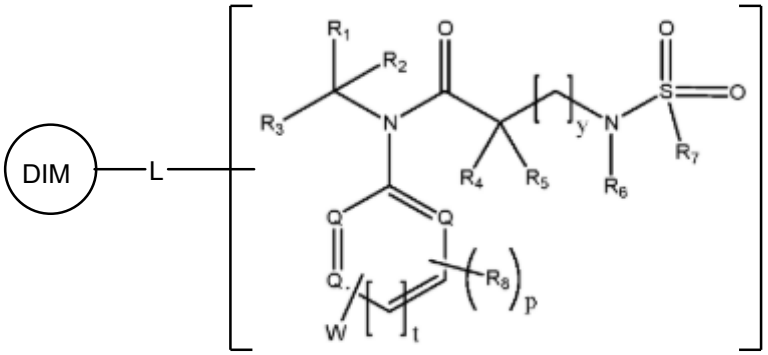
II-mm

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R_1, R_2, R_2', R_3, R_3', R_4, R_4', R_5, R_6, A, X, Cy_1, y m es como se describe y define en el documento WO 2018/104295, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000584] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **I-aap** o **II-nn**:



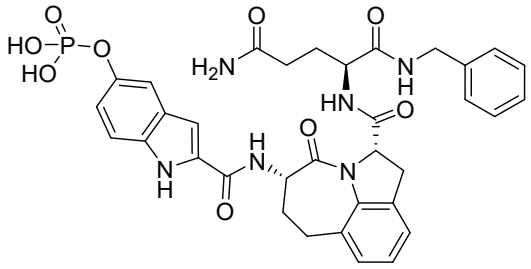
I-aap



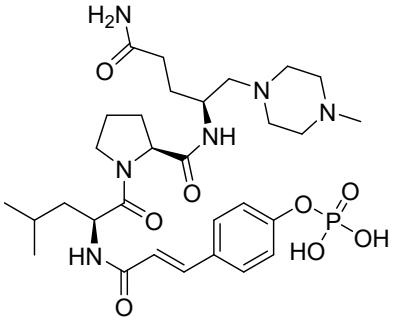
II-nn

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y LBM o DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, Q, W, t, p, y y es como se describe y define en el documento WO 2018/136935, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

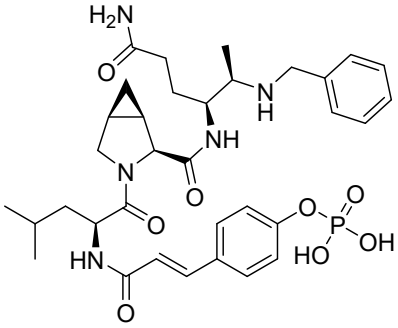
[000585] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 seleccionada de un compuesto mencionado en Dhanik, A. *et al. Binding Modes of Peptidomimetics Designed to Inhibit STAT3*, PLoS ONE 2012, 7(12):e51603 tal como, por ejemplo:



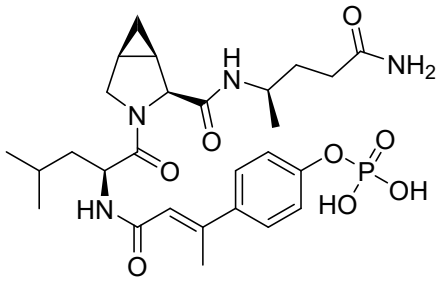
I-aaq-1



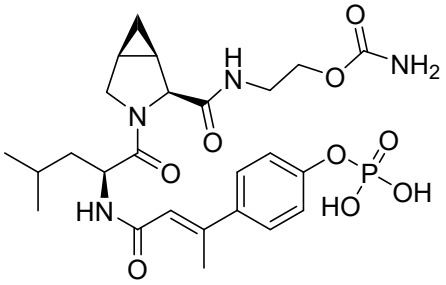
I-aaq-2



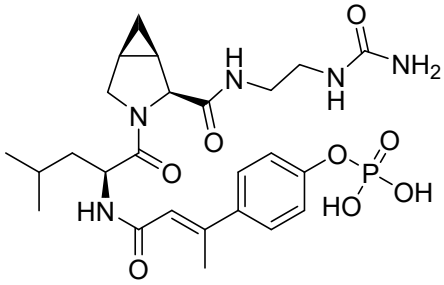
I-aaq-3



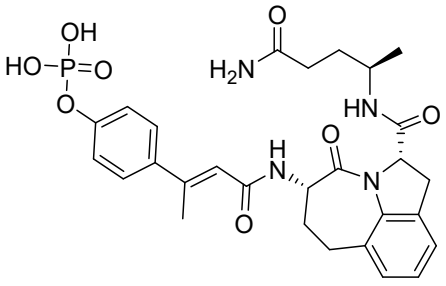
I-aaq-4



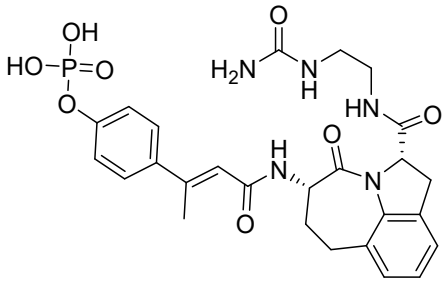
I-aaq-5



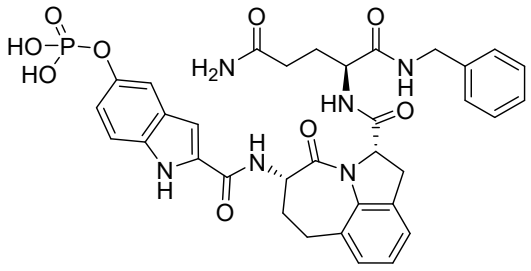
I-aaq-6



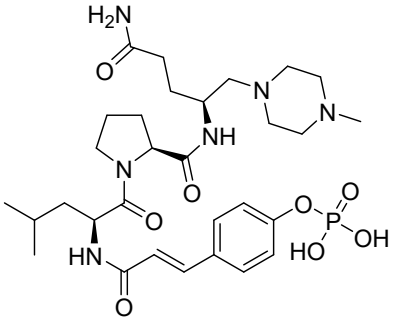
I-aaq-7



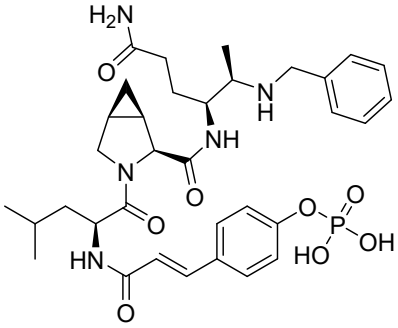
I-aaq-8



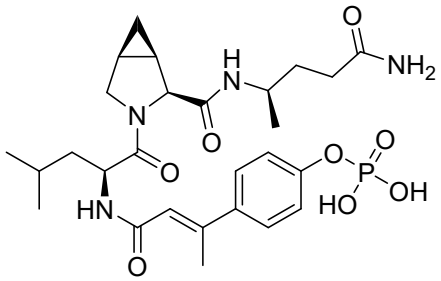
II-oo-1



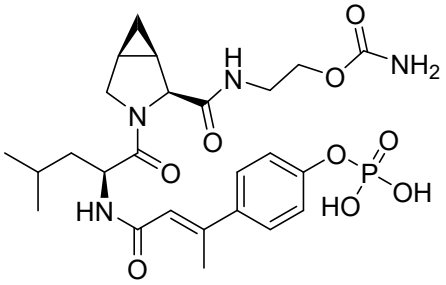
II-oo-2



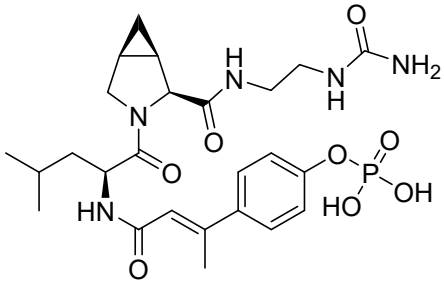
II-oo-3



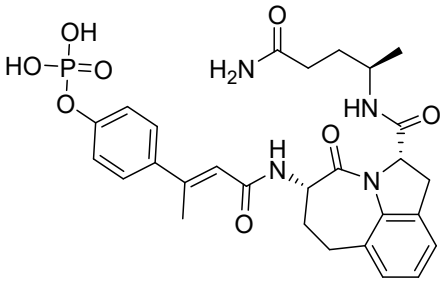
II-oo-4



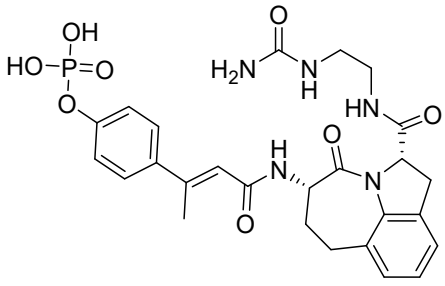
II-oo-5



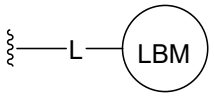
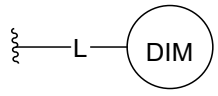
II-oo-6



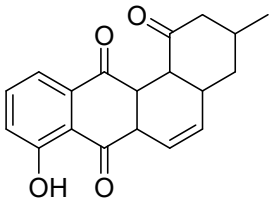
II-oo-7



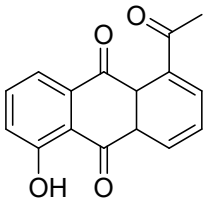
II-oo-8

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  o  se adhiere a un átomo de carbono, oxígeno, o nitrógeno modificable.

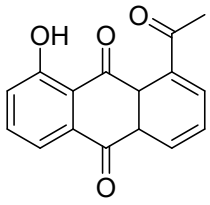
[000586] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 seleccionada de un compuesto mencionado en Morlacchi, P. *et al. Targeting SH2 domains in breast cancer*, Future Med. Chem. 2014, 6(7):1909 tal como, por ejemplo:



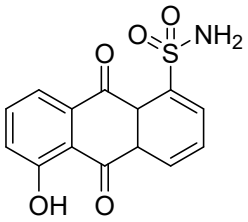
I-aar-1



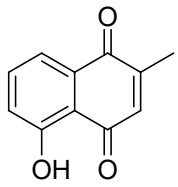
I-aar-2



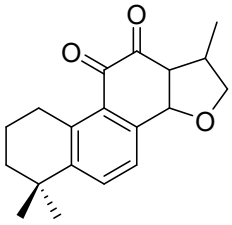
I-aar-3



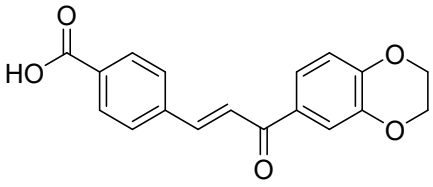
I-aar-4



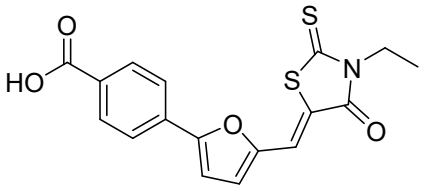
I-aar-5



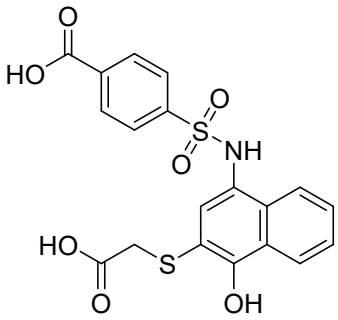
I-aar-6



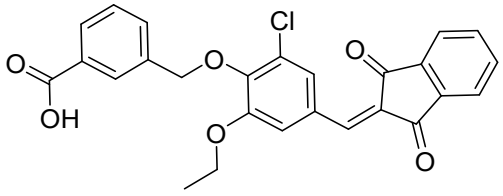
I-aar-7



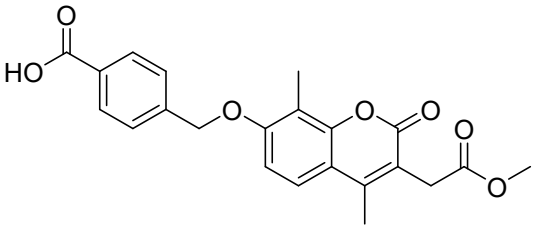
I-aar-8



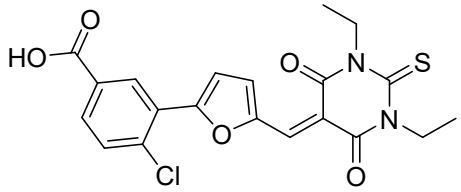
I-aar-9



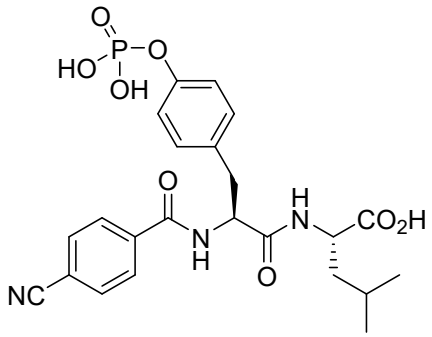
I-aar-10



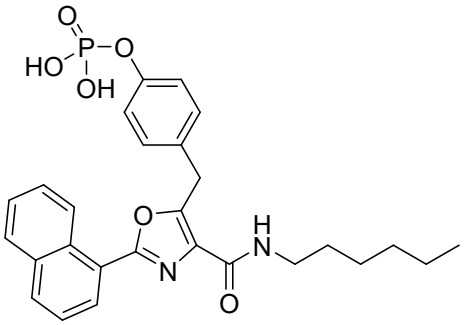
I-aar-11



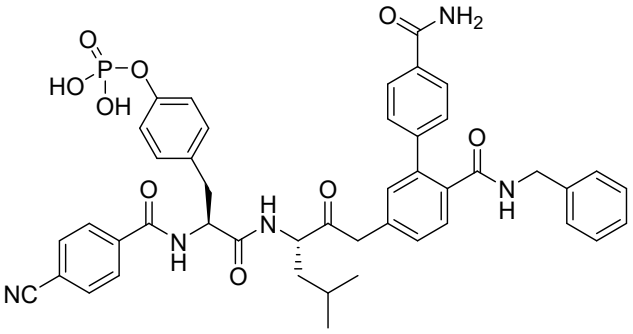
I-aar-12



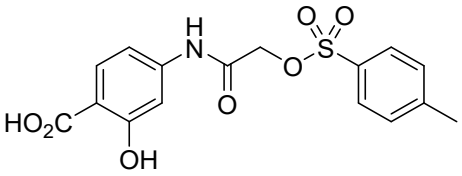
I-aar-13



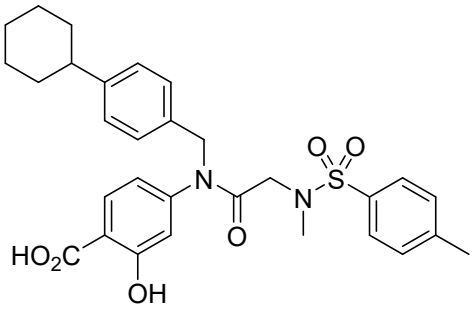
I-aar-14



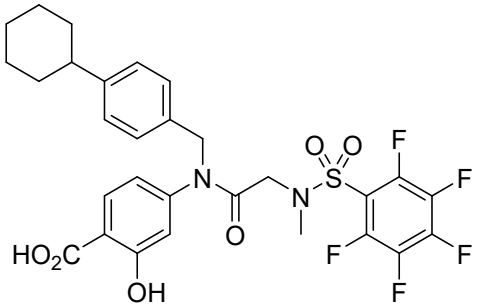
I-aar-15



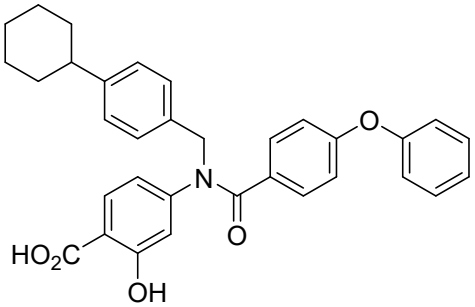
I-aar-16



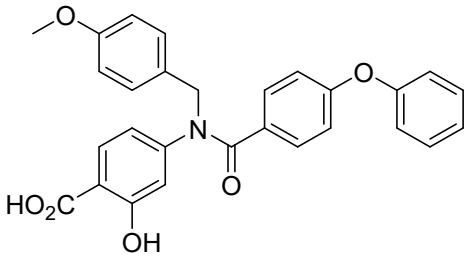
I-aar-17



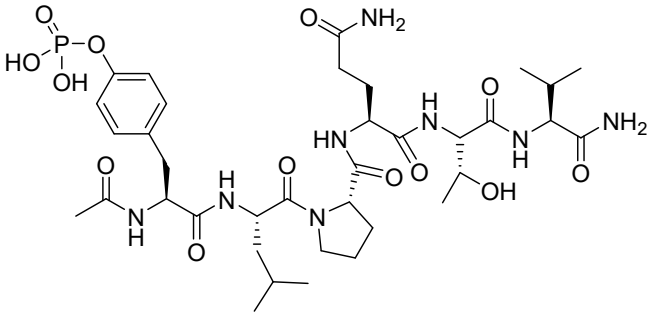
I-aar-18



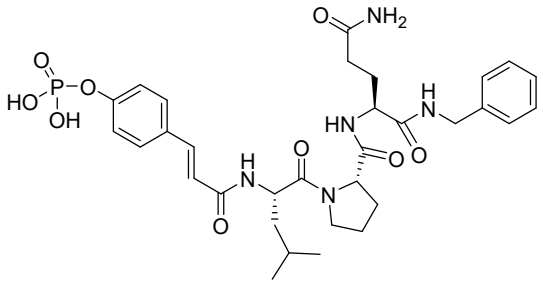
I-aar-19



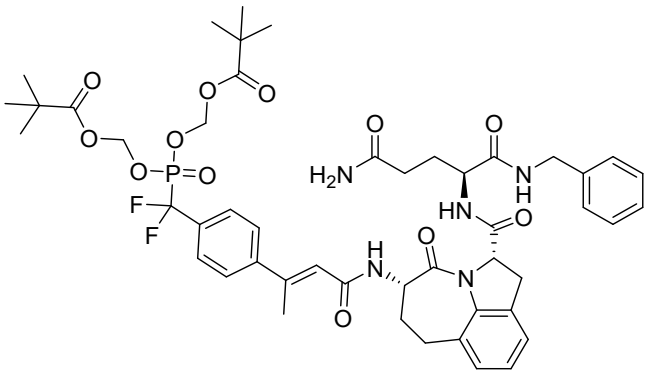
I-aar-20



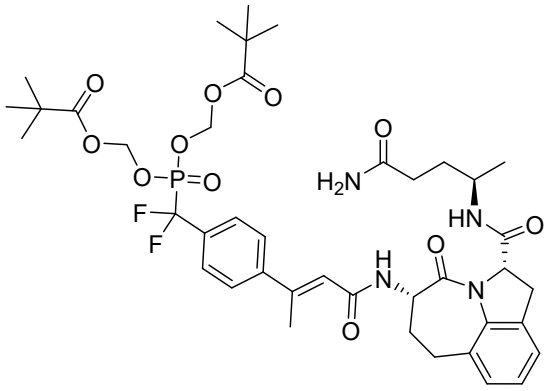
I-aar-21



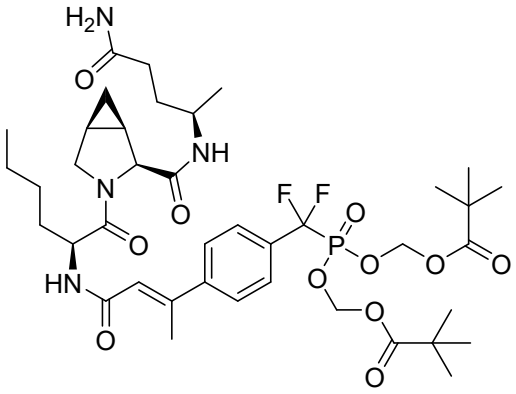
I-aar-22



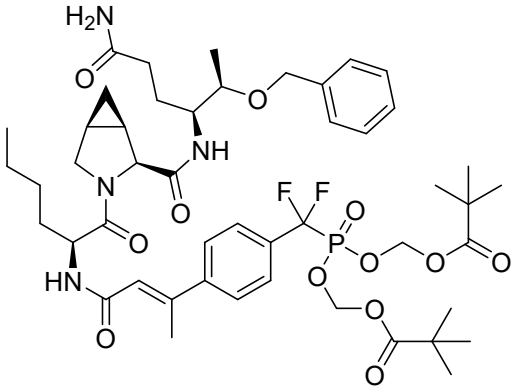
I-aar-23



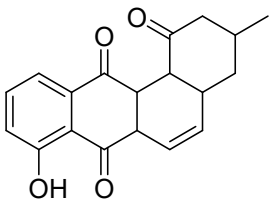
I-aar-24



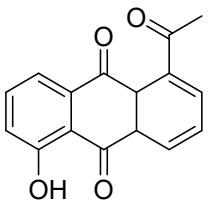
I-aar-25



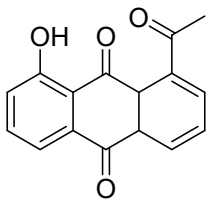
I-aar-26



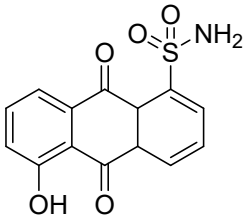
II-pp-1



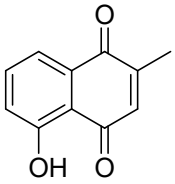
II-pp-2



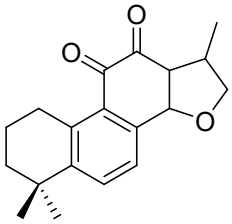
II-pp-3



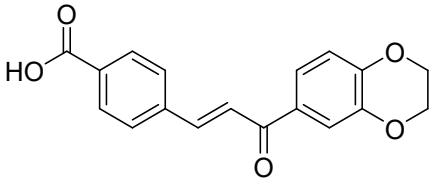
II-pp-4



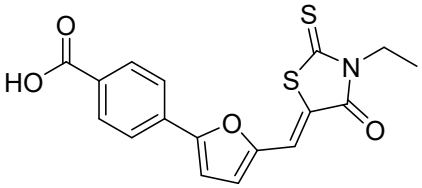
II-pp-5



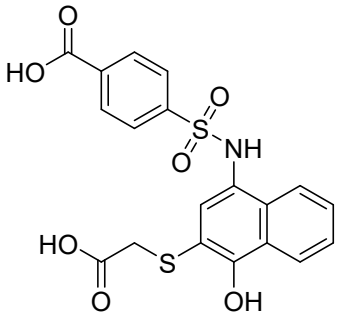
II-pp-6



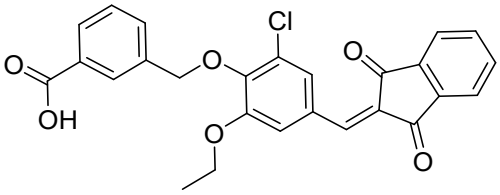
II-pp-7



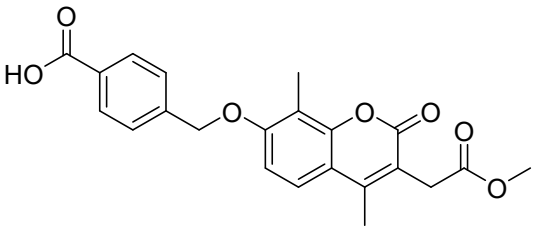
II-pp-8



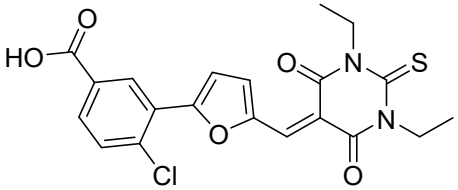
II-pp-9

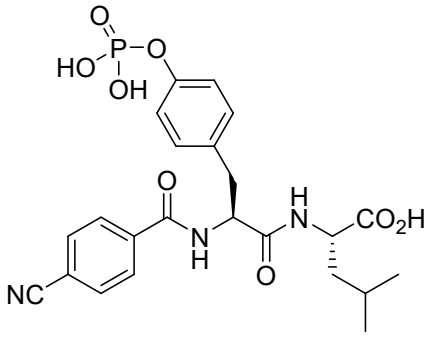


II-pp-10

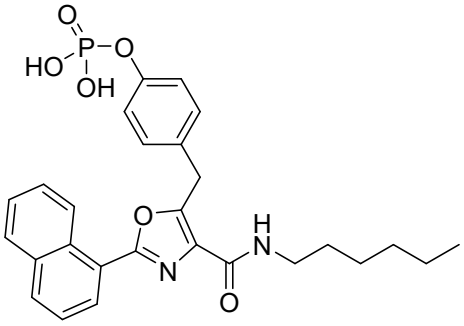


II-pp-11

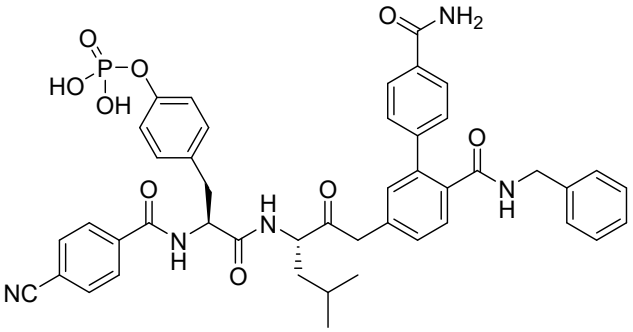




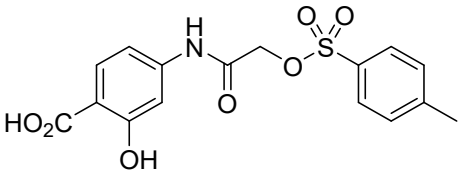
II-pp-12



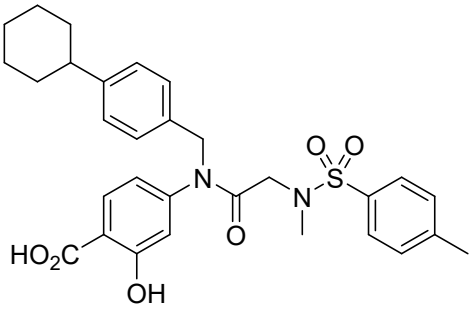
II-pp-13



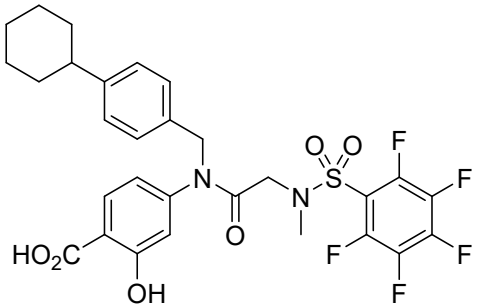
II-pp-14



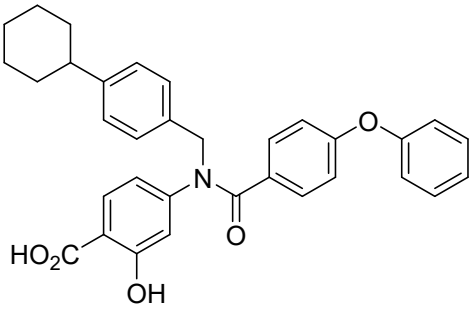
II-pp-15



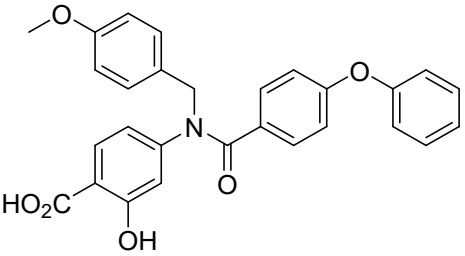
II-pp-16



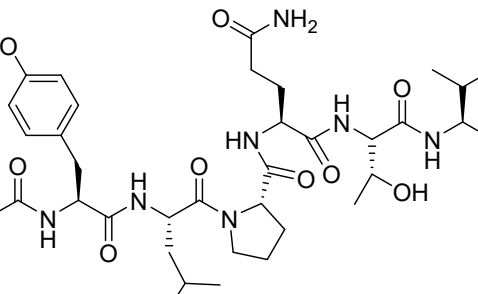
II-pp-17



II-pp-18

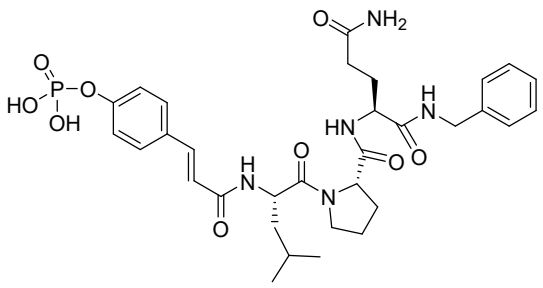


II-pp-19

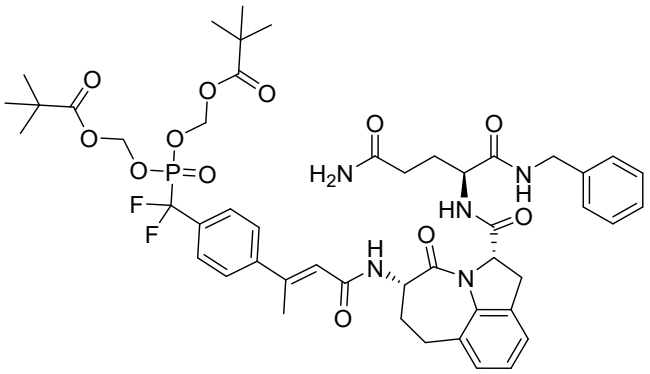


II-pp-20

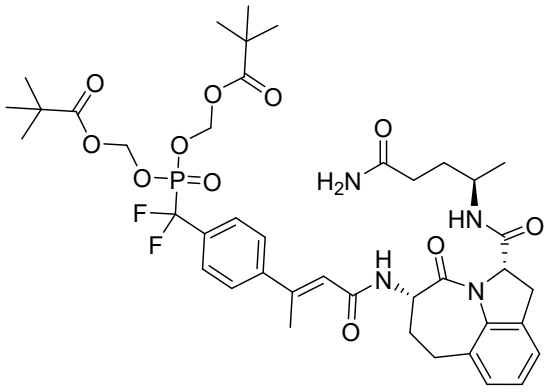
II-pp-21



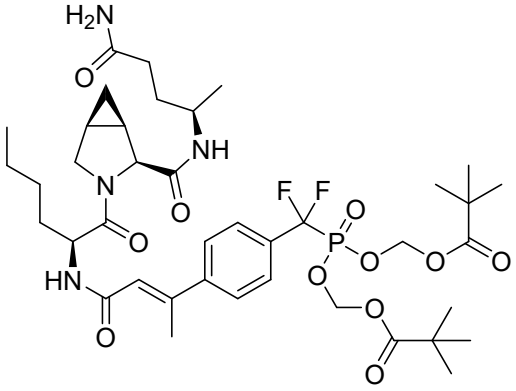
II-pp-22



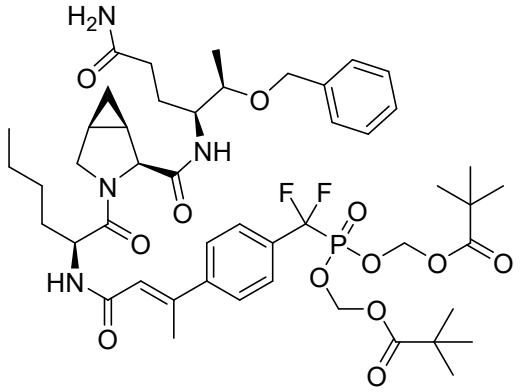
II-pp-23



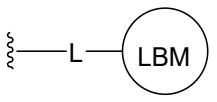
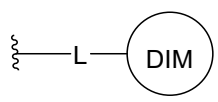
II-pp-24



II-pp-25

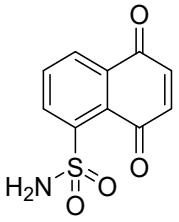


II-pp-26

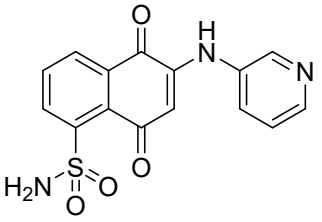
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  o  se adhiere a un átomo de carbono, oxígeno, nitrógeno o azufre modificable.

[000587] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 seleccionada de un

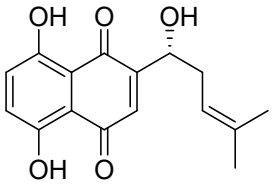
compuesto mencionado en Qiu, H.Y. *et al. Identification of New Shikonin Derivatives as Antitumor Agents Targeting STAT3 SH2 Domain*, Sci. Rep. 2017, 7:2863 tal como, por ejemplo:



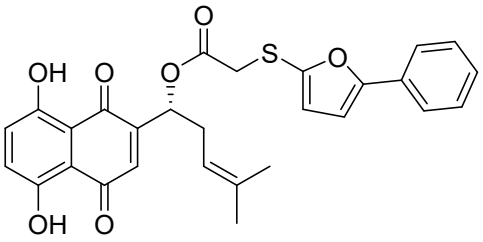
I-aas-1



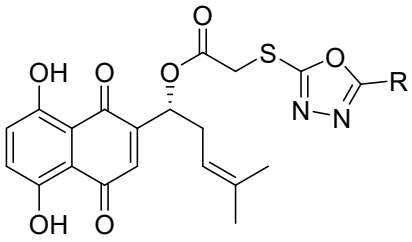
I-aas-2



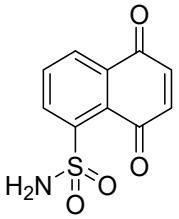
I-aas-3



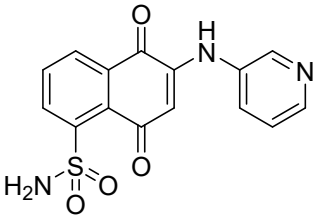
I-aas-4



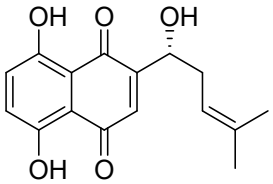
I-aas-5



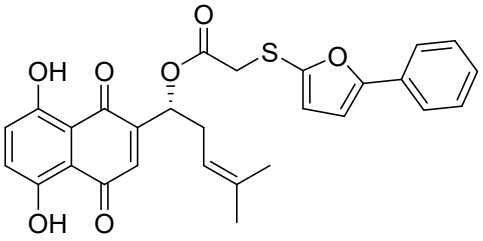
II-qq-1



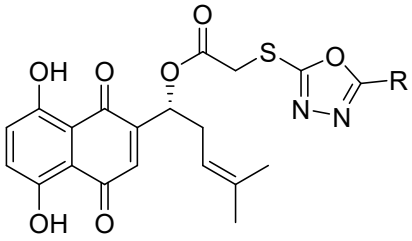
II-qq-2



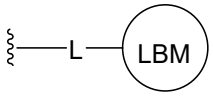
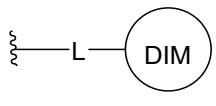
II-qq-3



II-qq-4

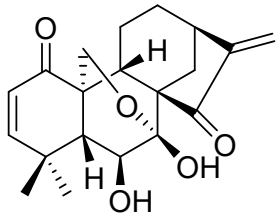


II-qq-5

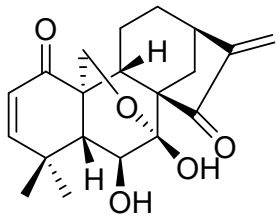
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R se define por los compuestos PMM-158 a PMM-173 y  o  se adhiere a un átomo de carbono, oxígeno, nitrógeno o azufre modificable.

[000588] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 seleccionada de un

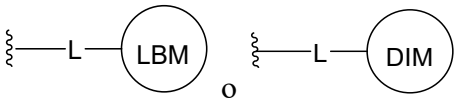
compuesto mencionado en Yu. X. *et al. Eriocalyxin B Inhibits STAT3 Signaling by Covalently Targeting STAT3 and Blocking Phosporylation and Activation of STAT3*, PLoS ONE 2015, 10(5):e0128406 tal como, por ejemplo:



I-aat

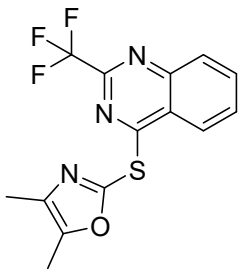


II-rr

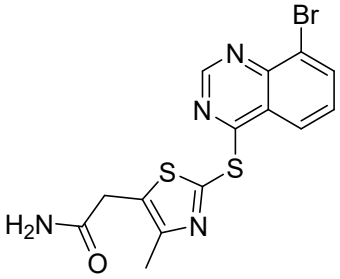
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que 

se adhiere a un átomo de carbono o oxígeno modificable.

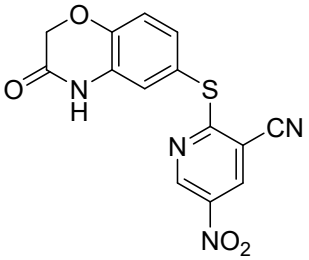
[000589] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 seleccionada de un compuesto mencionado en Kolosenko, I. *et al. Identification of novel small molecule that inhibit STAT3-dependent transcription and function*, PLoS ONE 2017, 12(6):e0178844 tal como, por ejemplo:



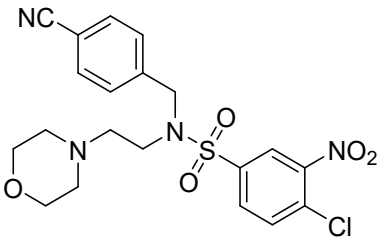
I-aau-1



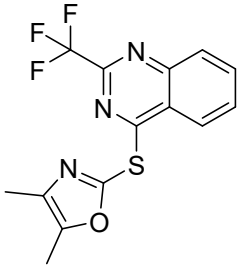
I-aau-2



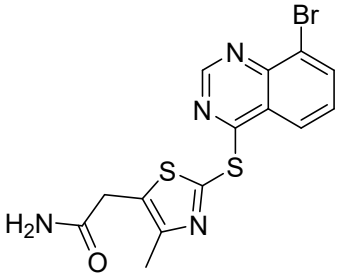
I-aau-3



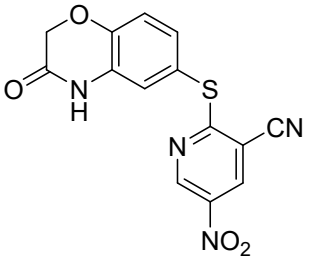
I-aau-4



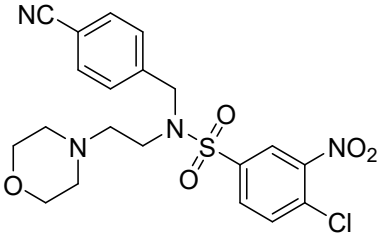
II-ss-1



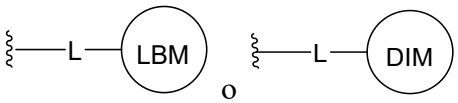
II-ss-2



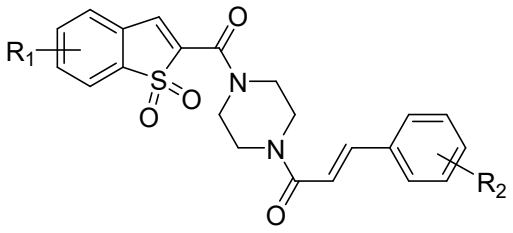
II-ss-3



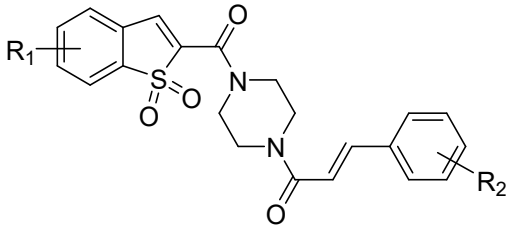
II-ss-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  o se adhiere a un átomo de carbono, oxígeno, nitrógeno o azufre modificable.

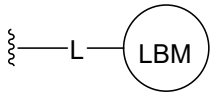
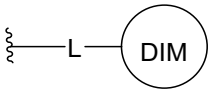
[000590] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 seleccionada de un compuesto mencionado en Zheng, W. *et al. Discovery of monocarbonyl curcumin-BTP hydbrids as STAT3 inhibitors for drug-sensitive and drug-resistant breast cancer therapy*, Sci. Rep. 2017, 7:46352 tal como, por ejemplo:



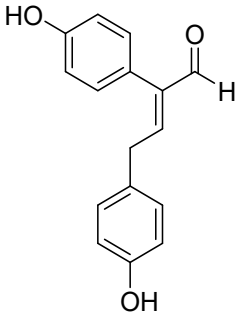
I-aav



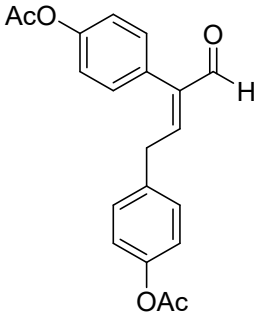
II-tt

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_1 y R_2 se definen por los compuestos definidos y descritos en el mismo y  o  se adhiere a un átomo de carbono, nitrógeno, o oxígeno modificable.

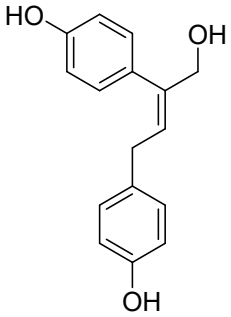
[000591] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 seleccionada de un compuesto mencionado en Zheng, W. *et al. MMPP Attenuates Non-Small Cell Lung Cancer Growth by Inhibiting the STAT3 DNA-Binding Activity via Direct Binding to the STAT3 DNA-Binding Domain*, Theranostics 2017, 7(18):4632 tal como, por ejemplo:



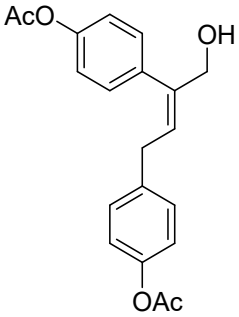
I-aaw-1



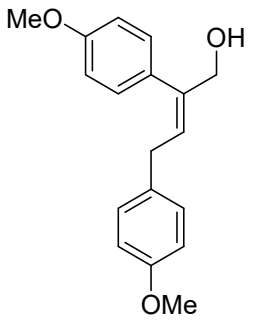
I-aaw-2



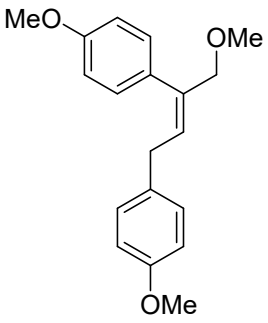
I-aaw-3



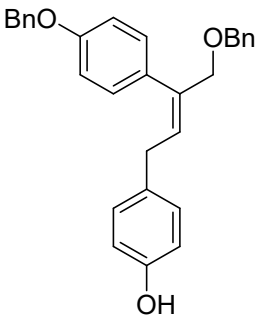
I-aaw-4



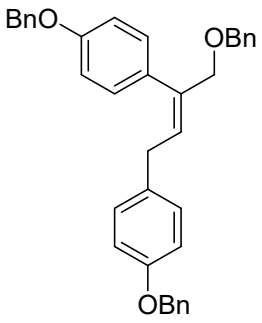
I-aaw-5



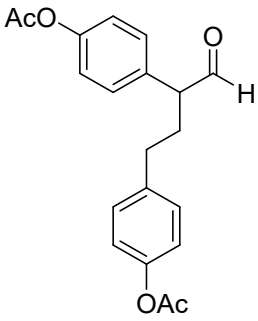
I-aaw-6



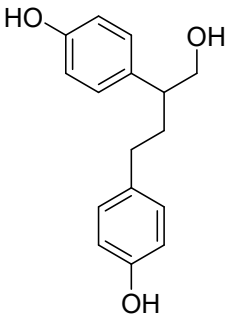
I-aaw-7



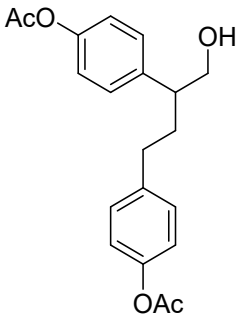
I-aaw-8



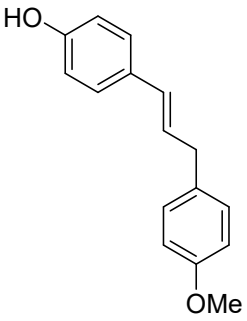
I-aaw-9



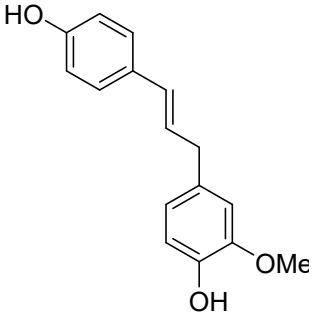
I-aaw-10



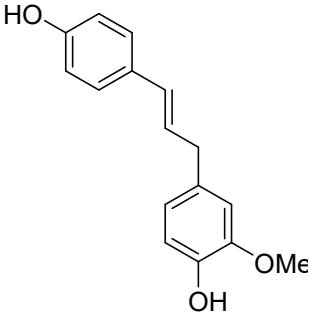
I-aaw-11



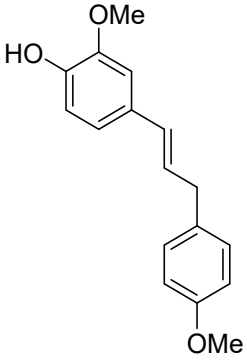
I-aaw-12



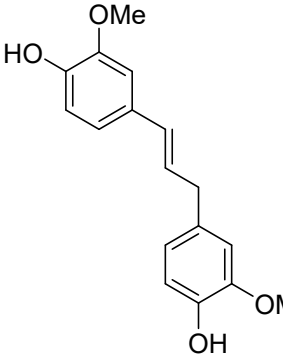
I-aaw-13



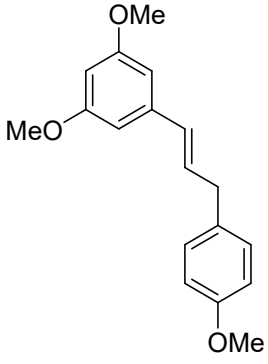
I-aaw-14



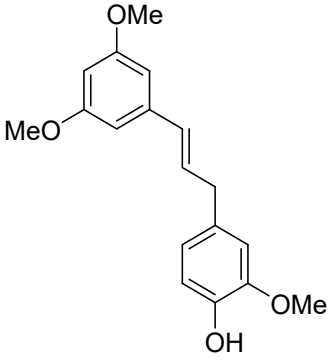
I-aaw-15



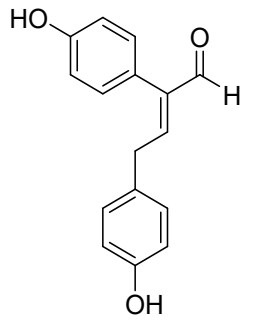
I-aaw-16



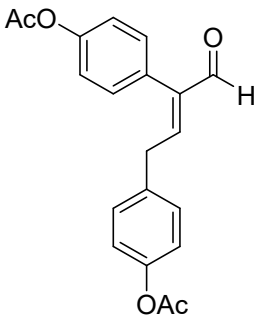
I-aaw-17



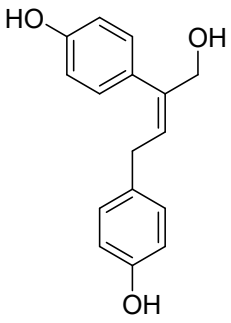
I-aaw-18



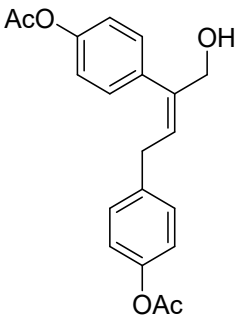
II-uu-1



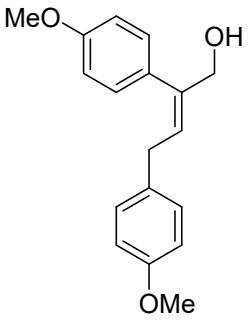
II-uu-2



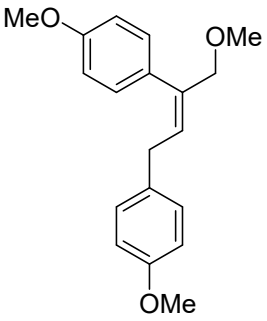
II-uu-3



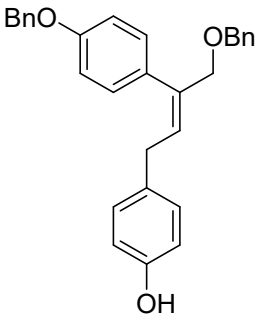
II-uu-4



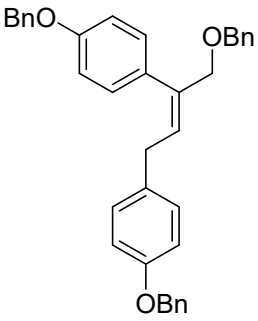
II-uu-5



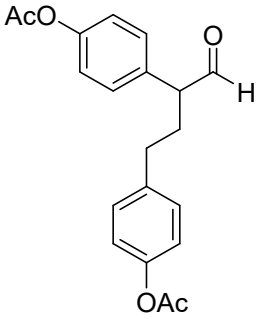
II-uu-6



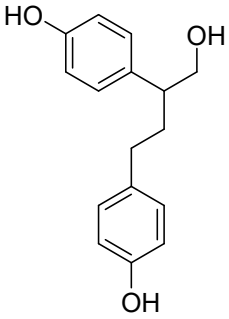
II-uu-7



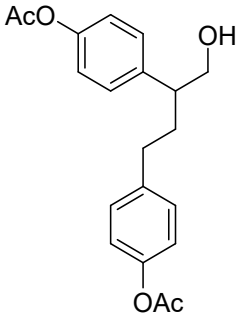
II-uu-8



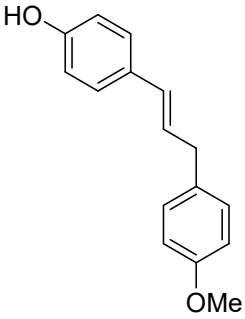
II-uu-9



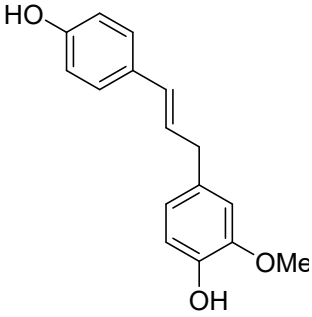
II-uu-10



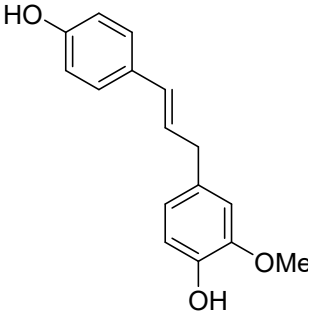
II-uu-11



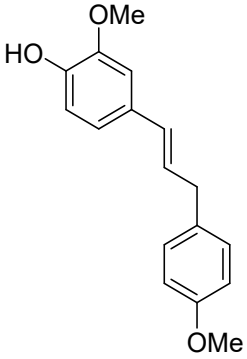
II-uu-12



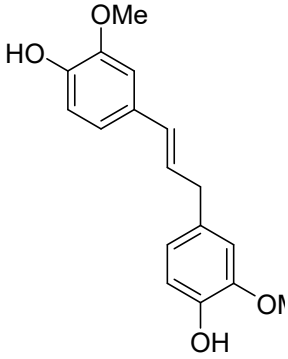
II-uu-13



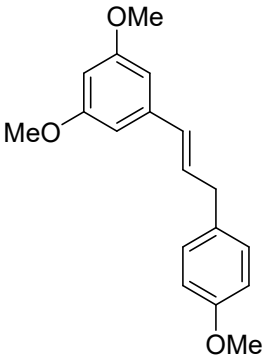
II-uu-14



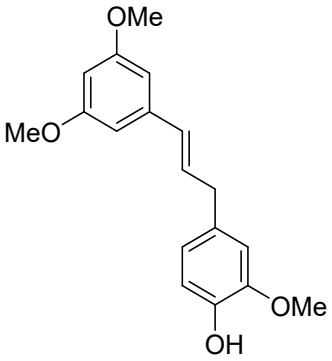
II-uu-15



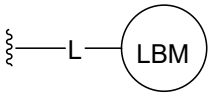
II-uu-16

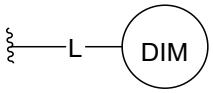


II-uu-17



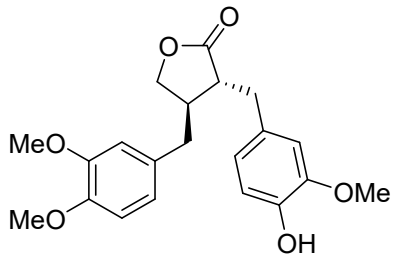
II-uu-18

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que 

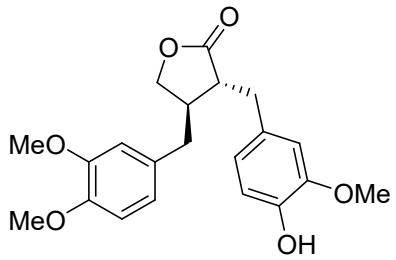
o 

se adhiere a un átomo de carbono o oxígeno modificable.

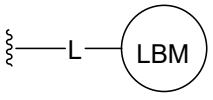
[000592] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 seleccionada de un compuesto mencionado en Feng, T. *et al. Arctigenin inhibits STAT3 and exhibits anticancer potential in human triple-negative breast cancer therapy*, Oncotarget 2017, 8(1):329 tal como, por ejemplo:

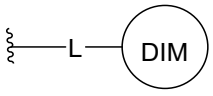


I-aax

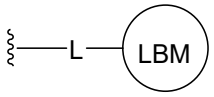
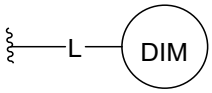


II-vv

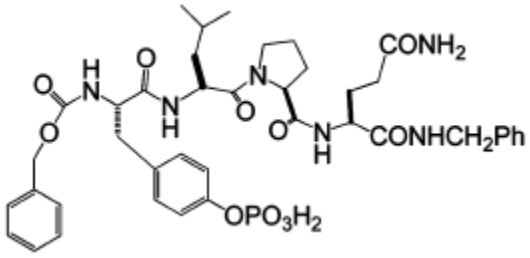
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que 

o 

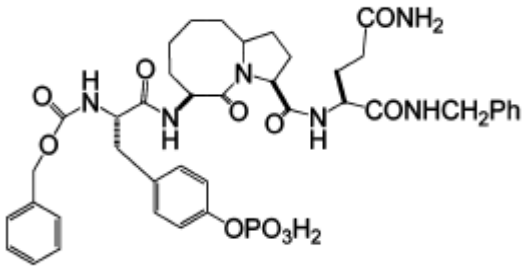
se adhiere a un átomo de carbono o oxígeno modificable.

[000593] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **II**, en el que STAT es a STAT1 o fracción de unión de STAT3 seleccionada de un compuesto mencionado en Szelag, M. *et al. Identification of STAT1 and STAT3 Specific Inhibitors Using Comparitive Virtual Screening and Docking Validation*, PLoS ONE 2015, 10(2):e0116688 tal como, por ejemplo compuestos naturales (por ejemplo, criptotansinona, curcumina, cucurbitacina E y cucurbitacina Q) o sustancias químicas de origen sintético (por ejemplo, LLL12, FLLL32, Cpd188, Cpd30–12, STX-0119, HJC1023, S3I-201, S3I-201.1066, BP-1–102, OPB-31121, WP1066, RSVA314, y RSVA405), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  o  se adhiere a un átomo de carbono, oxígeno, nitrógeno o azufre modificable.

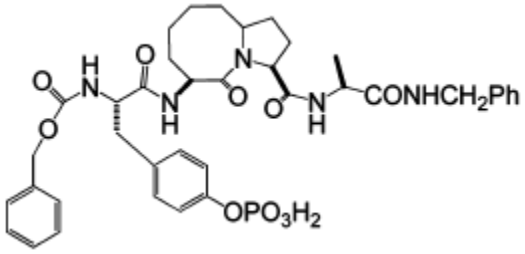
[000594] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 seleccionada de un compuesto mencionado en Chen, J. *et al. Structure-Based Design of Conformationally Contstrained, Cell-Permeable STAT3 Inhibitors*, J. Med. Chem. Lett. 2010, I:85 tal como, por ejemplo:



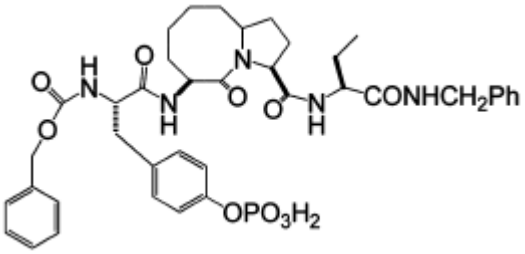
II-ww-1



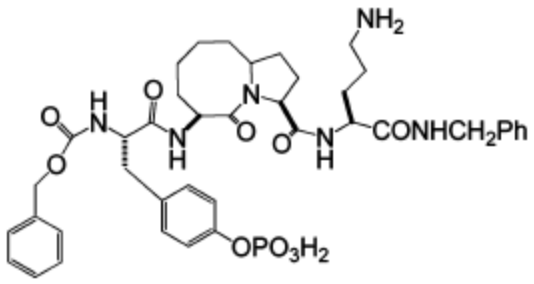
II-ww-2



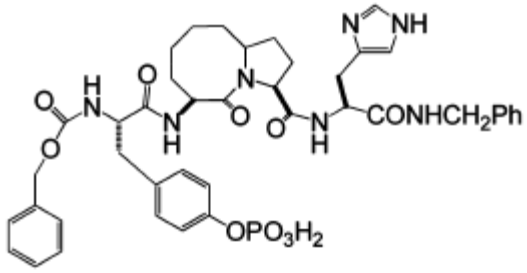
II-ww-3



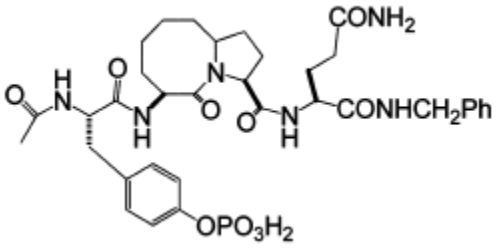
II-ww-4



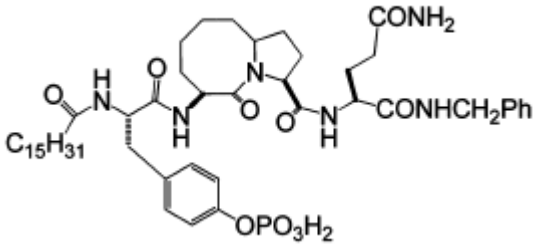
II-ww-5



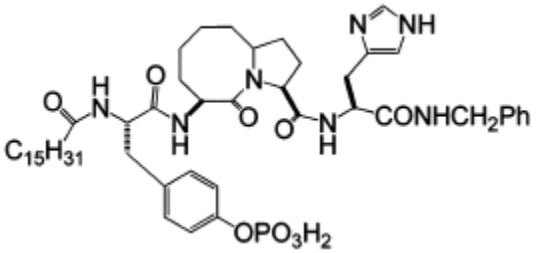
II-ww-6



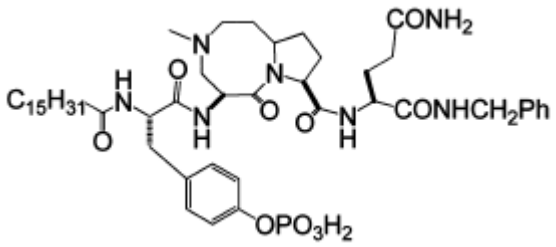
II-ww-7



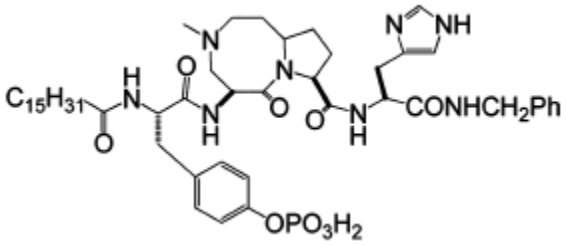
II-ww-8



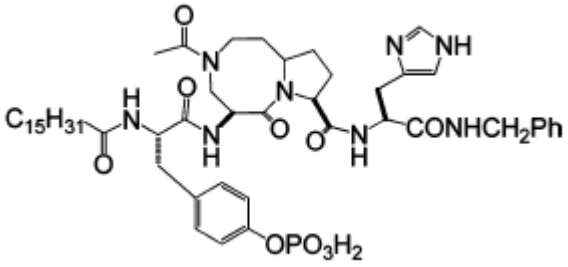
II-ww-9



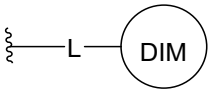
II-ww-10



II-ww-11

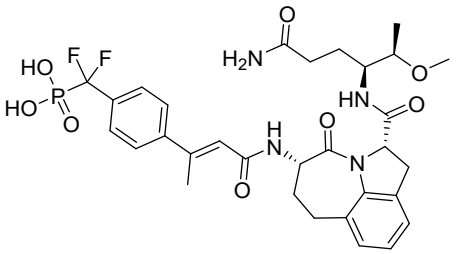


II-ww-12

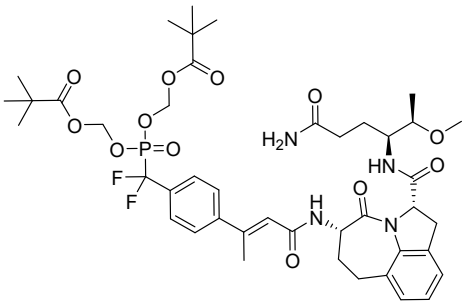
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que 

se adhiere a un átomo de carbono, oxígeno, o nitrógeno modificable.

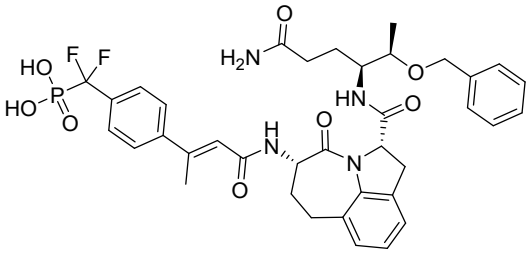
[000595] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 seleccionada de:



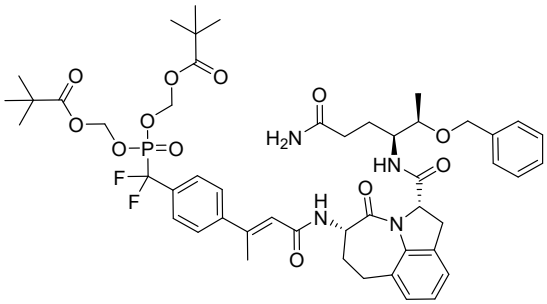
II-xx-1



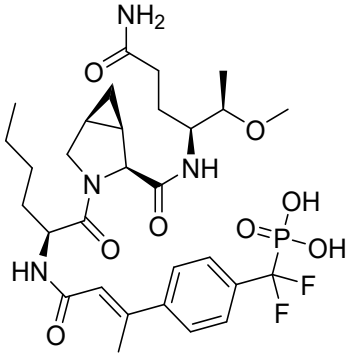
II-xx-2



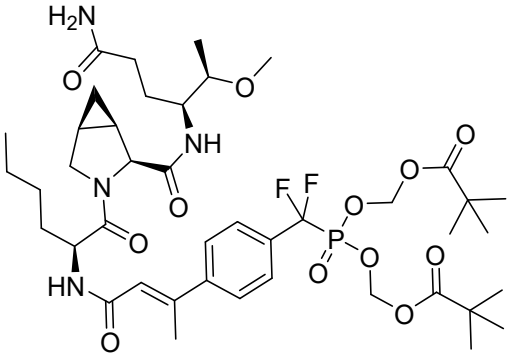
II-xx-3



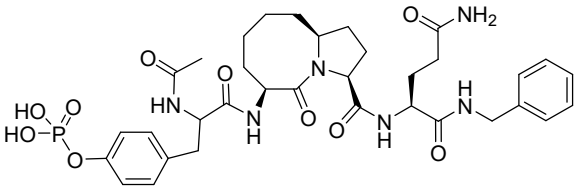
II-xx-4



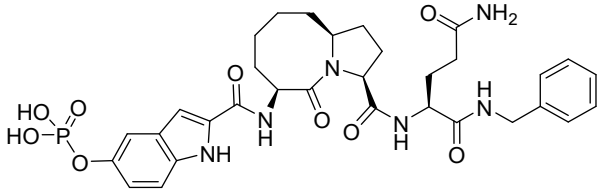
II-xx-5



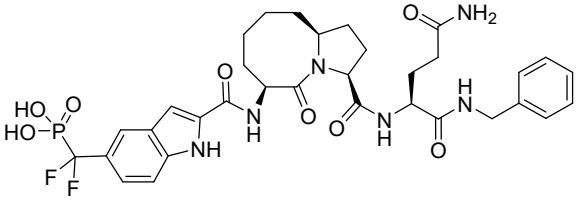
II-xx-6

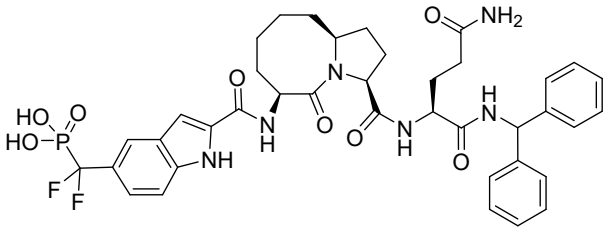


II-xx-7

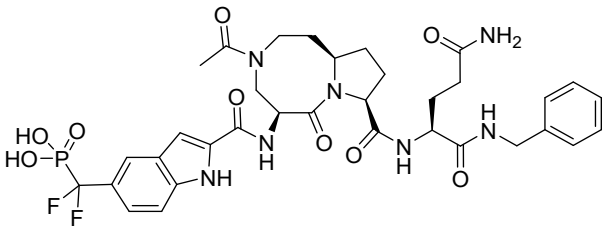


II-xx-8

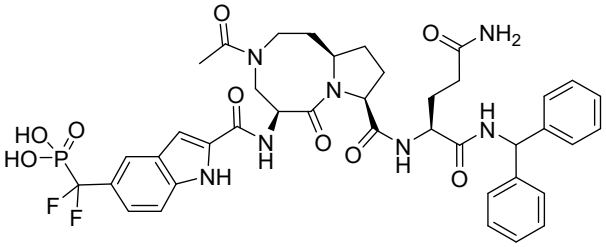




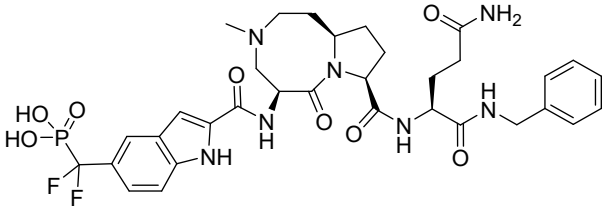
II-xx-9



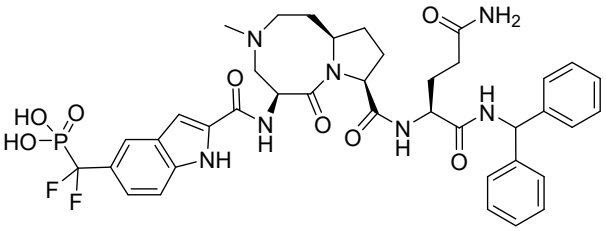
II-xx-10



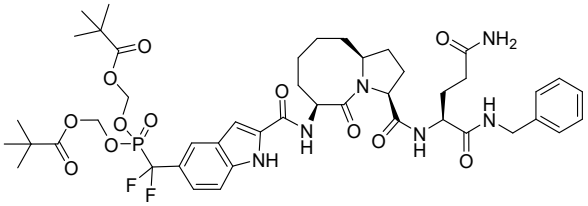
II-xx-11



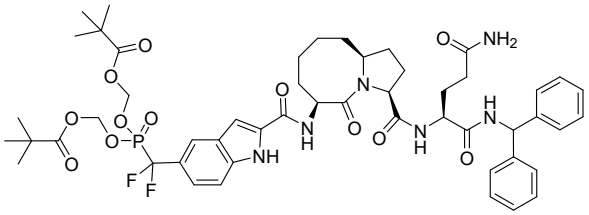
II-xx-12



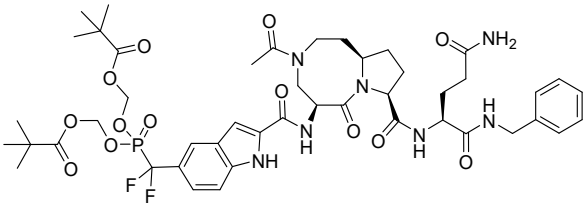
II-xx-13



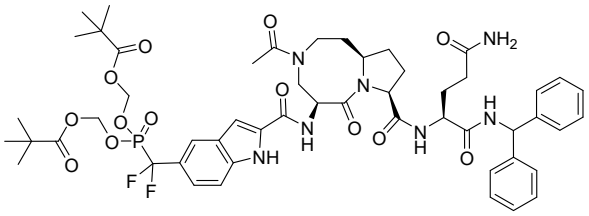
II-xx-14



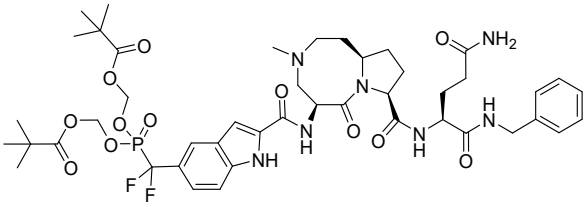
II-xx-15



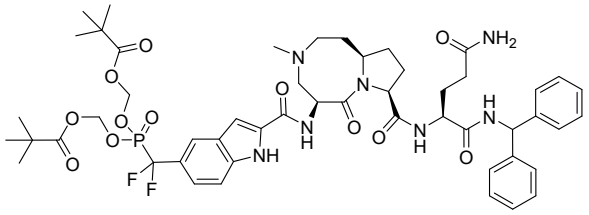
II-xx-16



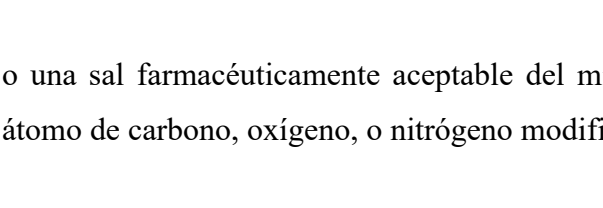
II-xx-17



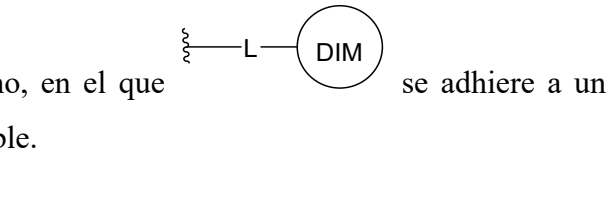
II-xx-18



II-xx-19



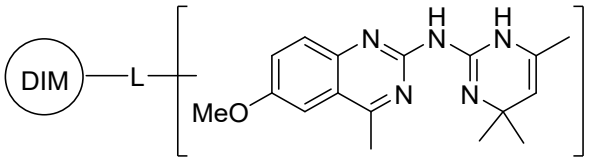
II-xx-20



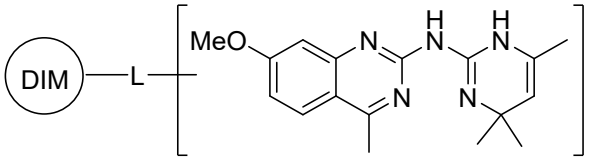
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

se adhiere a un átomo de carbono, oxígeno, o nitrógeno modificable.

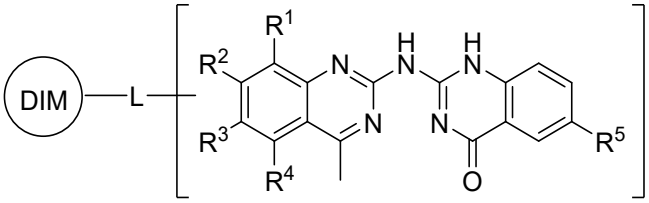
[000596] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II**, en el que STAT es una fracción de unión de STAT3 que forma de esta manera un compuesto de la fórmula **II-yy-1** a **II-yy-8**:



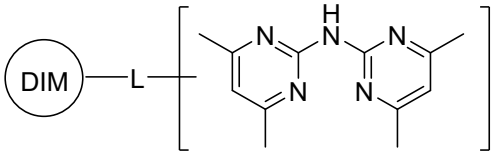
II-yy-1



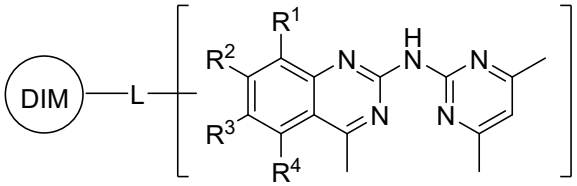
II-yy-2



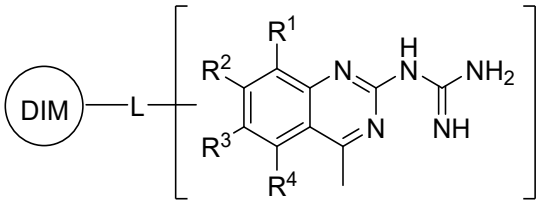
II-yy-3



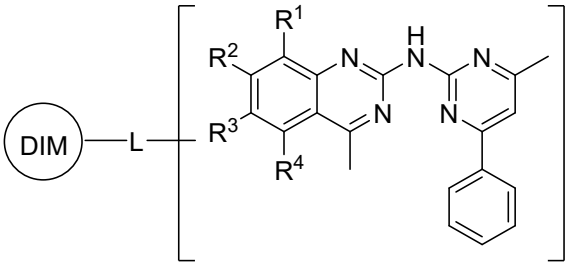
II-yy-4



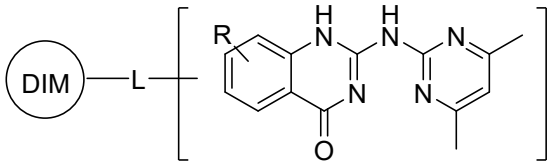
II-yy-5



II-yy-6



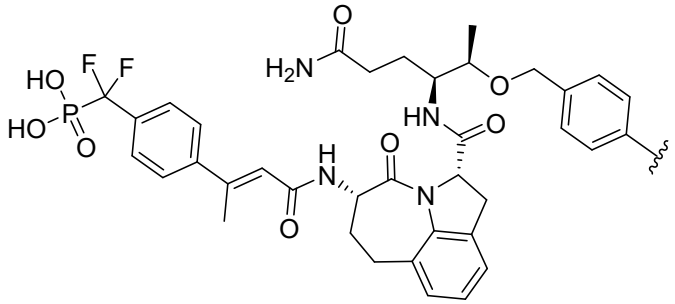
II-yy-7



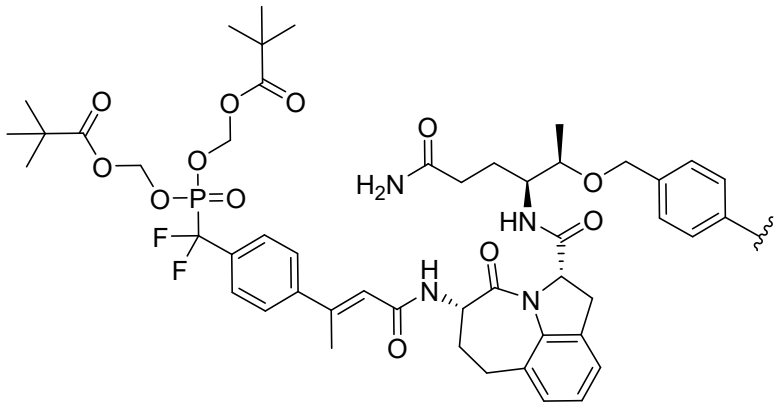
II-yy-8

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y DIM son como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, y en el que cada una de las variables R, R^1, R^2, R^3, R^4, y R^5 es como se describe y define en Jamroskovic, J. et al., *Quinzoline Ligands Induce Cancer Call Death through Selective STAT3 Inhibition and G-Quadruplex Stabilization*, J. Am. Chem. Soc., dx.doi.org/10.1021/jacs.9b11232, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

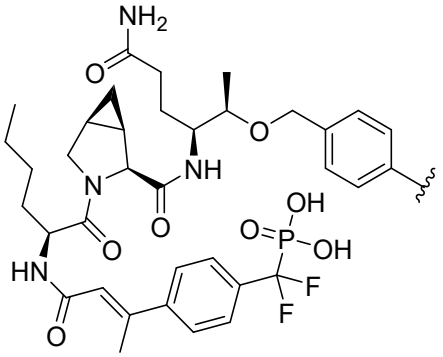
[000597] En algunas realizaciones, STAT es



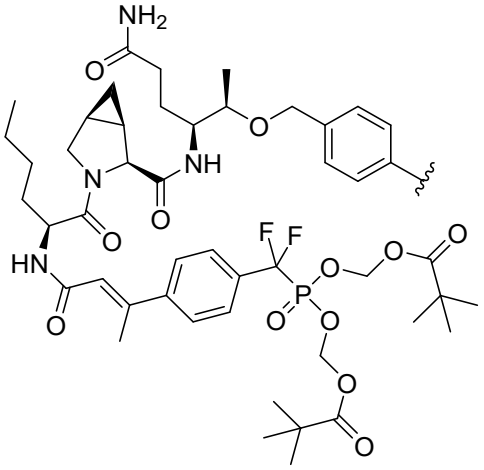
. En algunas realizaciones, STAT es



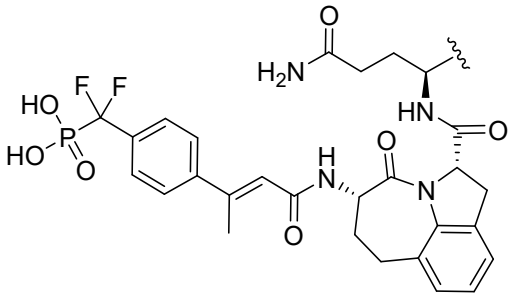
. En algunas realizaciones, STAT es



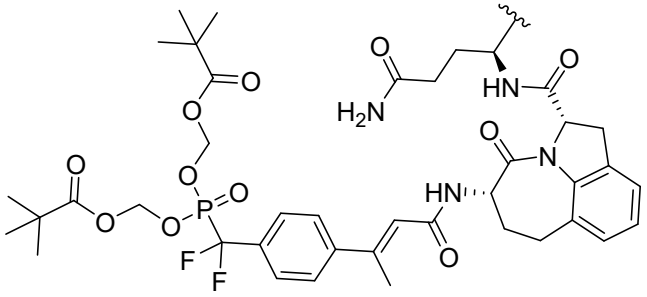
. En algunas realizaciones, STAT es



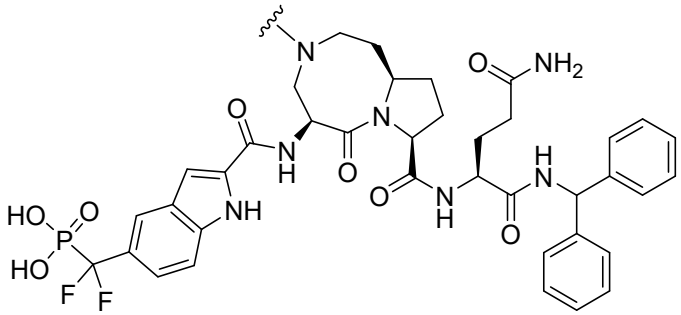
. En algunas realizaciones, STAT es



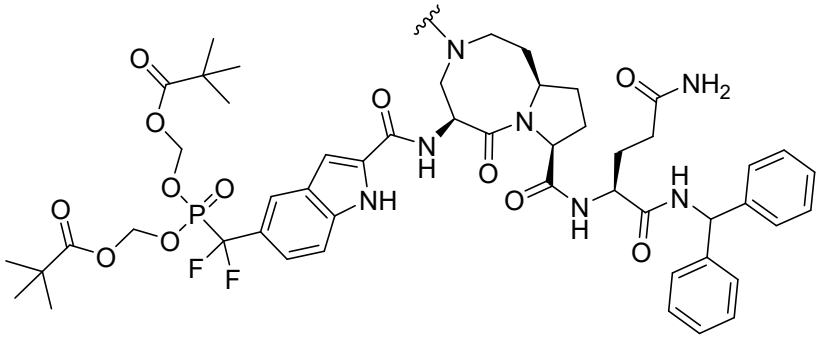
. En algunas realizaciones, STAT es



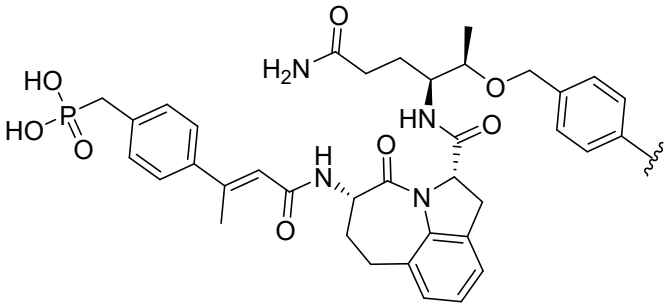
. En algunas realizaciones, STAT es



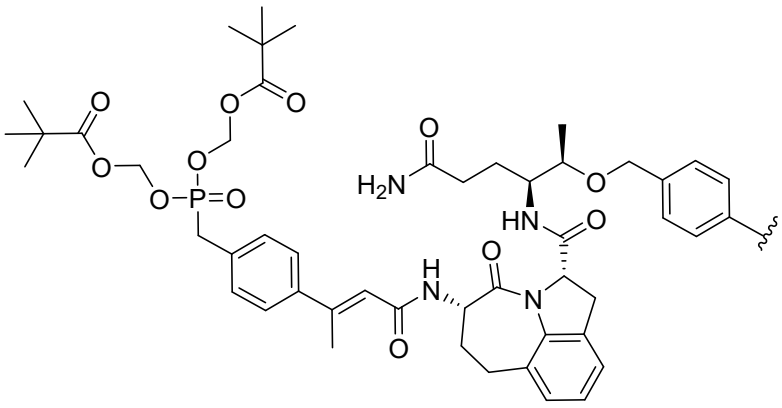
. En algunas realizaciones, STAT es



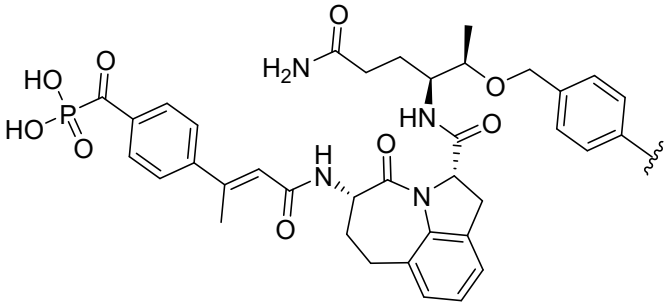
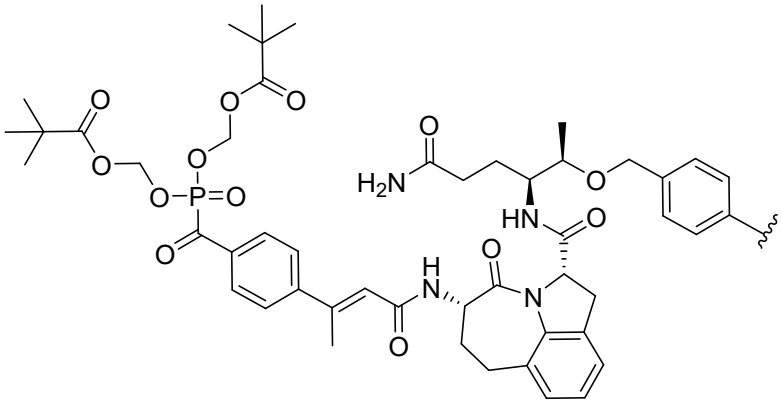
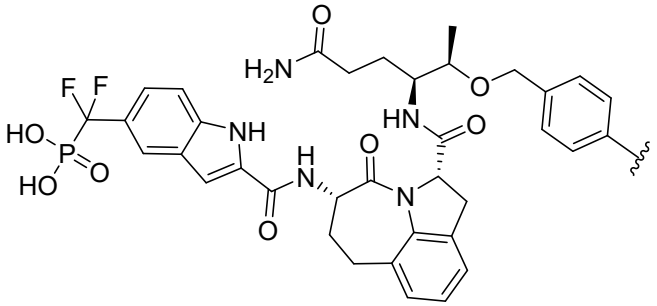
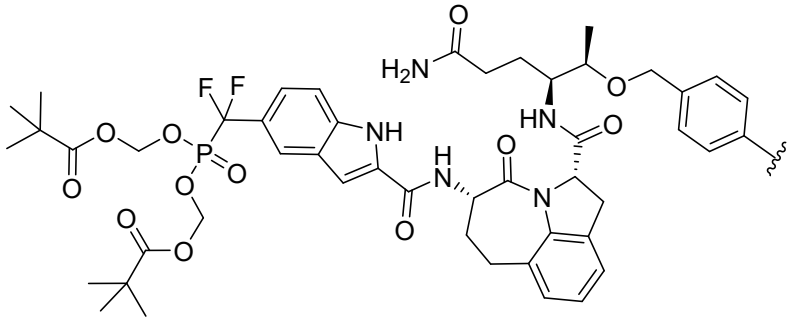
. En algunas realizaciones,

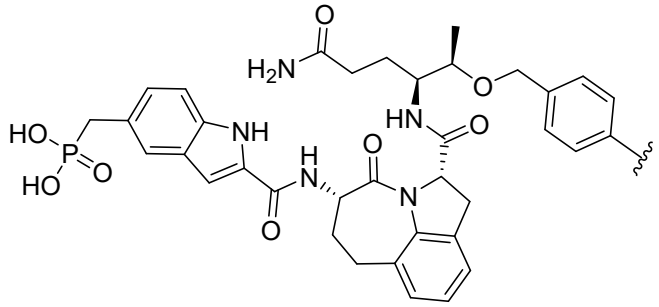
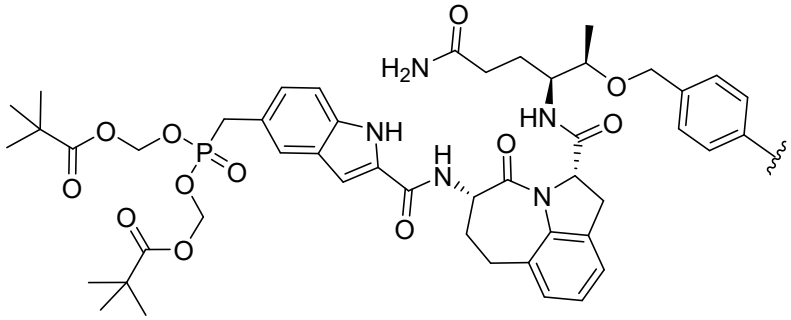
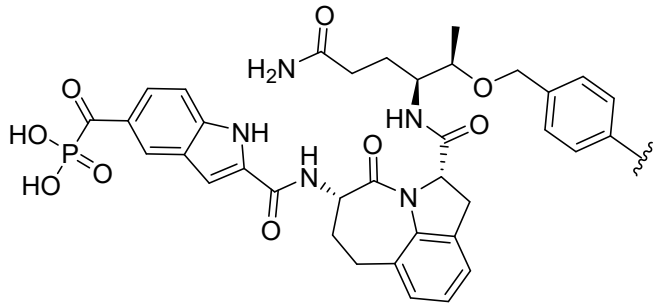
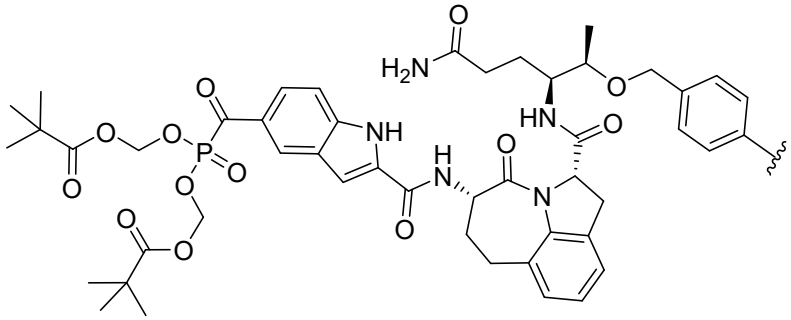
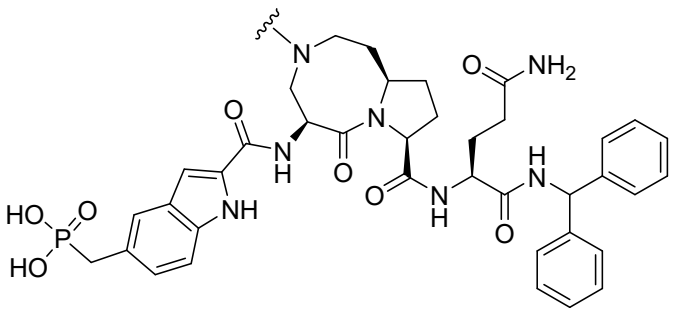


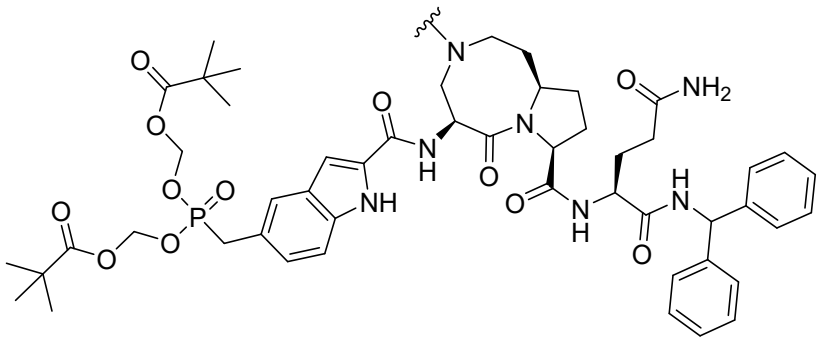
STAT es . En algunas realizaciones, STAT



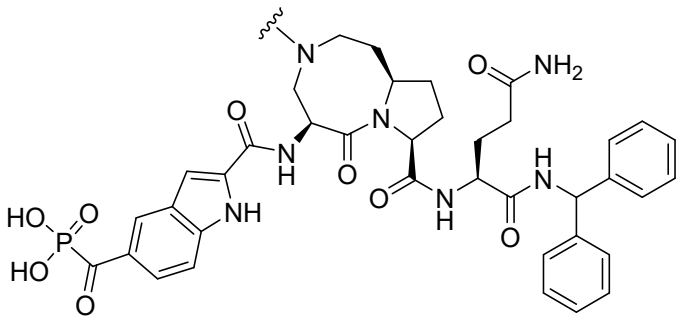
es . En algunas realizaciones,

STAT es  . En algunas realizaciones, STAT es  . En algunas realizaciones, STAT es  . En algunas realizaciones, STAT es  . En algunas realizaciones, STAT

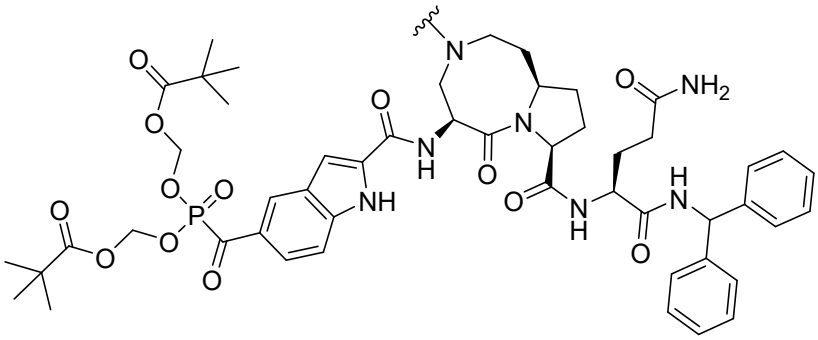
es  . En algunas realizaciones, STAT es  . En algunas realizaciones, STAT es  . En algunas realizaciones, STAT es  . En algunas realizaciones, STAT es  . En algunas realizaciones, STAT es



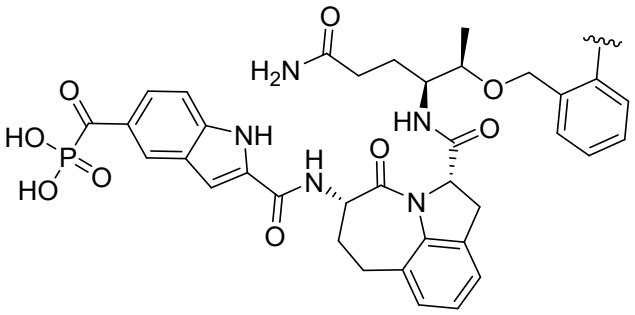
. En algunas realizaciones, STAT es



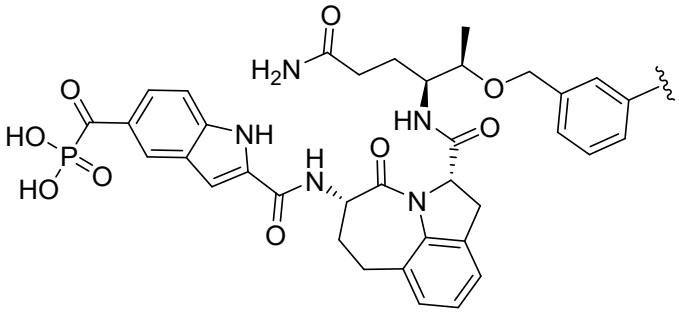
. En algunas realizaciones, STAT es



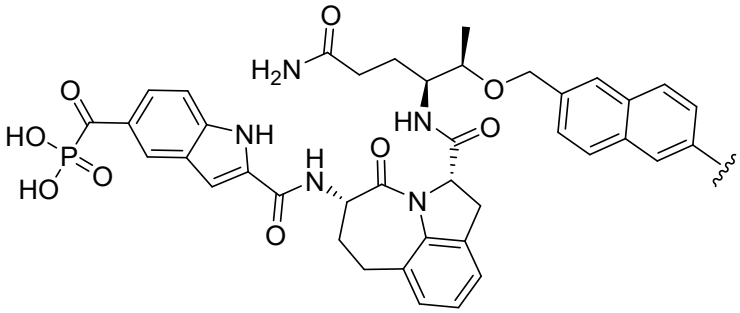
. En algunas realizaciones, STAT es



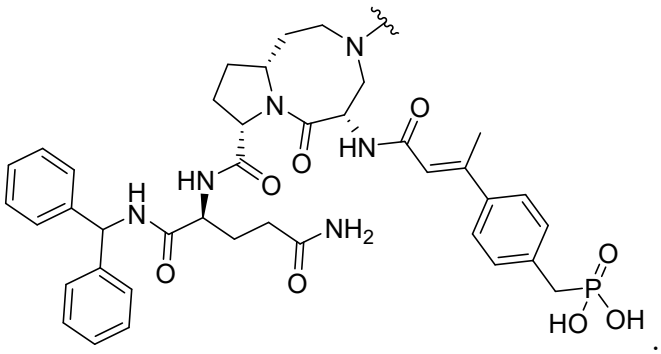
. En algunas realizaciones, STAT es



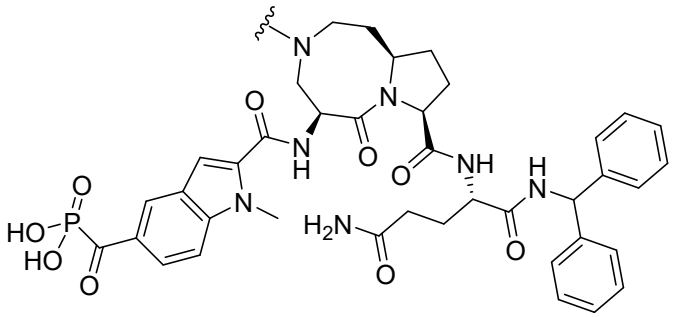
. En algunas realizaciones, STAT es



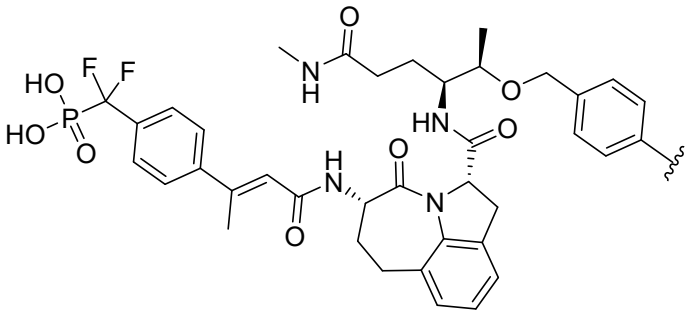
. En algunas realizaciones, STAT es



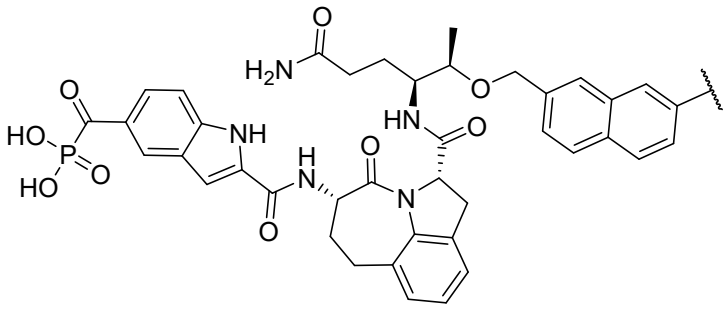
. En algunas realizaciones, STAT es



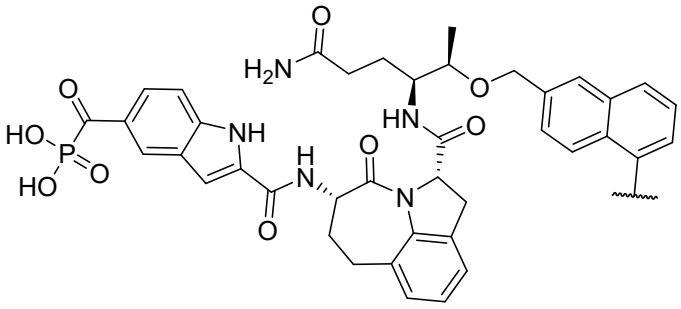
. En algunas realizaciones, STAT es



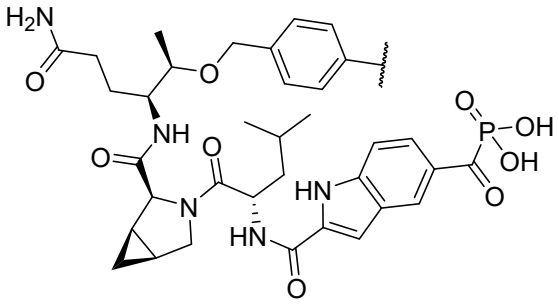
. En algunas realizaciones, STAT es



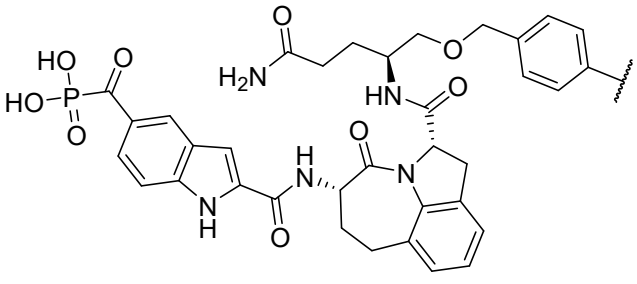
. En algunas realizaciones, STAT es



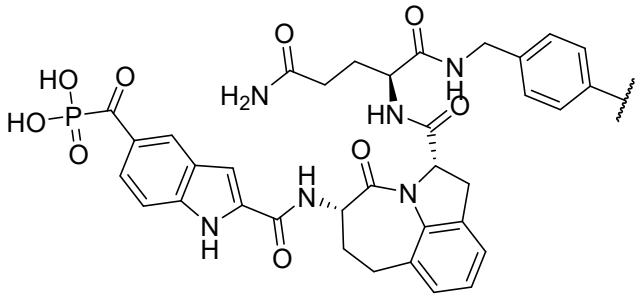
. En algunas realizaciones, STAT es



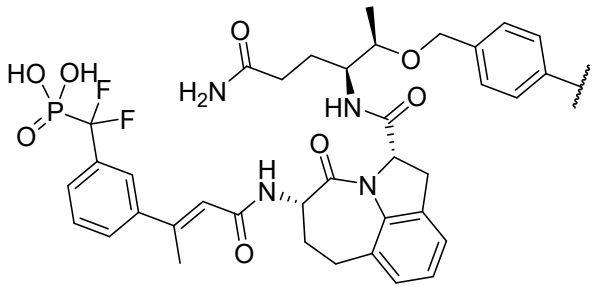
. En algunas realizaciones, STAT es



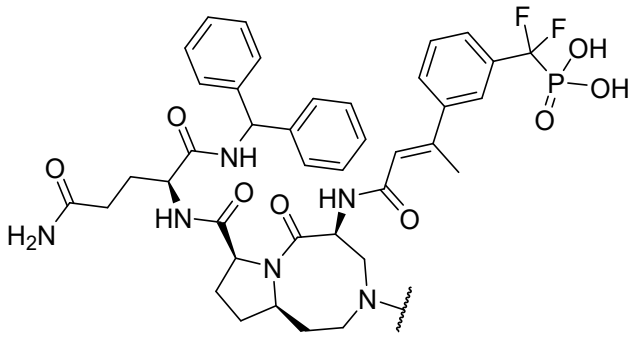
. En algunas realizaciones, STAT es



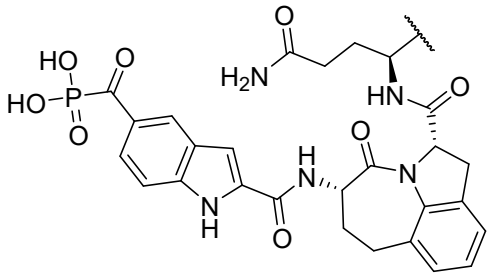
. En algunas realizaciones, STAT es



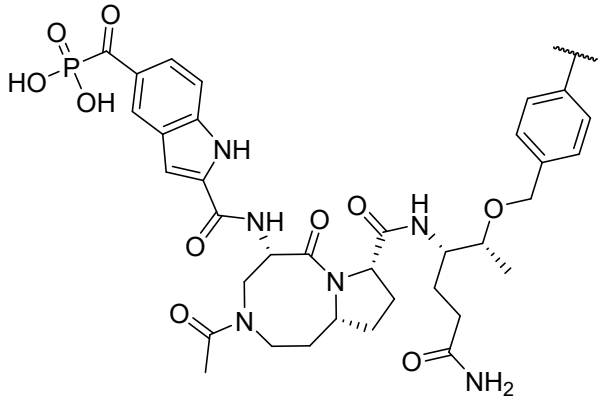
. En algunas realizaciones, STAT es



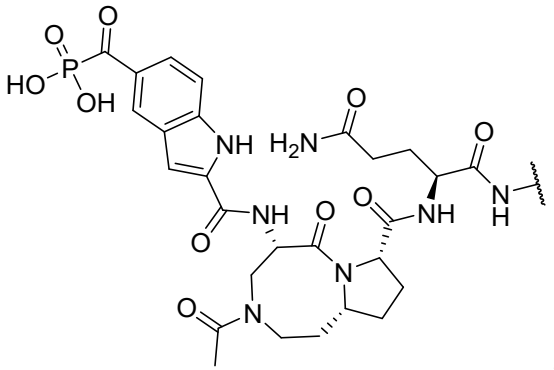
. En algunas realizaciones, STAT es



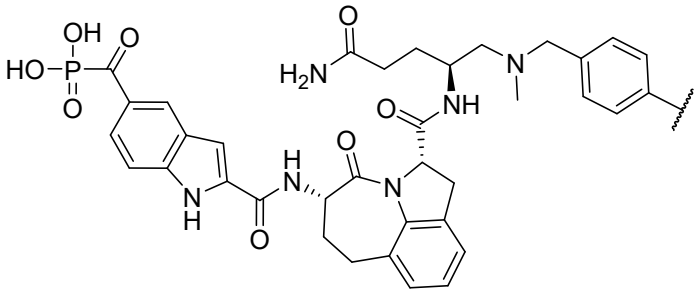
. En algunas realizaciones, STAT es



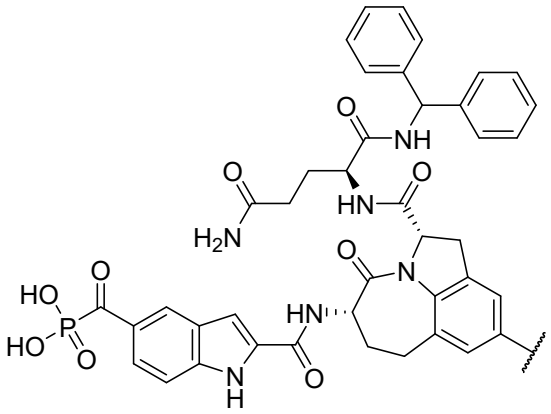
. En algunas realizaciones, STAT es



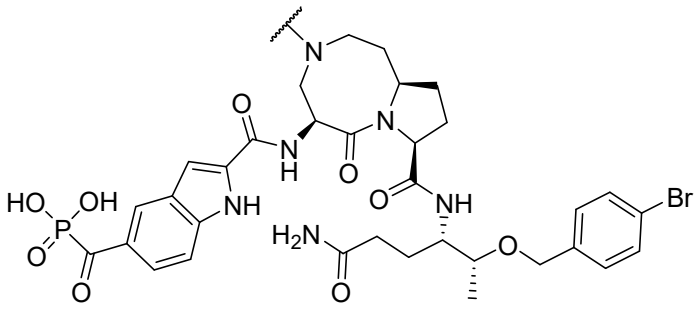
. En algunas realizaciones, STAT es



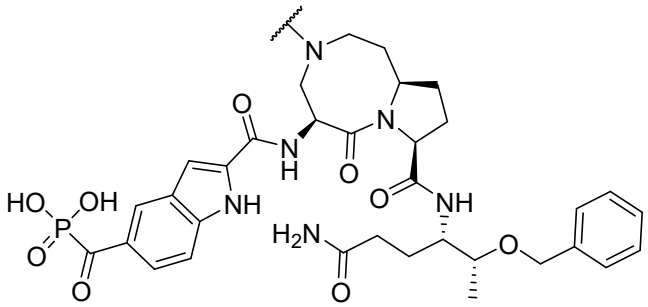
. En algunas realizaciones, STAT es



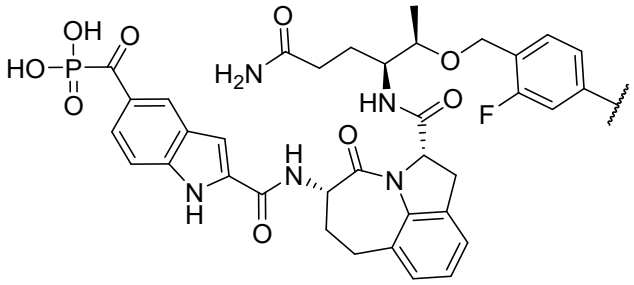
. En algunas realizaciones, STAT es



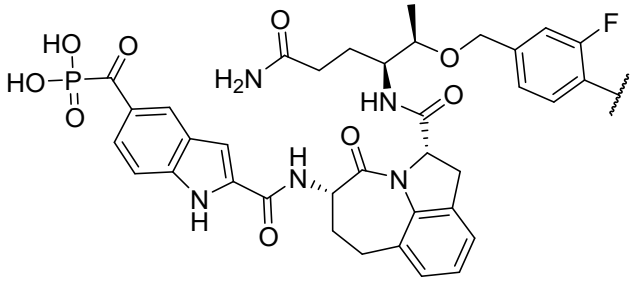
. En algunas realizaciones, STAT es



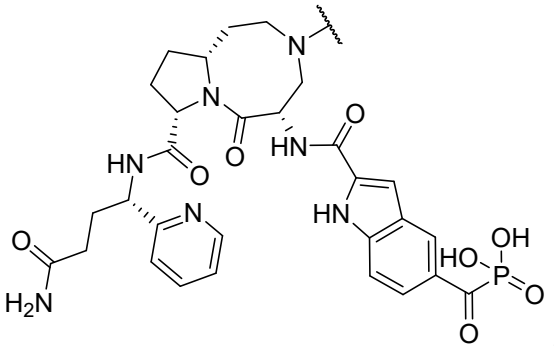
. En algunas realizaciones, STAT es.



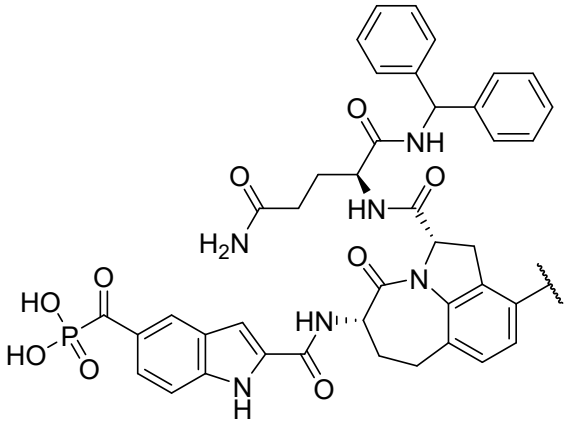
. En algunas realizaciones, STAT es



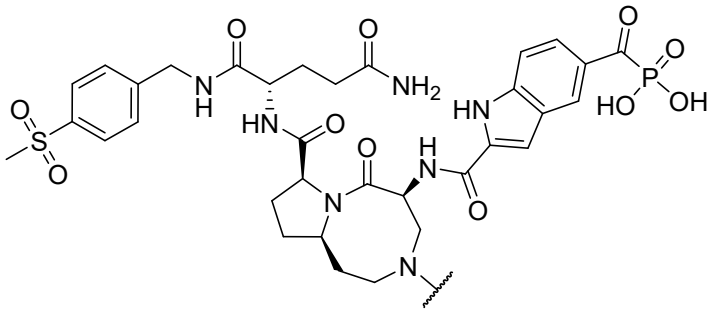
. En algunas realizaciones, STAT es



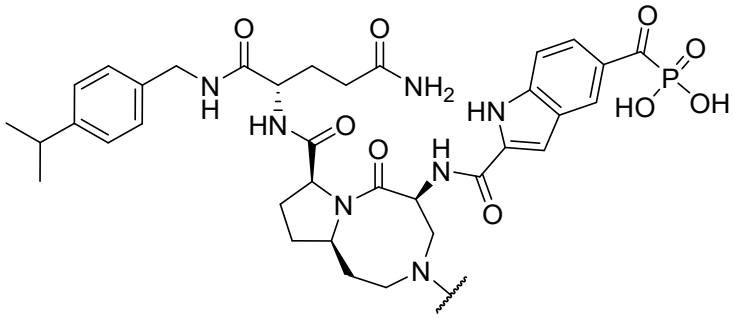
. En algunas realizaciones, STAT es



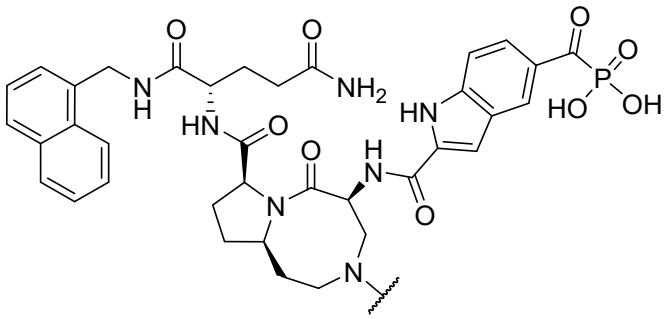
. En algunas realizaciones, STAT es



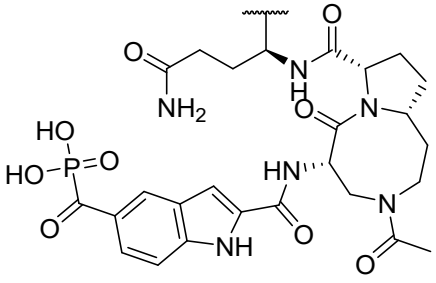
. En algunas realizaciones, STAT es

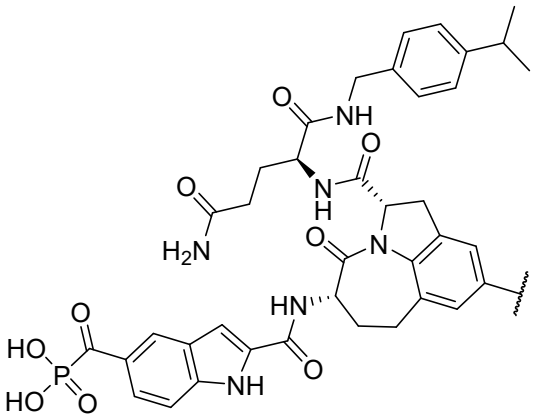


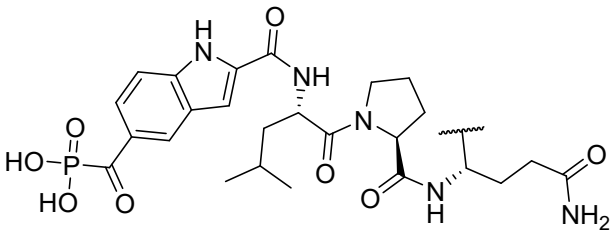
. En algunas realizaciones, STAT es

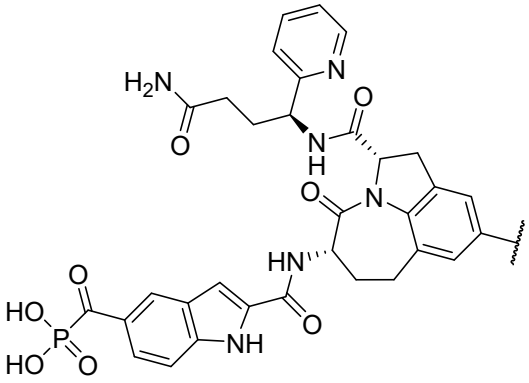


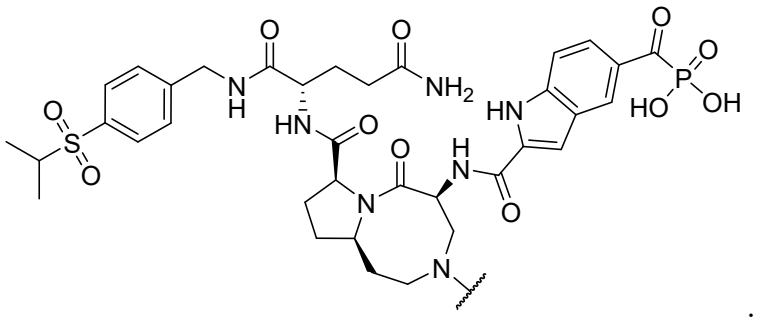
. En algunas realizaciones, STAT es


. En algunas realizaciones, STAT es


. En algunas realizaciones, STAT es


. En algunas realizaciones, STAT es

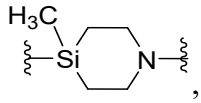
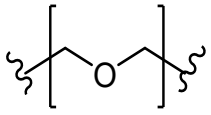
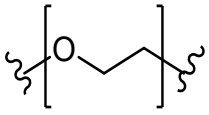
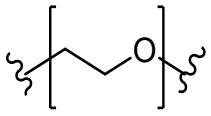
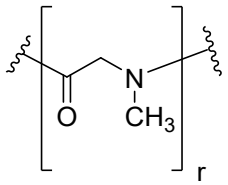
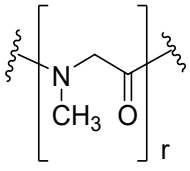

. En algunas realizaciones, STAT es



Ligador (L)

[000598] Como se definió anteriormente y se describe en el presente documento, L es una fracción bivalente que conecta STAT a LBM o STAT a DIM.

[000599] En algunas realizaciones, L es una fracción bivalente que conecta STAT a LBM. En algunas realizaciones, L es una fracción bivalente que conecta STAT a DIM. En algunas realizaciones, L es una fracción bivalente que conecta STAT a un imitador de lisina.

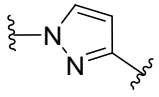
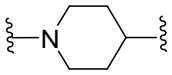
[000600] En algunas realizaciones, L es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo $C_{1-5}0$, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada bivalente, en la que 0-6 unidades de metileno de L se reemplazan independientemente por –C(D)(H)-, -$C(D)_2$–, –Cy-, -O-, -N(R)-, –$Si(R)_2$–, –Si(OH)(R)–, –$Si(OH)_2$–, –P(O)(OR)–, –P(O)(R)–, –$P(O)(NR_2)$–, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -N(R)$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, –N(R)C(O)O-,  ,  ,  ,  ,  , o  , en el que cada -Cy– es independientemente un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un espiro carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un espiro heterociclilenilo

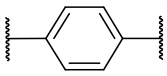
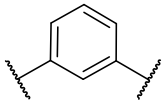
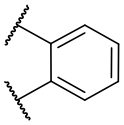
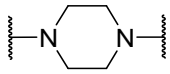
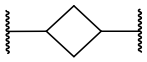
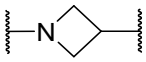
saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o un heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y en el que r es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

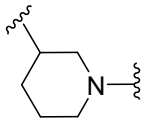
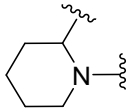
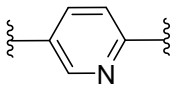
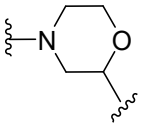
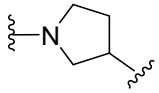
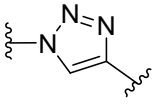
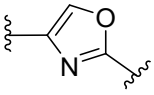
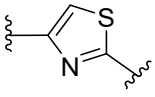
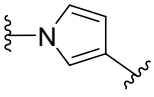
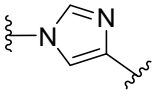
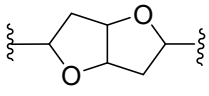
[000601] En algunas realizaciones, L se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1** o **Tabla 1A**, a continuación.

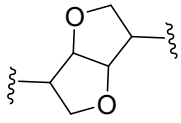
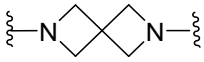
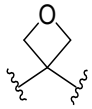
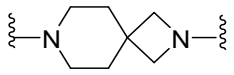
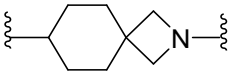
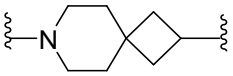
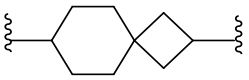
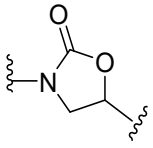
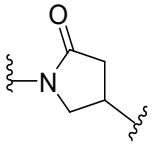
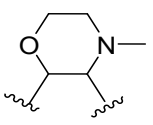
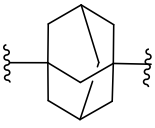
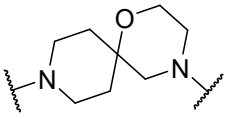
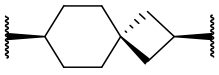
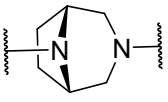
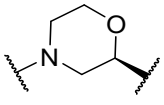
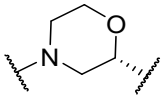
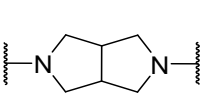
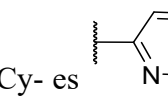
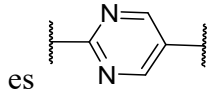
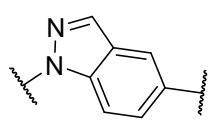
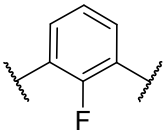
[000602] En algunas realizaciones, cada -Cy– es independientemente un fenilenilo bivalente opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada -Cy– es independientemente un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada -Cy– es independientemente un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada -Cy– es independientemente un espiro carbocicllenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada -Cy– es independientemente un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada -Cy– es independientemente un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, cada -Cy– es independientemente un espiro heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, cada -Cy– es independientemente un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, cada -Cy– es independientemente un heteroarilenilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas realizaciones, cada -Cy– es independientemente un heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de

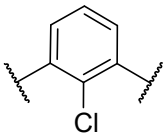
nitrógeno, oxígeno, o azufre.

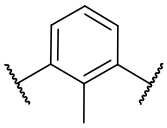
[000603] En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  .

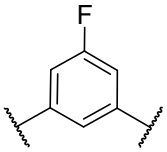
[000604] En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  .

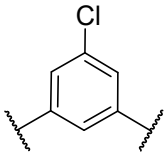
[000605] En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy-

es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, –Cy- es . En algunas realizaciones, –Cy- es . En algunas realizaciones, –Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es .

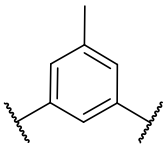
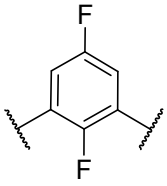
En algunas realizaciones, -Cy- es 

. En algunas realizaciones, -Cy- es 
.

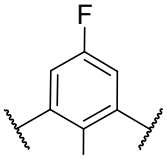
En algunas realizaciones, -Cy- es 

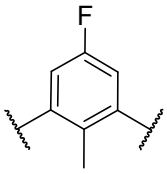
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

.

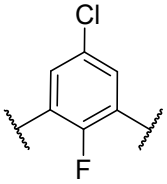
En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

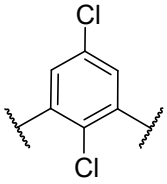
.

En algunas realizaciones, -Cy- es 

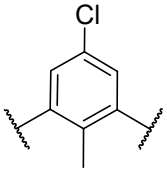
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

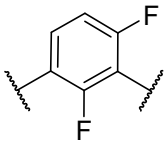
.

En algunas realizaciones, -Cy- es 

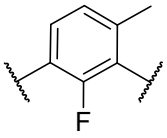
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

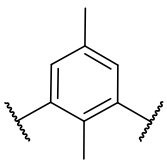
.

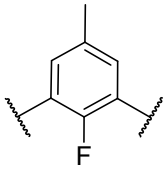
En algunas realizaciones, -Cy- es 

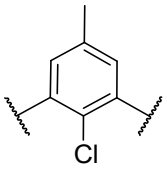
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

.

En algunas realizaciones, -Cy- es 

. En algunas realizaciones, -Cy- es 
.

En algunas realizaciones, -Cy- es 

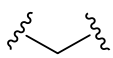
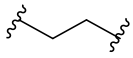
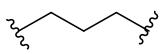
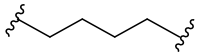
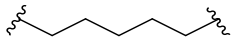
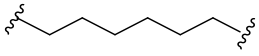
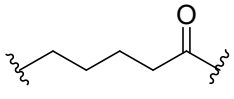
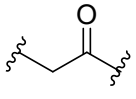
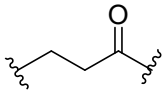
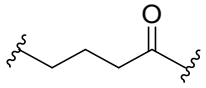
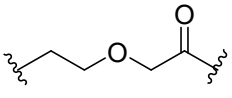
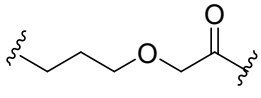
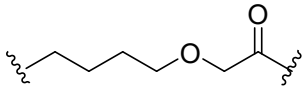
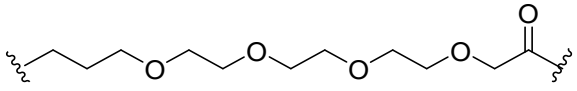
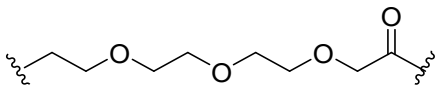
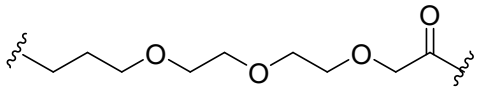
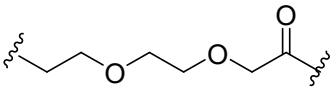
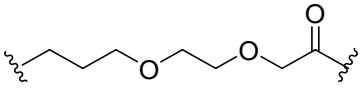
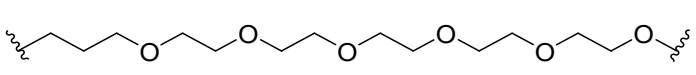
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

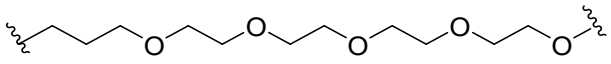
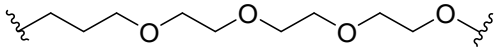
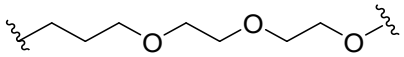
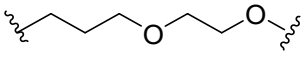
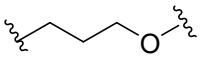
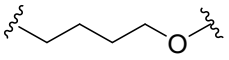
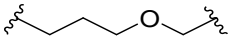
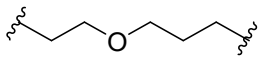
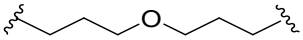
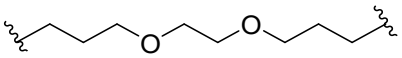
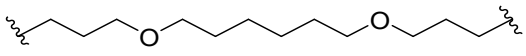
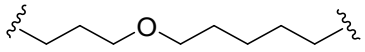
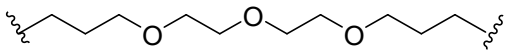
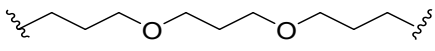
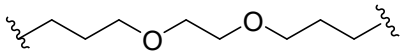
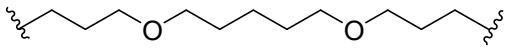
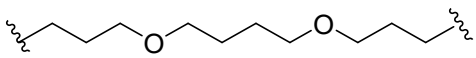
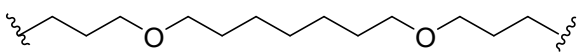
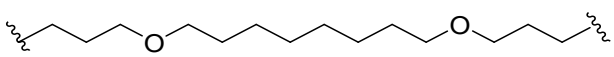
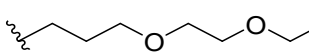
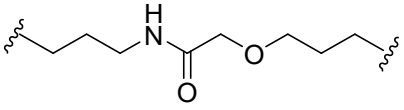
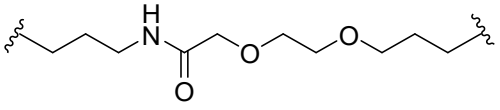
.

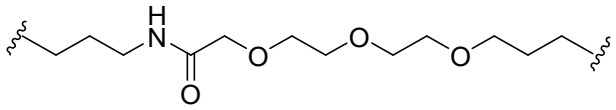
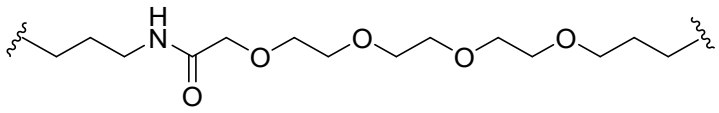
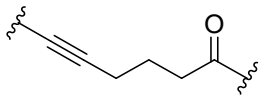
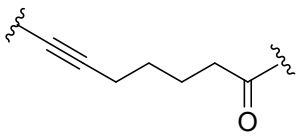
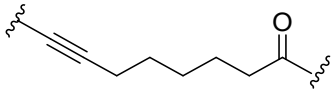
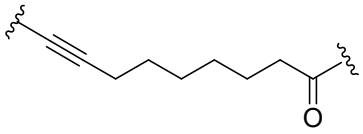
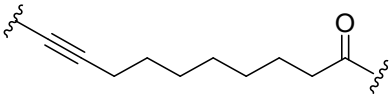
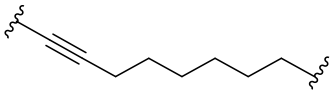
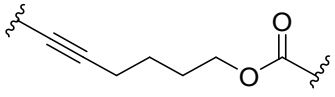
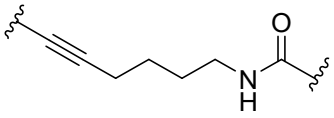
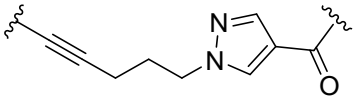
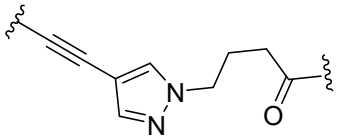
[000606] En algunas realizaciones, -Cy- se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1** o **Tabla 1A**, a continuación.

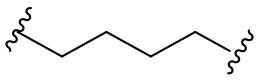
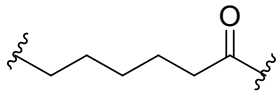
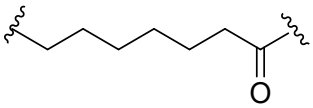
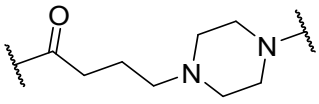
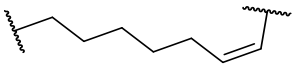
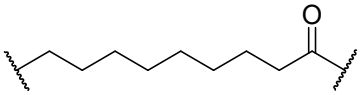
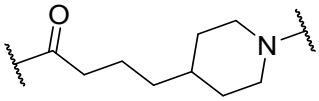
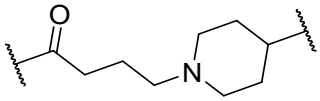
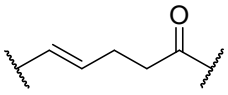
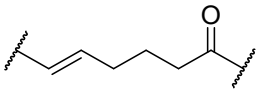
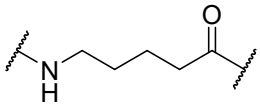
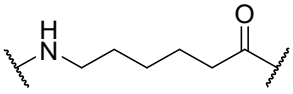
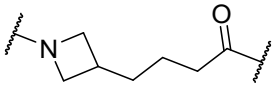
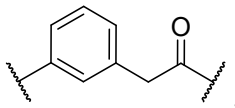
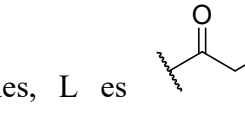
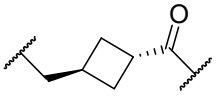
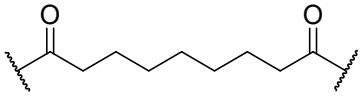
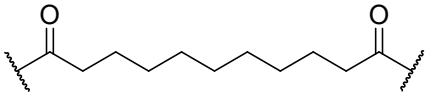
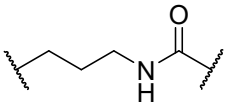
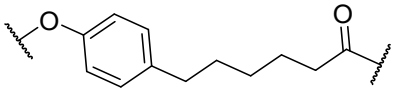
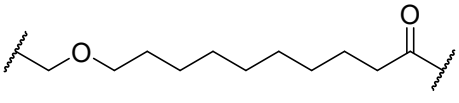
[000607] En algunas realizaciones, r es 0, En algunas realizaciones, r es 1. En algunas realizaciones, r es 2. En algunas realizaciones, r es 3. En algunas realizaciones, r es 4. En algunas realizaciones, r es 5. En algunas realizaciones, r es 6. En algunas realizaciones, r es 7. En algunas realizaciones, r es 8. En algunas realizaciones, r es 9. En algunas realizaciones, r es 10.

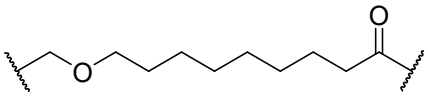
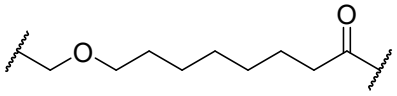
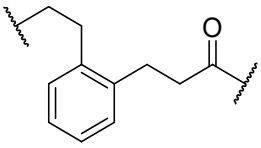
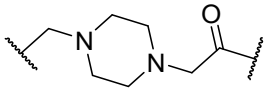
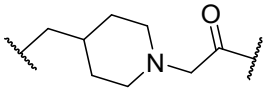
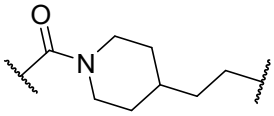
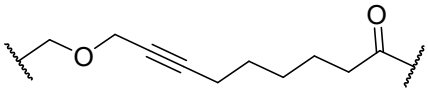
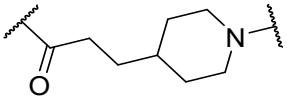
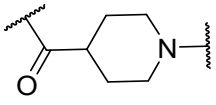
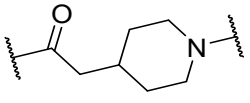
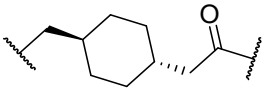
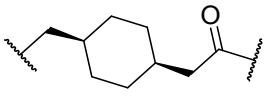
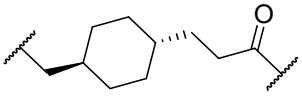
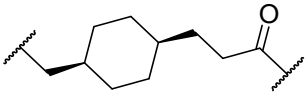
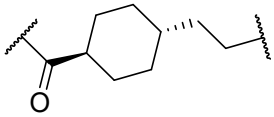
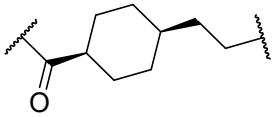
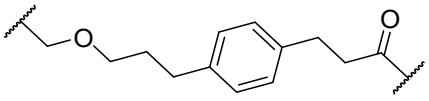
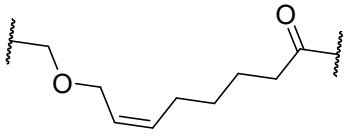
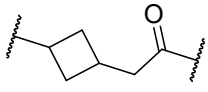
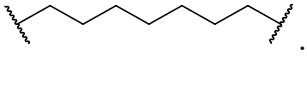
[000608] En algunas realizaciones, r se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1** o **Tabla 1A**, a continuación.

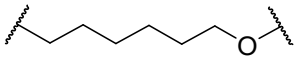
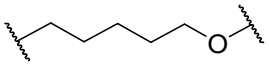
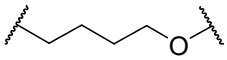
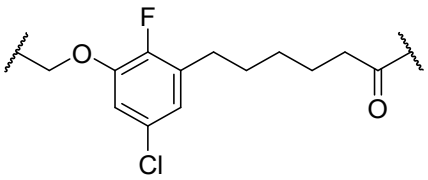
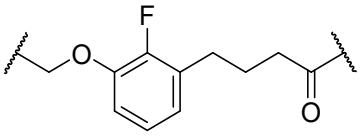
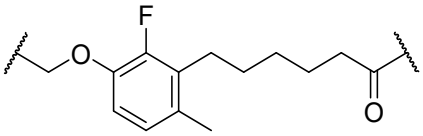
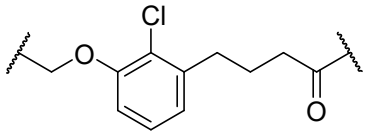
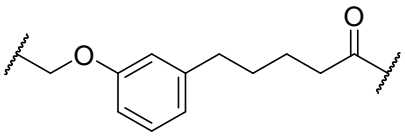
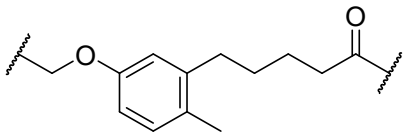
[000609] En algunas realizaciones, L es un enlace covalente. En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es

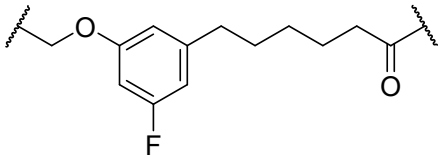
 . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L

es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es 

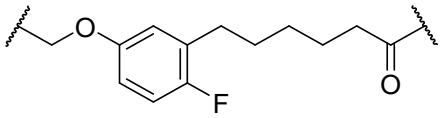
 . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  .

 . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es . En algunas realizaciones, L es . En algunas realizaciones, L es . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es 

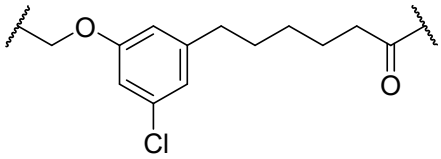
En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  .



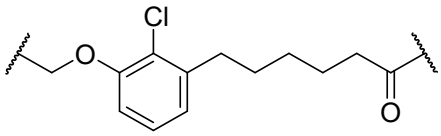
. En algunas realizaciones, L es



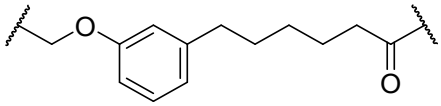
. En algunas realizaciones, L es



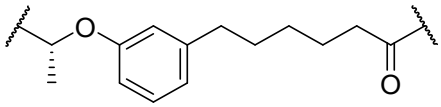
. En algunas realizaciones, L es



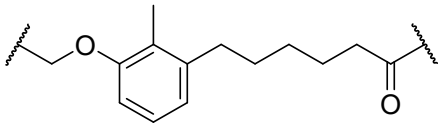
. En algunas realizaciones, L es



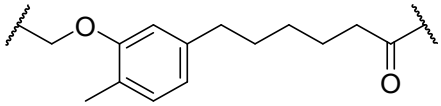
. En algunas realizaciones, L es



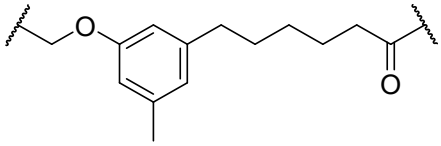
. En algunas realizaciones, L es



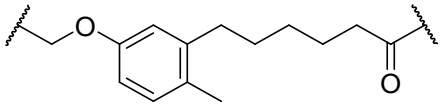
. En algunas realizaciones, L es



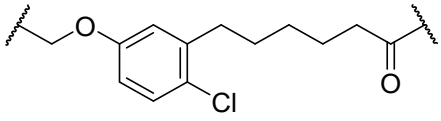
. En algunas realizaciones, L es



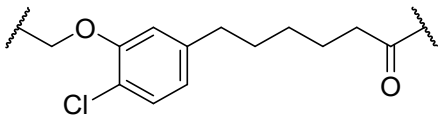
. En algunas realizaciones, L es

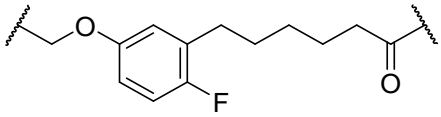


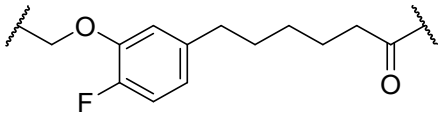
. En algunas realizaciones, L es

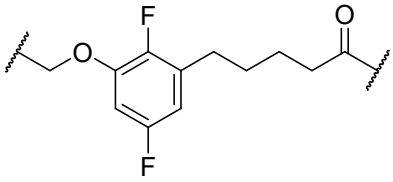


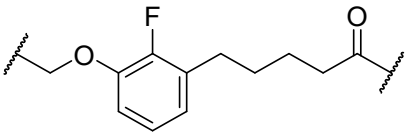
. En algunas realizaciones, L es

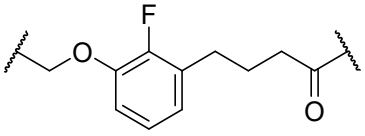


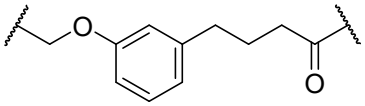
. En algunas realizaciones, L es 

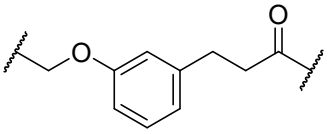
. En algunas realizaciones, L es 

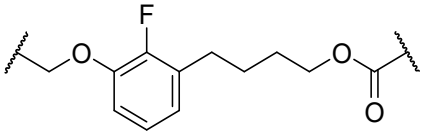
. En algunas realizaciones, L es 

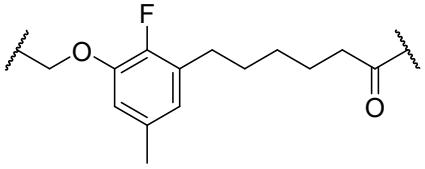
. En algunas realizaciones, L es 

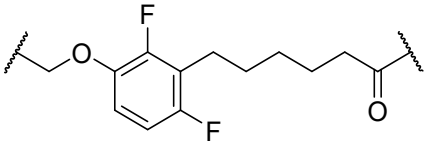
. En algunas realizaciones, L es 

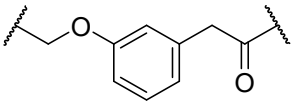
. En algunas realizaciones, L es 

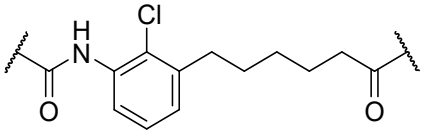
. En algunas realizaciones, L es 

. En algunas realizaciones, L es 

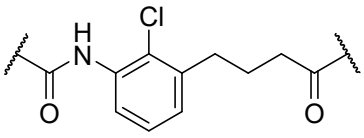
. En algunas realizaciones, L es 

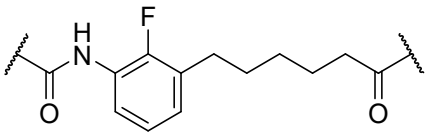
. En algunas realizaciones, L es 

. En algunas realizaciones, L es 

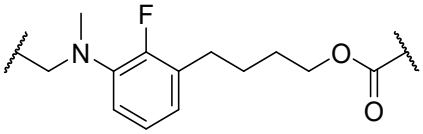
. En algunas realizaciones, L es 

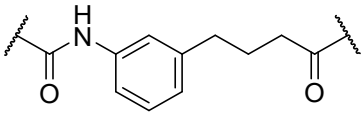
. En algunas realizaciones, L es

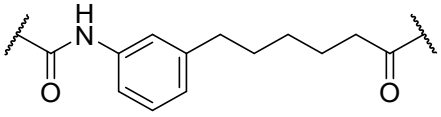


. En algunas realizaciones, L es 

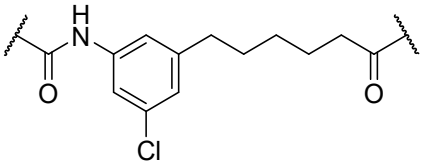
.

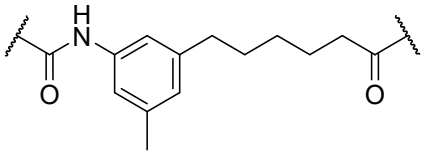
En algunas realizaciones, L es 

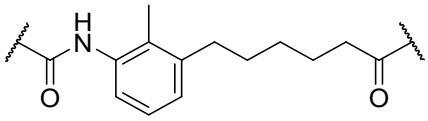
. En algunas realizaciones, L es 

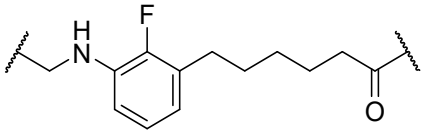
. En algunas realizaciones, L es 

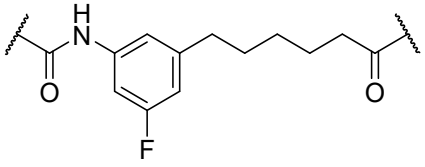
.

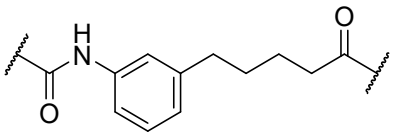
En algunas realizaciones, L es 

. En algunas realizaciones, L es 

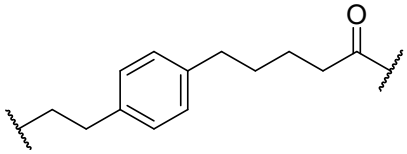
. En algunas realizaciones, L es 

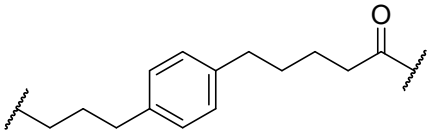
. En algunas realizaciones, L es 

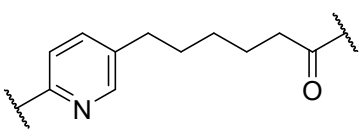
. En algunas realizaciones, L es 

. En algunas realizaciones, L es 

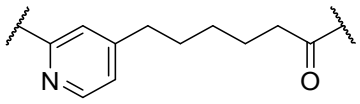
.

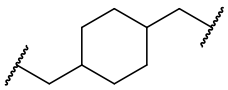
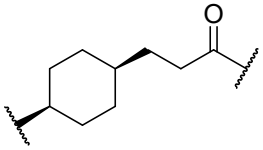
En algunas realizaciones, L es 

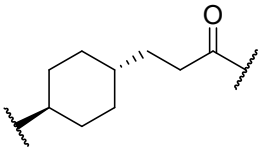
. En algunas realizaciones, L es 

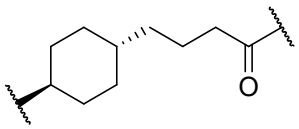
. En algunas realizaciones, L es 

.

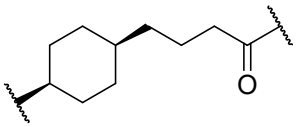
En algunas realizaciones, L es 

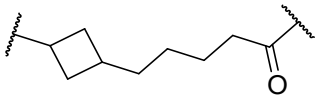
. En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es 

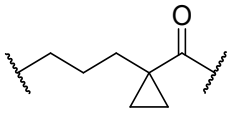
. En algunas realizaciones, L es 

. En algunas realizaciones, L es 

.

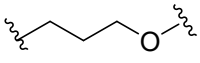
En algunas realizaciones, L es 

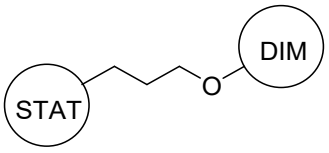
. En algunas realizaciones, L es 

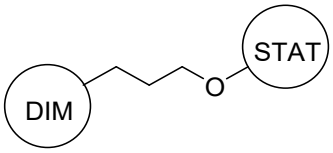
. En algunas realizaciones, L es 

.

[000610] En algunas realizaciones, L se selecciona de aquellos representados en la **Tabla 1** o **Tabla 1A**, a continuación.

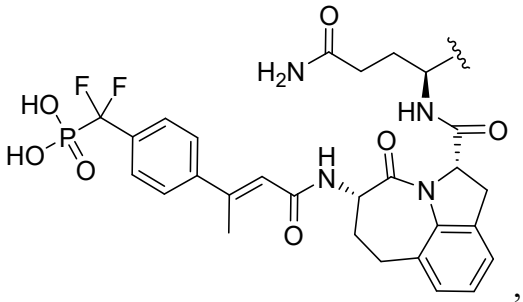
[000611] Sin limitación, el punto de adhesión de L a STAT y DIM puede ser, por ejemplo cuando L es 

, cualquiera de 

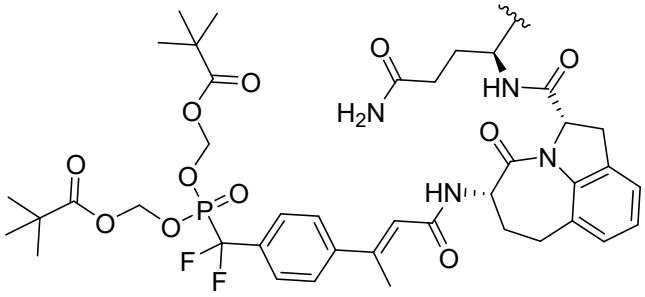
o 

.

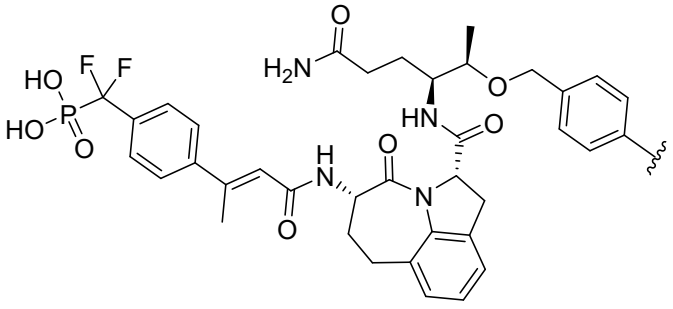
[000612] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es


, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

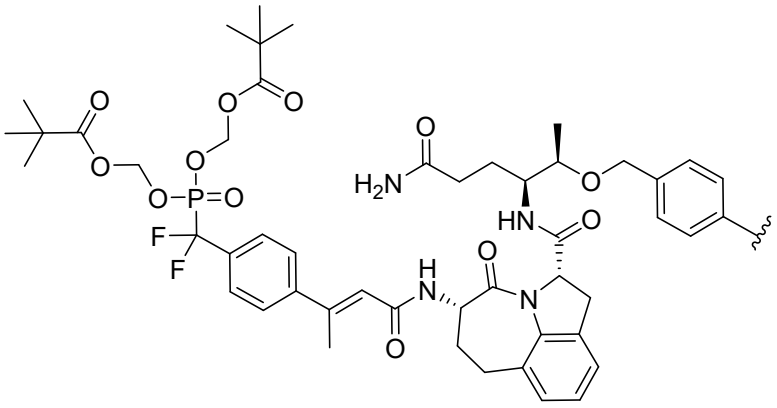
[000613] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es


, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000614] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es

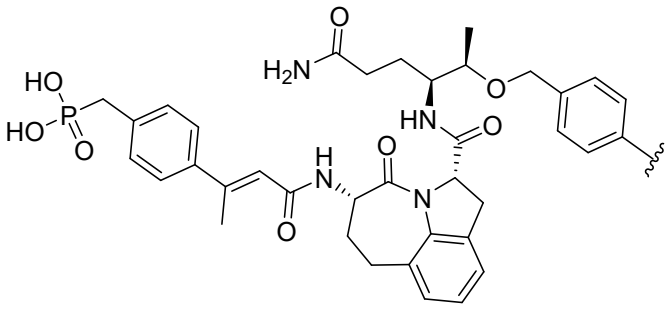

, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000615] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



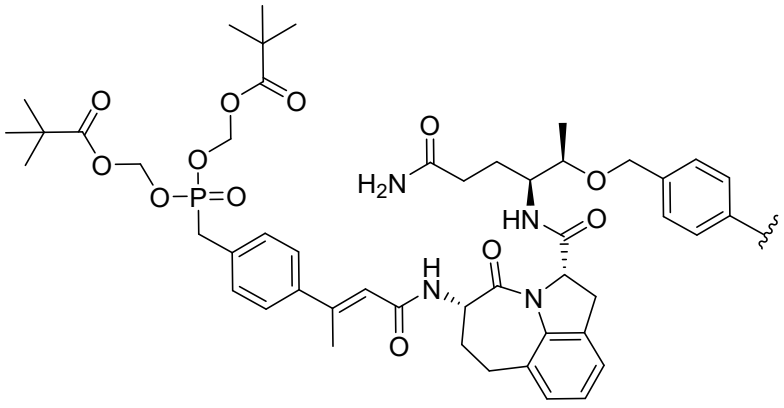
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000616] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

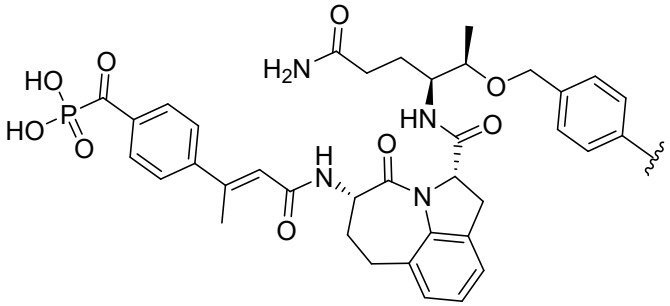
[000617] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la

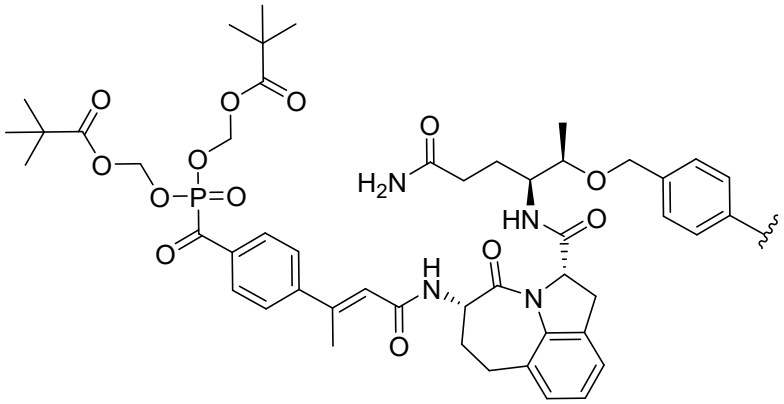
Tabla B a continuación.

[000618] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



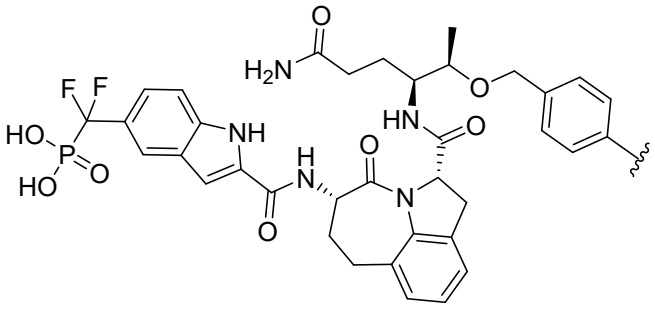
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000619] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

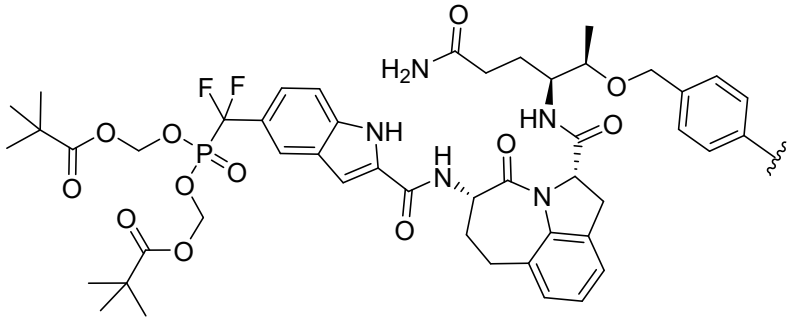
[000620] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



, LBM se selecciona de cualquiera de

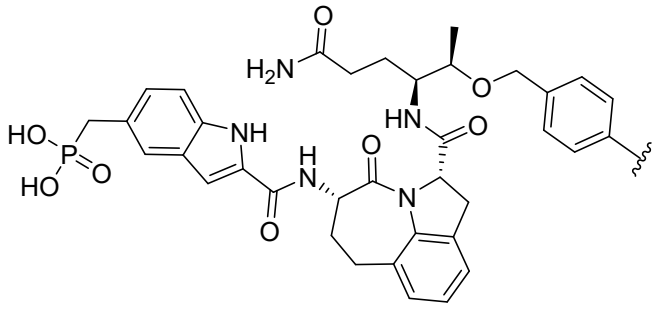
aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000621] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



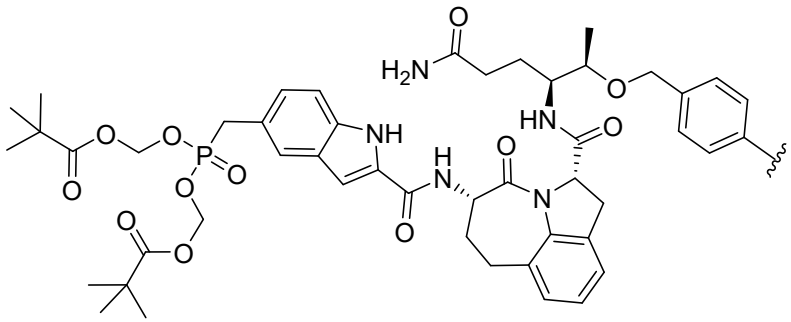
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000622] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

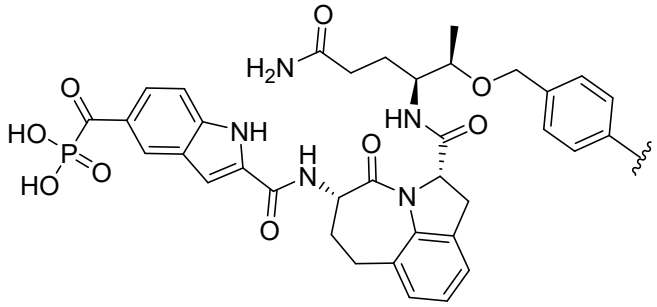
[000623] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



, LBM se selecciona de cualquiera

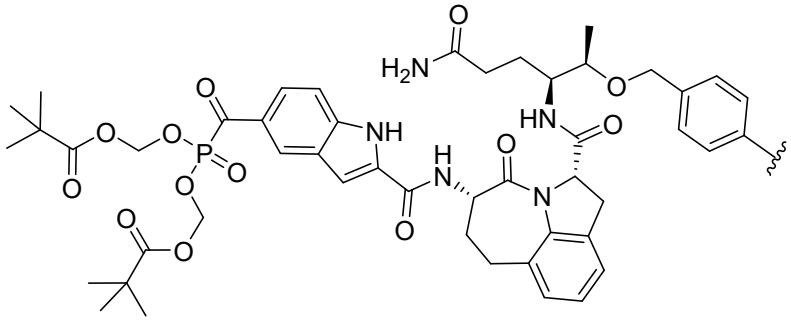
de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000624] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



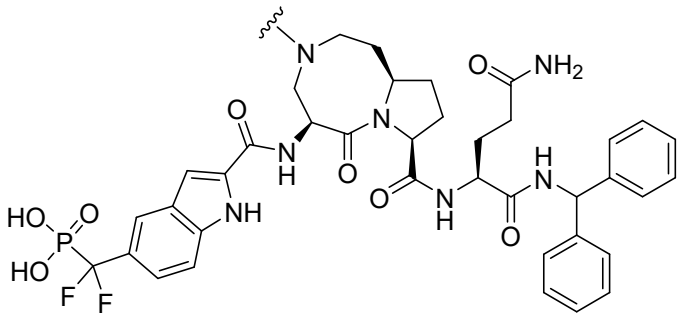
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000625] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

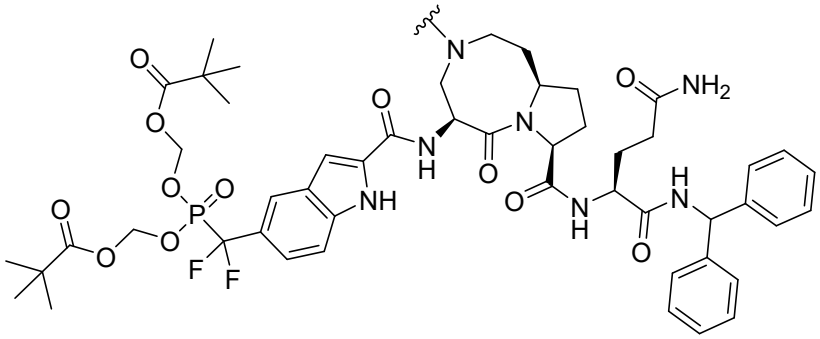
[000626] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



, LBM se selecciona de cualquiera de

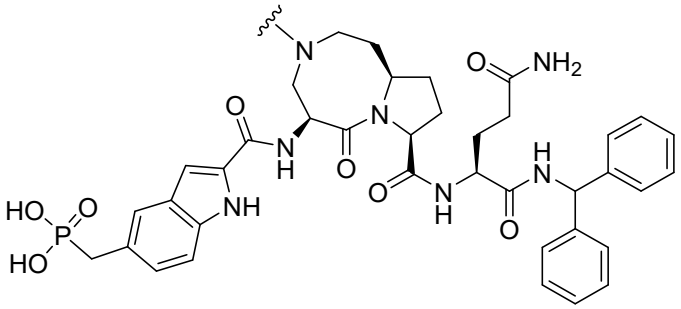
aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000627] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



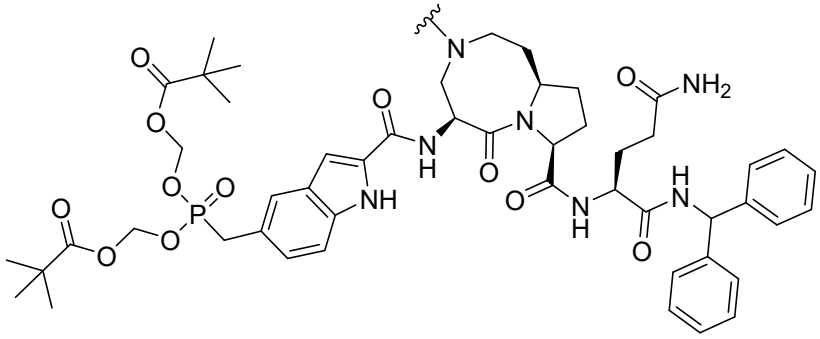
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000628] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

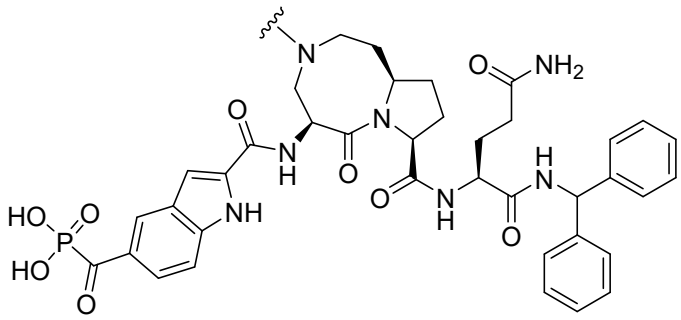
[000629] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



, LBM se selecciona de

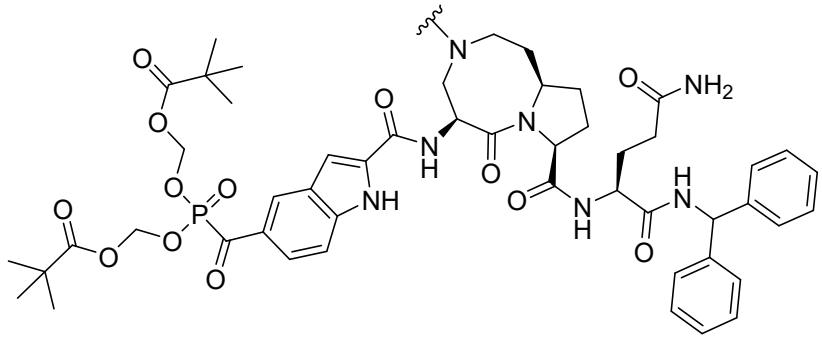
cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000630] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



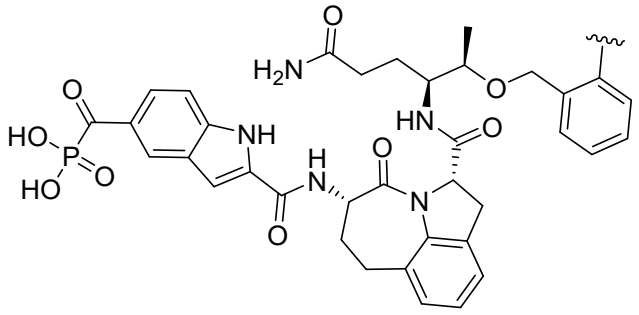
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000631] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

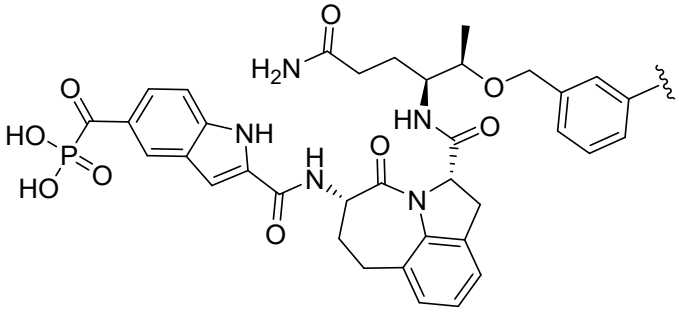
[000632] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos

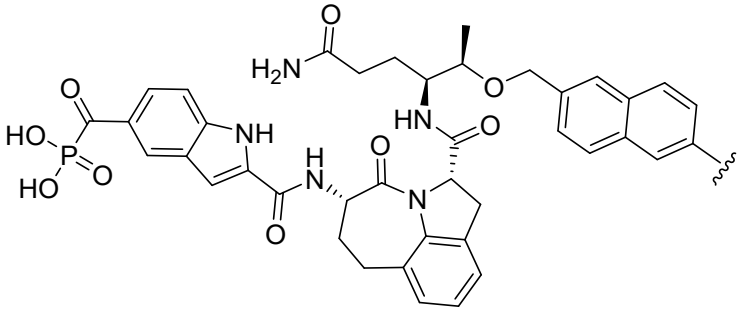
en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000633] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



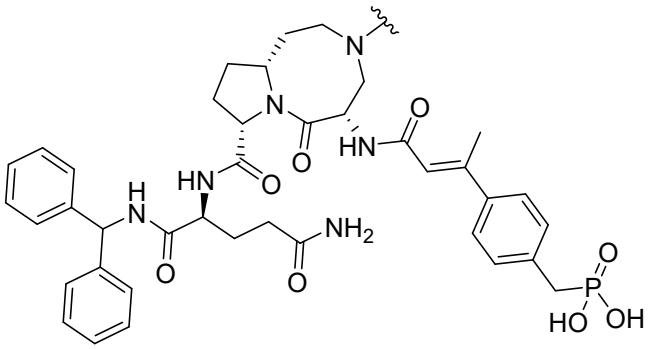
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000634] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

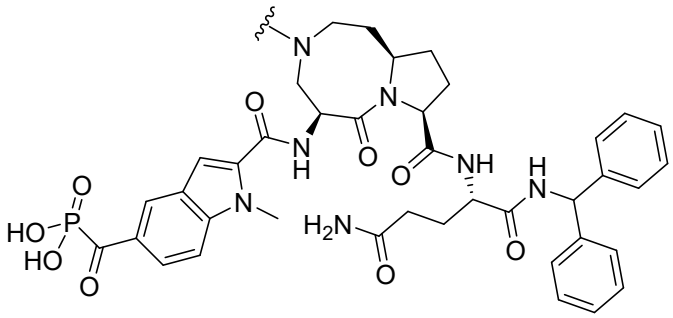
[000635] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos

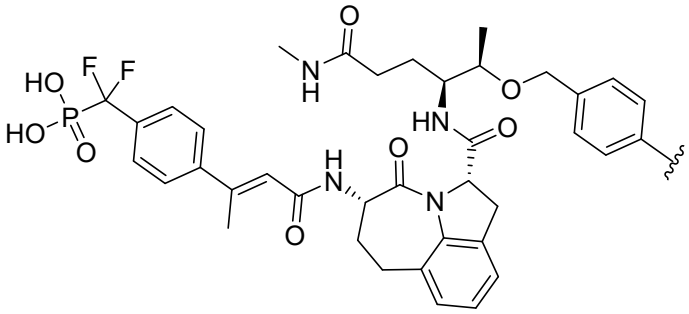
en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000636] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



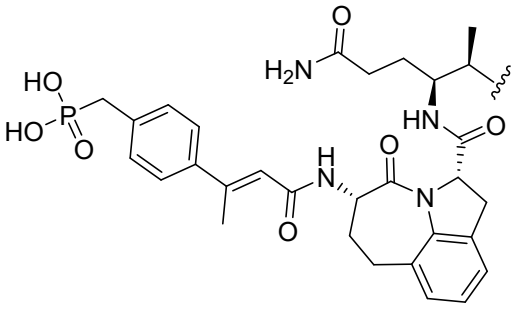
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000637] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

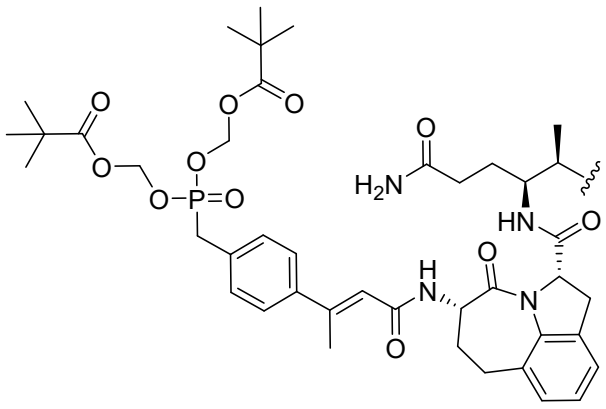
[000638] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a

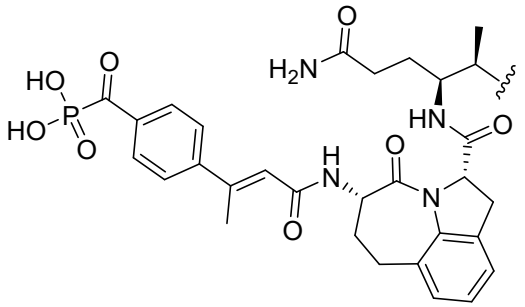
continuación.

[000639] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



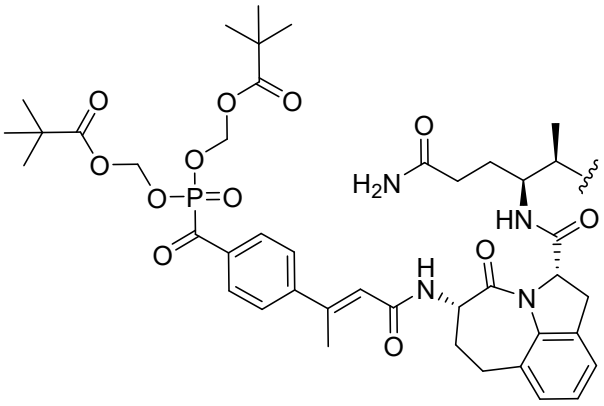
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000640] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es

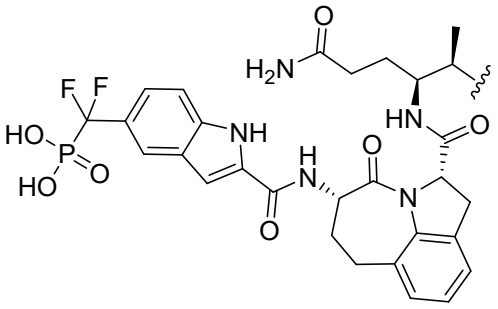


, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

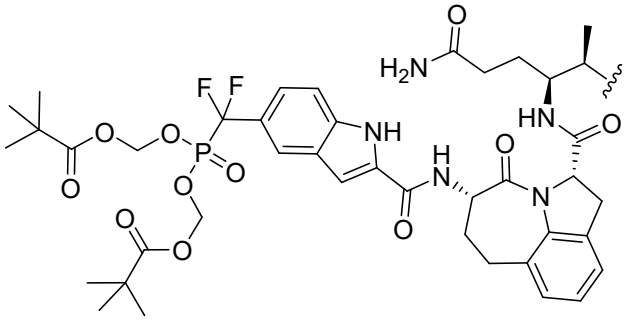
[000641] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es


, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000642] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es

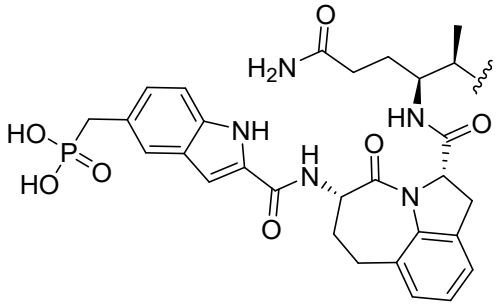

, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000643] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es


, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

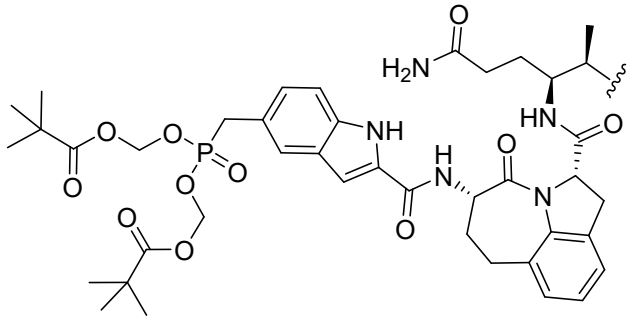
[000644] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



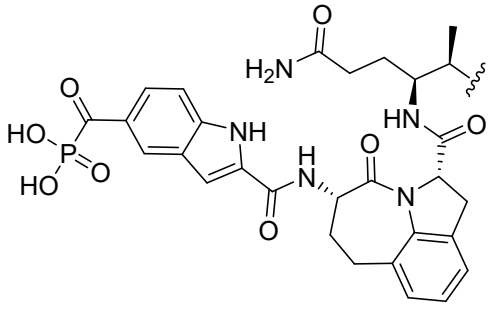
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000645] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



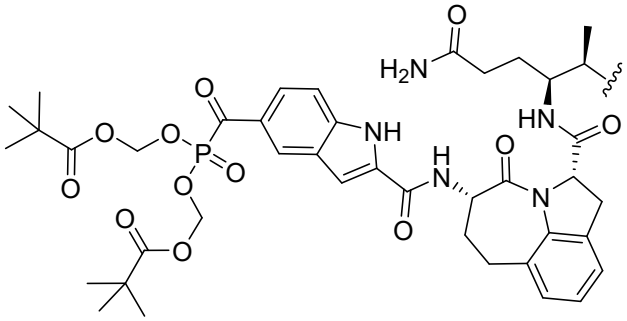
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000646] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es

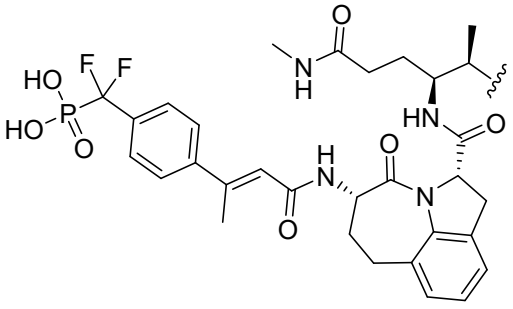


, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

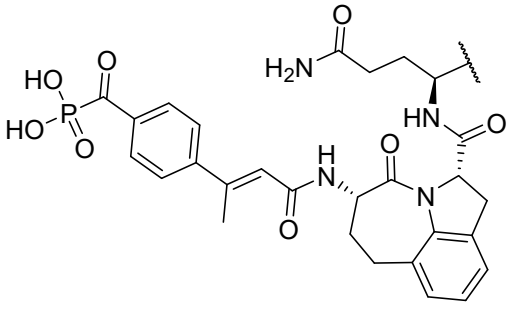
[000647] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es


, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

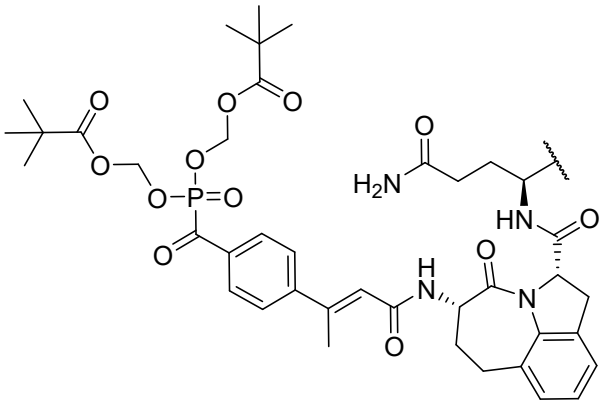
[000648] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es


, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

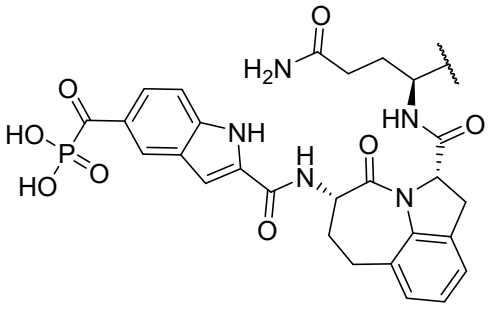
[000649] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es


, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

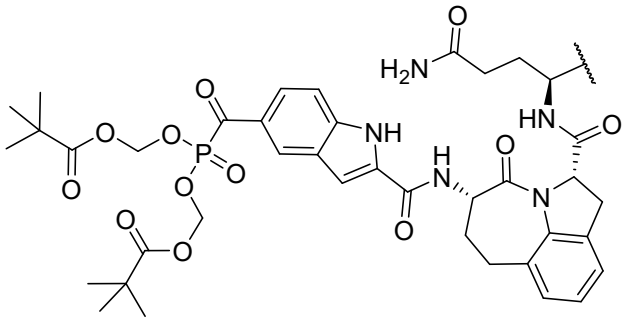
[000650] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es


, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

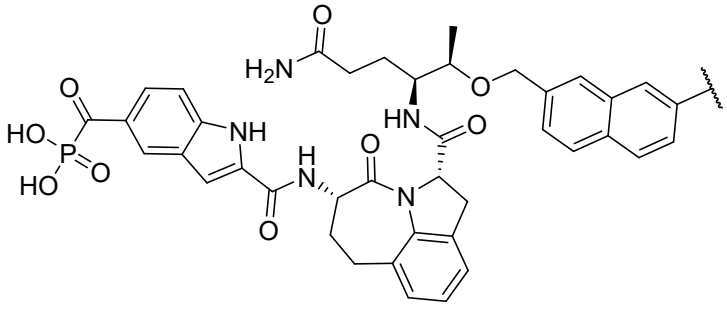
[000651] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es


, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000652] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es

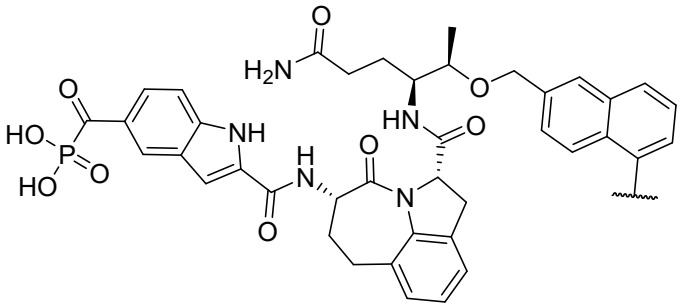

, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000653] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



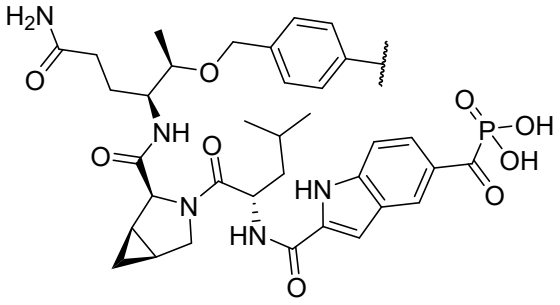
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000654] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



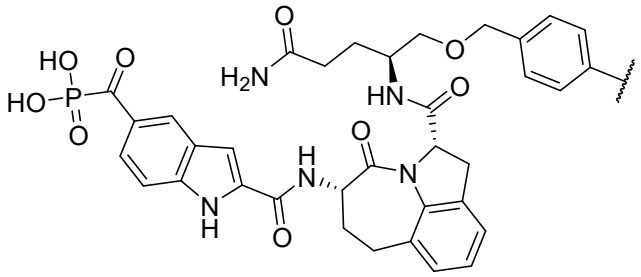
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000655] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



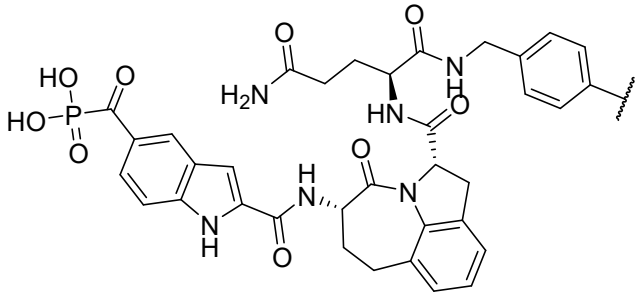
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000656] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



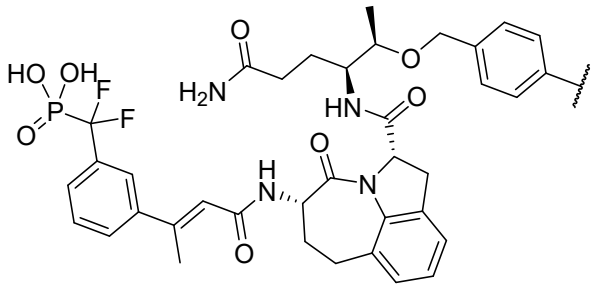
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000657] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



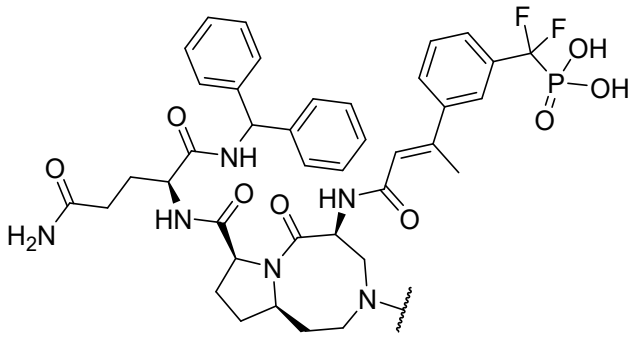
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000658] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



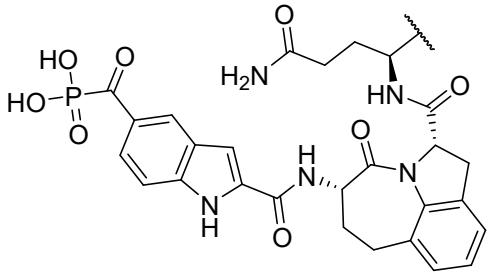
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000659] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



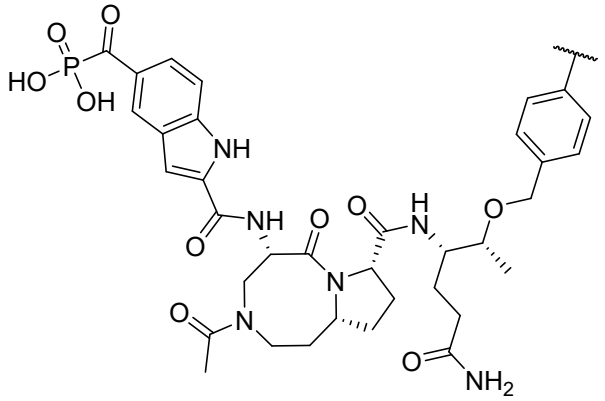
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000660] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



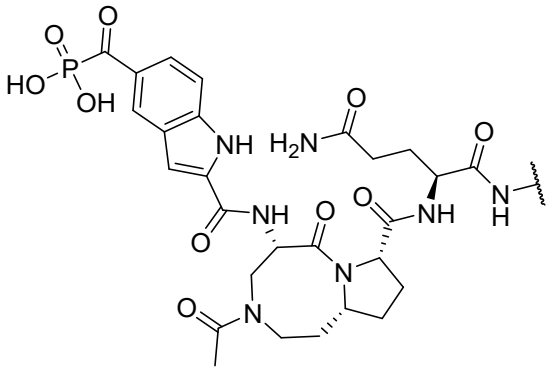
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000661] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



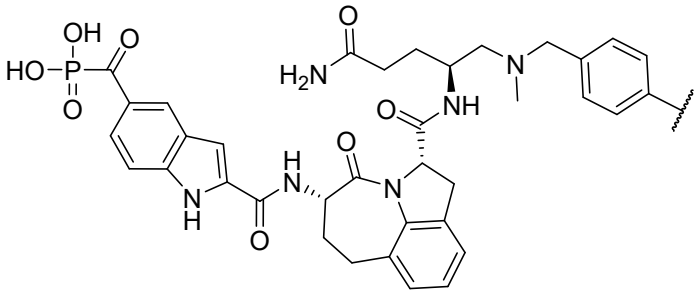
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000662] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



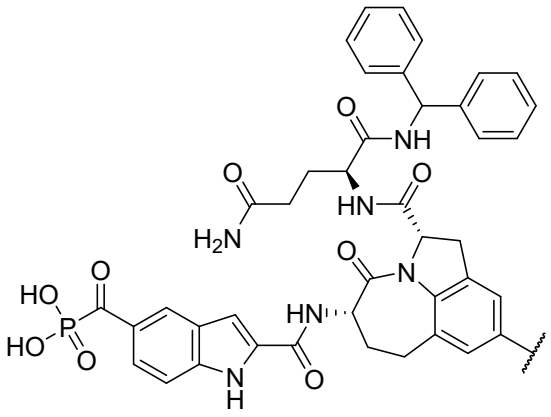
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000663] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



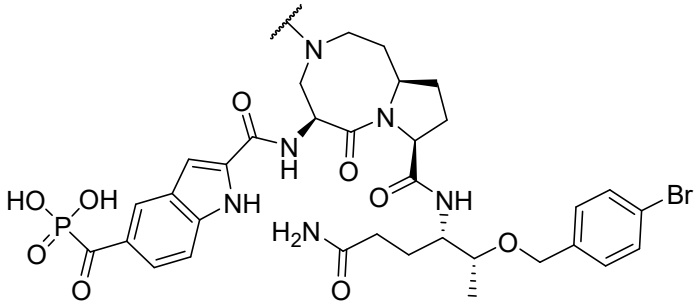
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000664] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



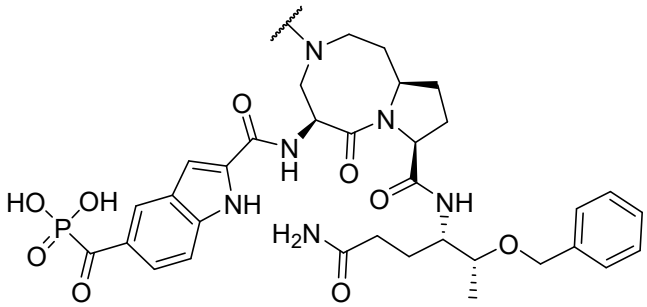
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000665] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



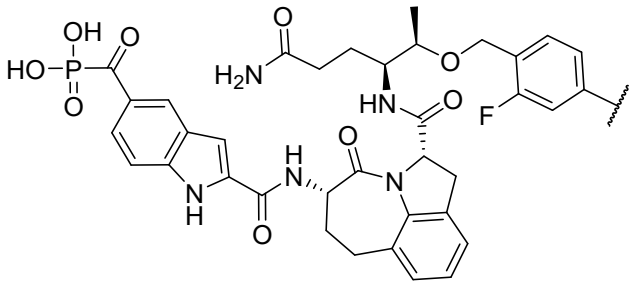
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000666] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

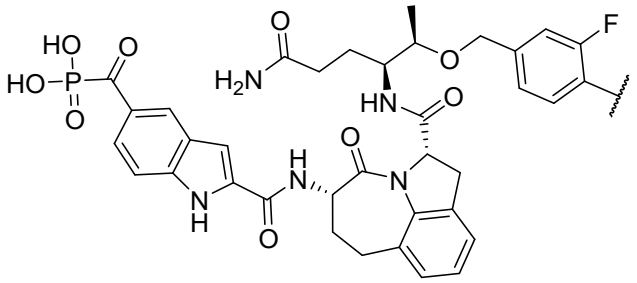
[000667] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es.



, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

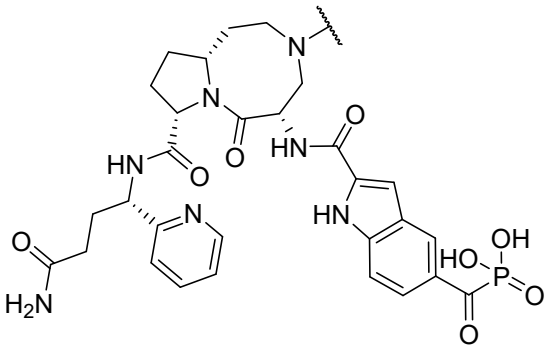
[000668] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



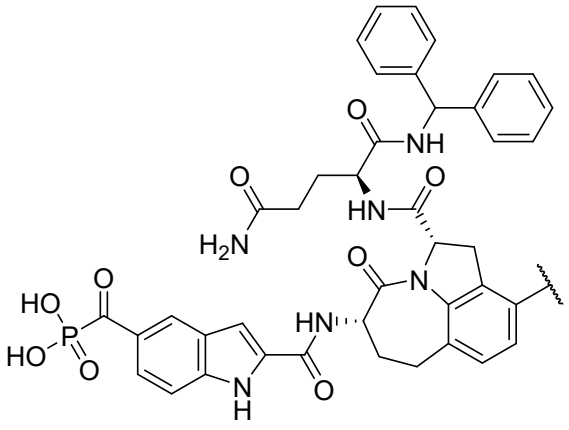
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000669] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



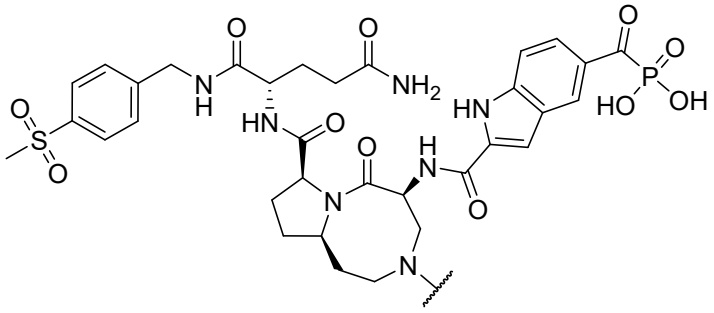
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000670] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



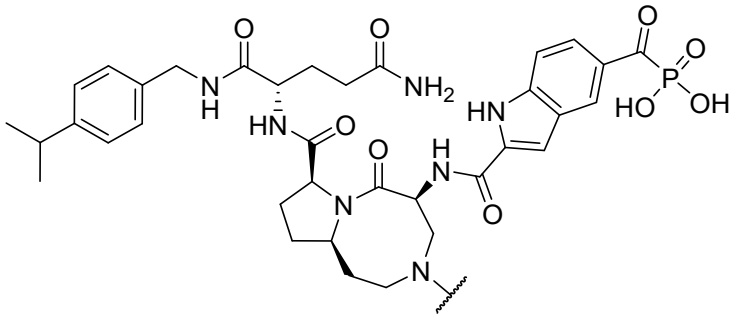
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000671] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



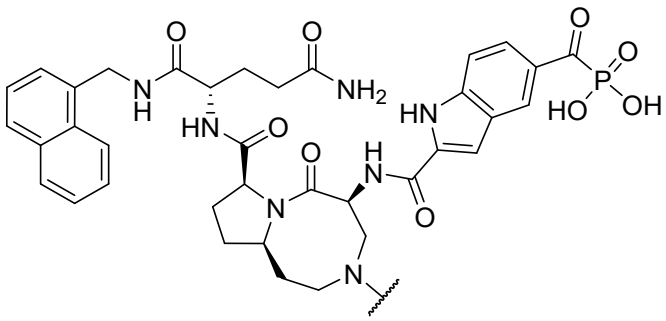
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000672] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



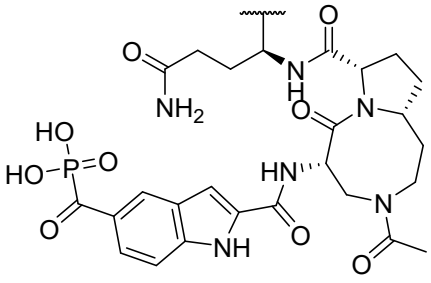
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000673] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



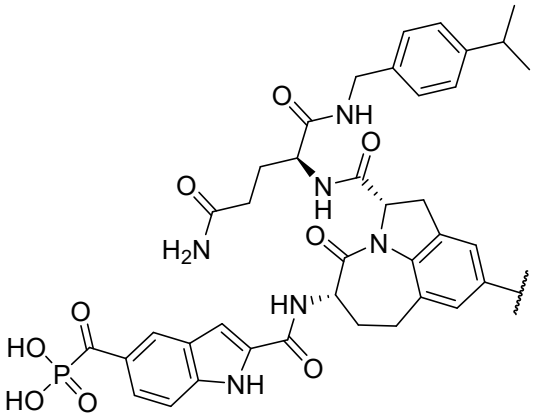
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000674] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



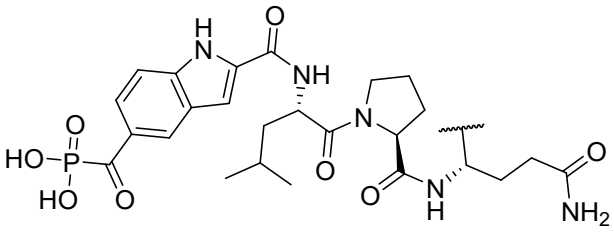
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000675] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



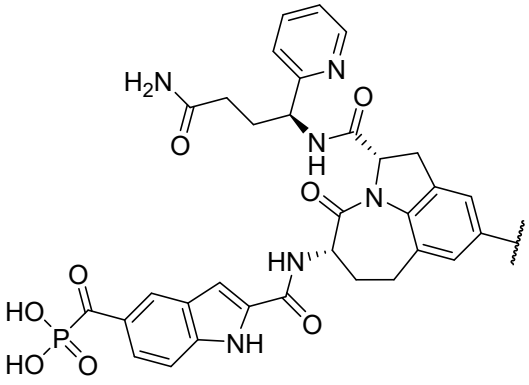
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000676] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



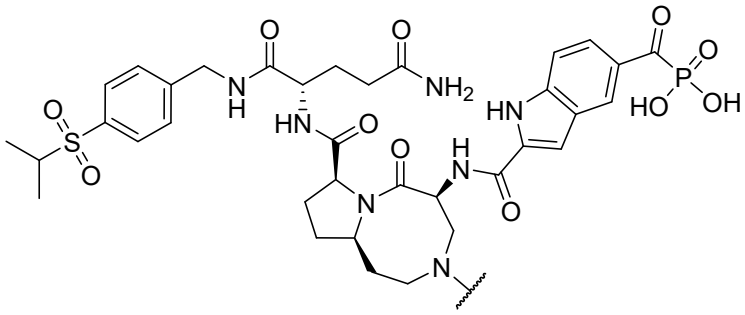
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000677] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es



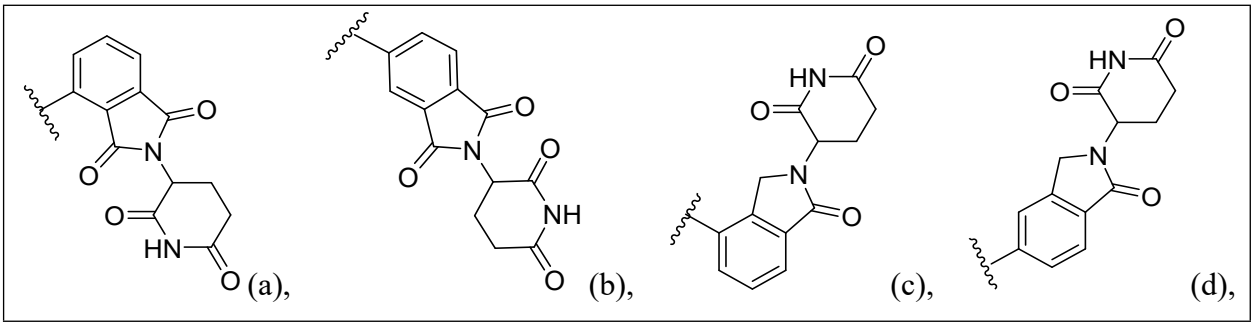
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

[000678] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que STAT es

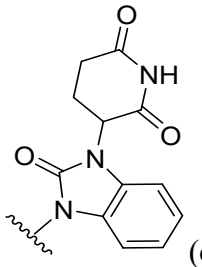
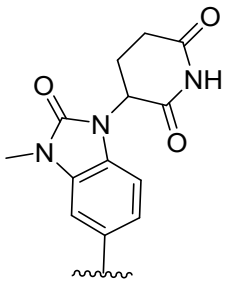
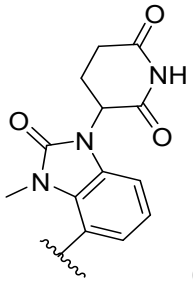
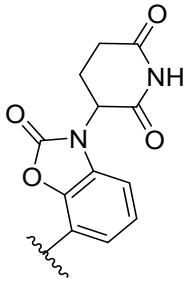
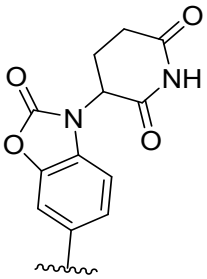
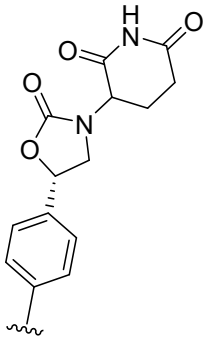
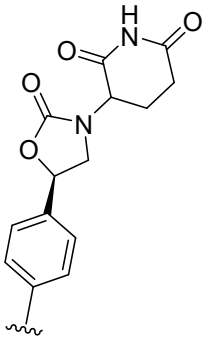
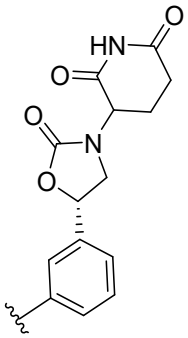
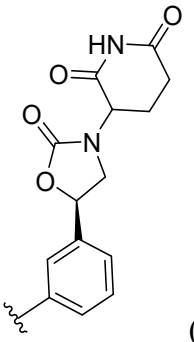
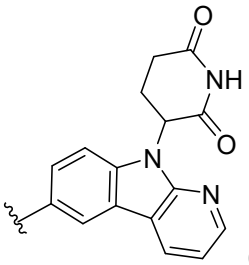
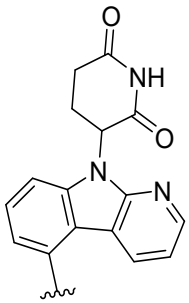
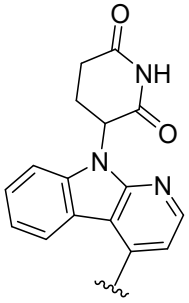
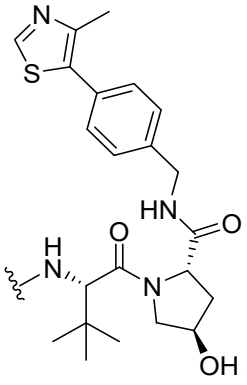


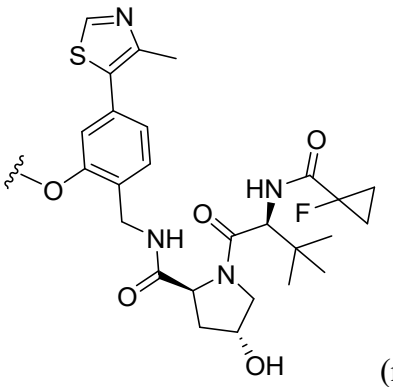
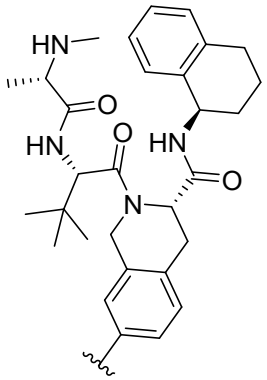
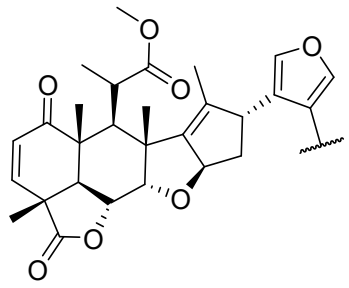
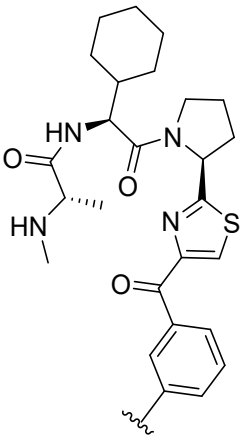
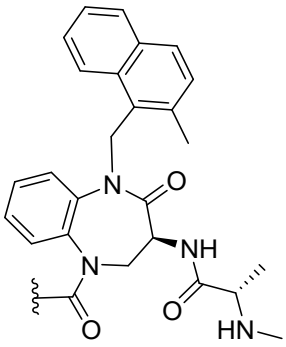
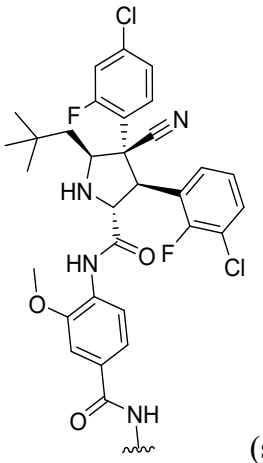
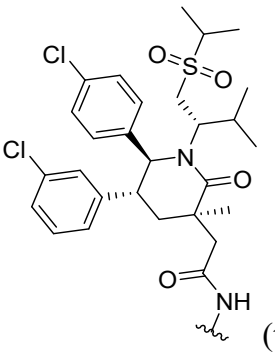
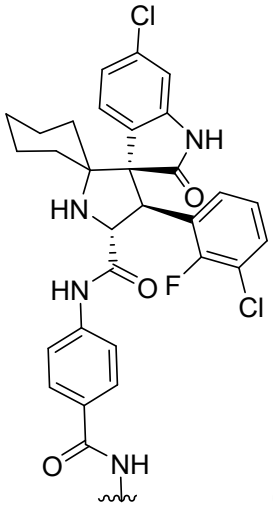
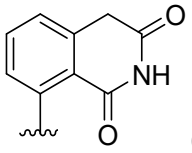
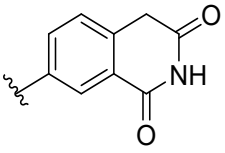
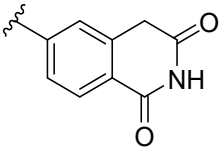
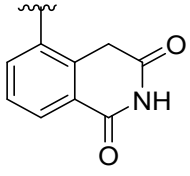
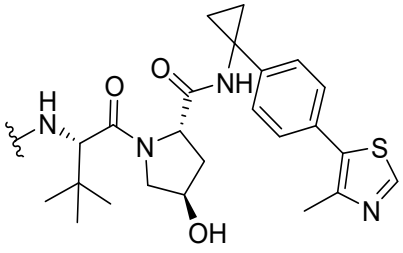
, LBM se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla A,** a continuación**,** y L se selecciona de cualquiera de aquellos en la **Tabla B** a continuación.

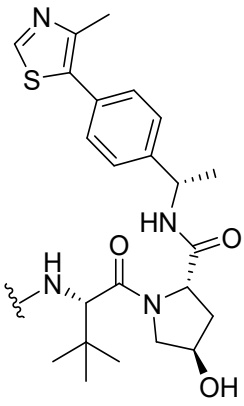
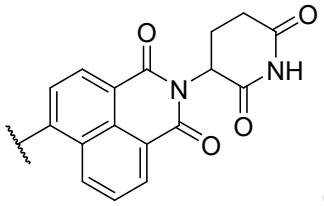
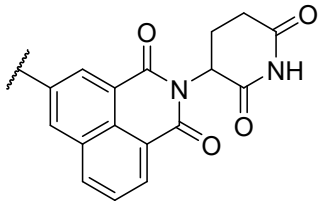
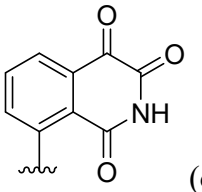
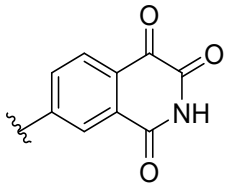
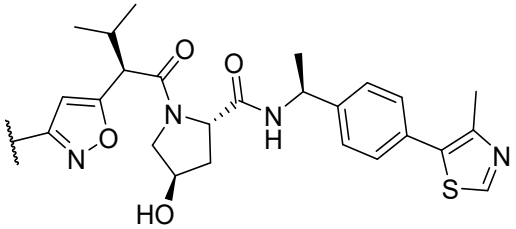
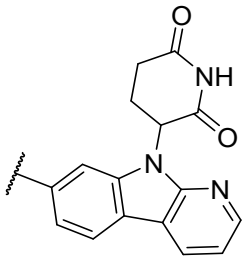
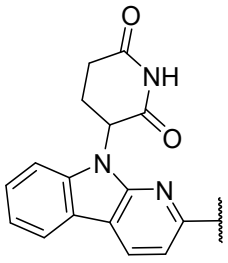
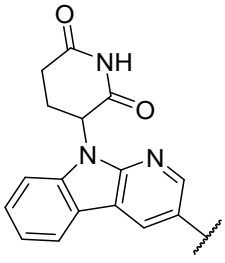
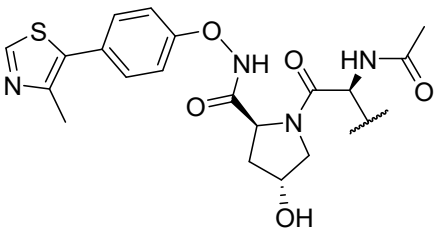
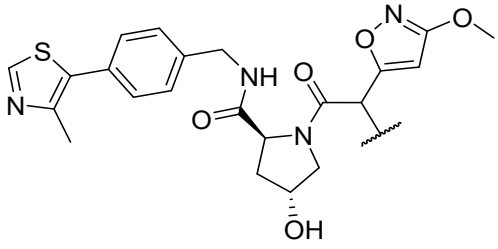
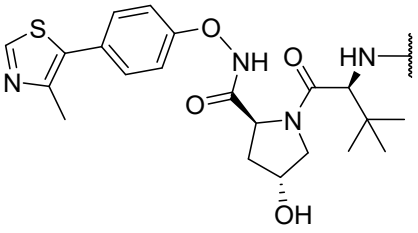
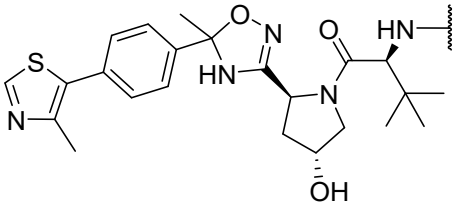
Tabla A. Fracción de unión a ligasa ED3 de ejemplo (LBM)



(a), (b), (c), (d),


(e),

(f),

(g),

(h),

(i),

(j),

(k),

(l),

(m),

(n),

(o),

(p),

(q),


(n),

(o),

(p),

(q),

(r),

(s),

(t),

(u),

(v),

(w),

(x),

(y),

(z),


(aa),

(bb),

(cc),

(dd),

(ee),

(ff),

(gg),

(hh),

(ii),

(jj),

(kk),

(ll),

(mm),

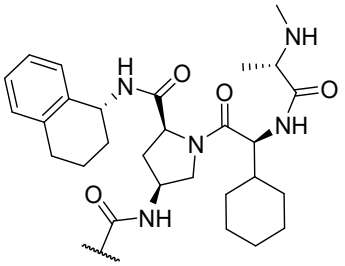
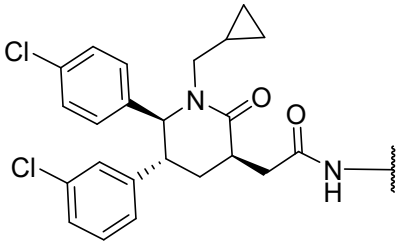
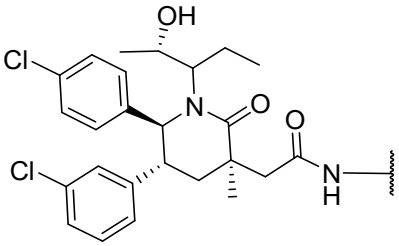
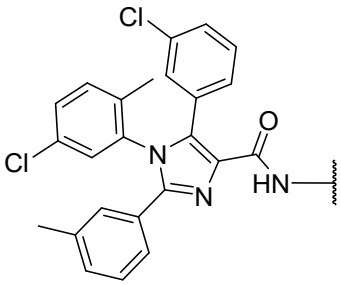
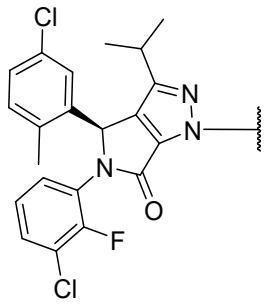
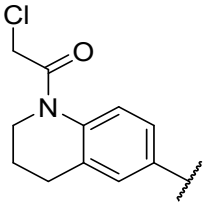
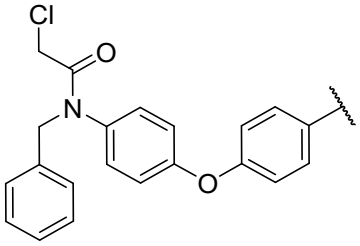
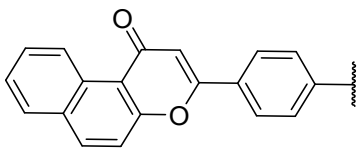
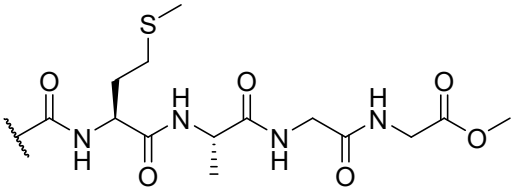
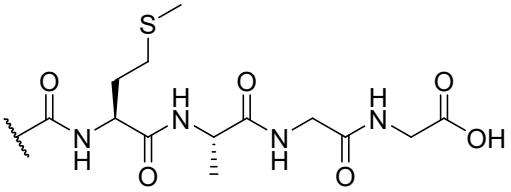
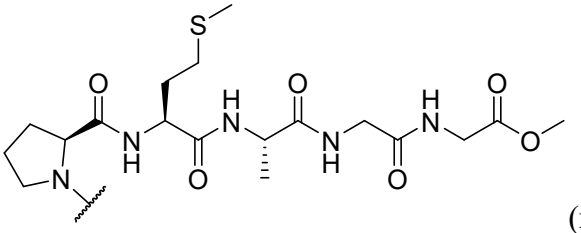
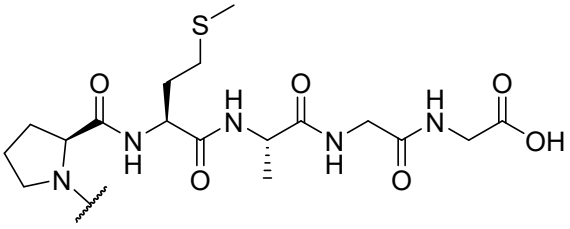
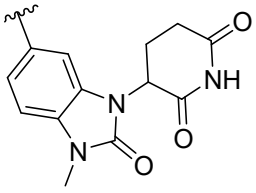
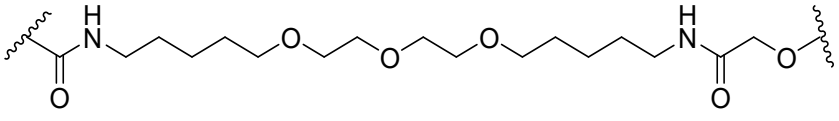
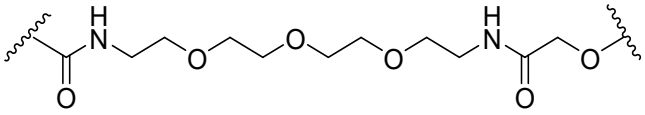
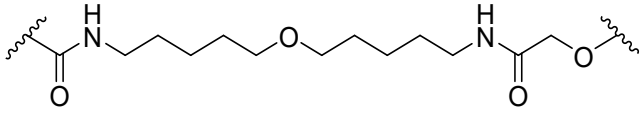
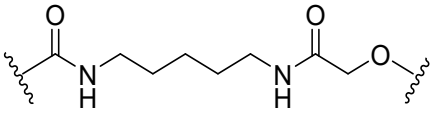

(nn),

(oo),

(pp),

(qq),

(rr),

(ss),

(tt),

(uu),

(vv),

(ww),

(xx),

(yy),

(zz).

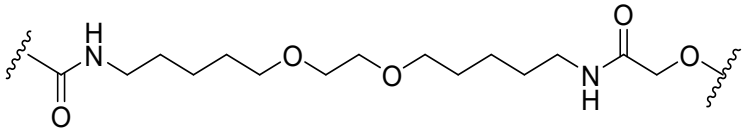
Tabla B. Ligadores de ejemplo (L)

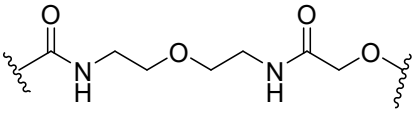

(1),

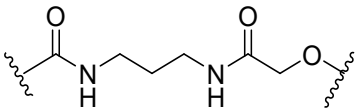

(2),

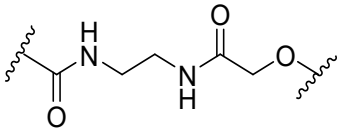

(3),

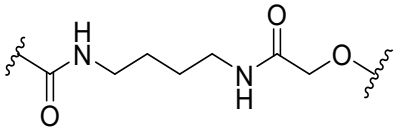

(4),

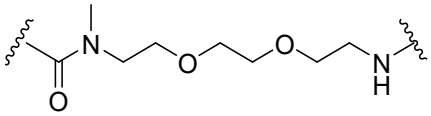

(5),

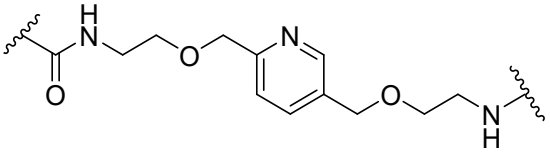

(6),

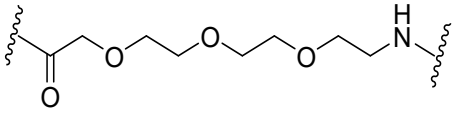

(7),

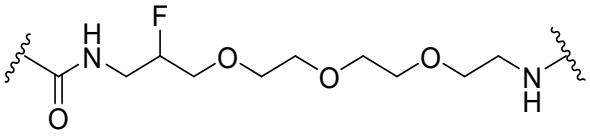

(8),

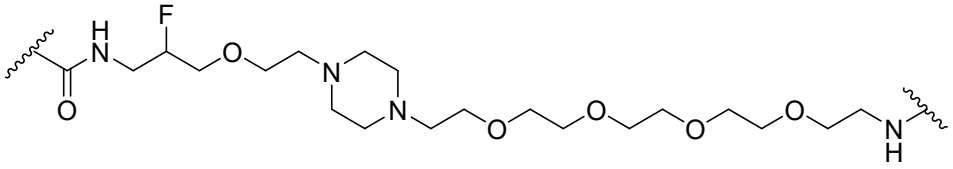

(9),

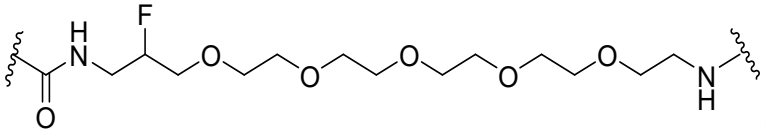

(10),

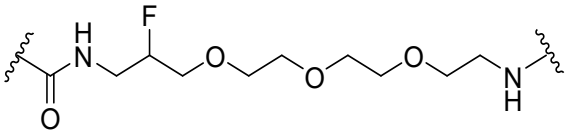

(11),

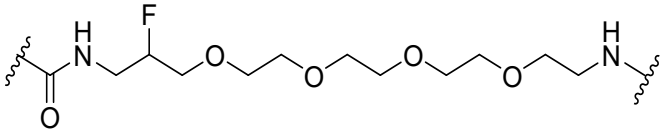

(12),

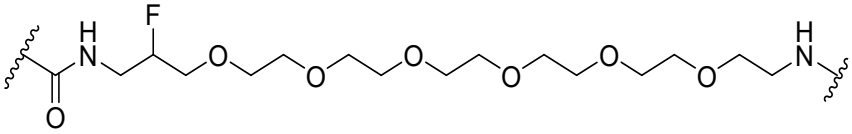

(13),

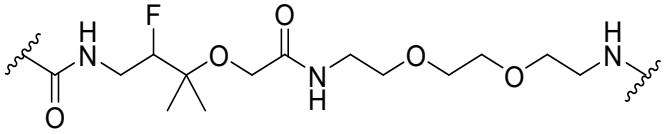

(14),

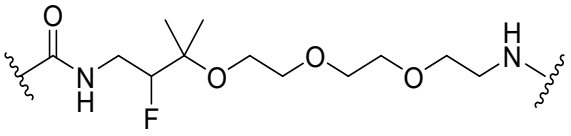

(15),

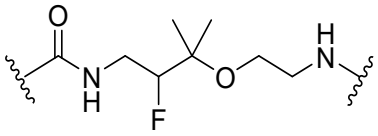

(16),

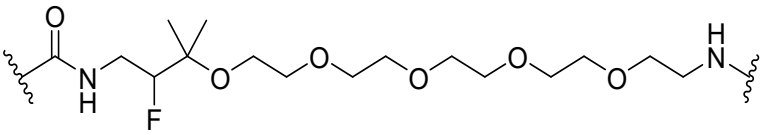

(17),

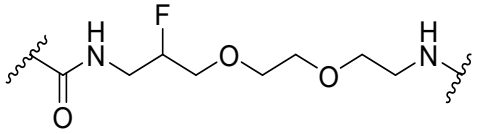

(18),

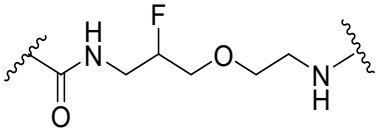

(19),

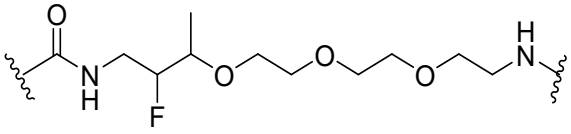

(20),

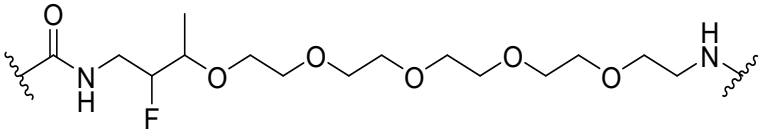

(21),

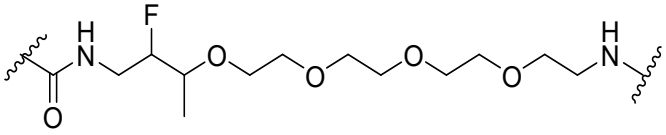

(22),

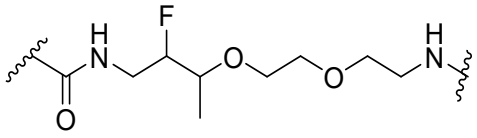
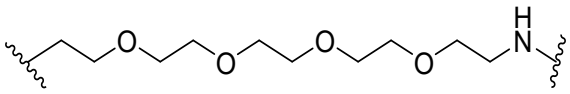
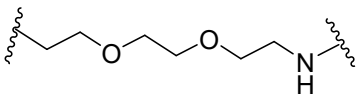
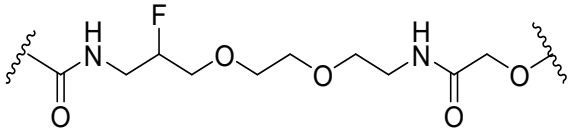
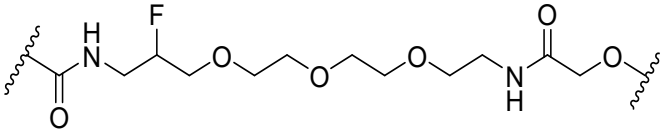
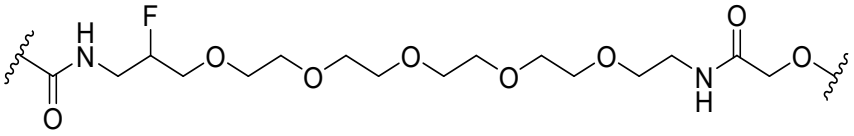
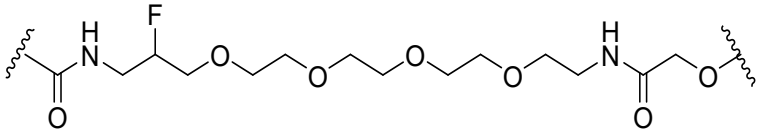
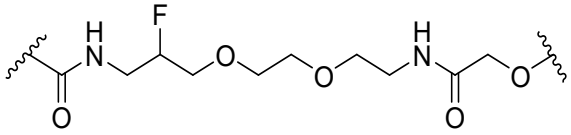
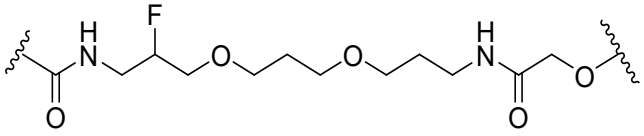
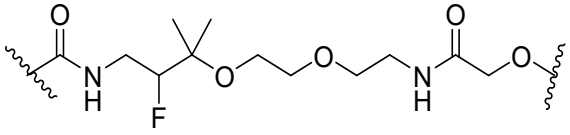
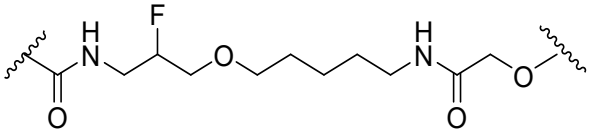
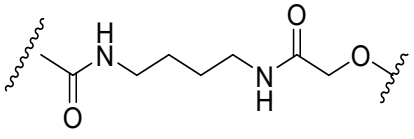
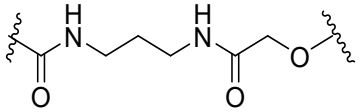
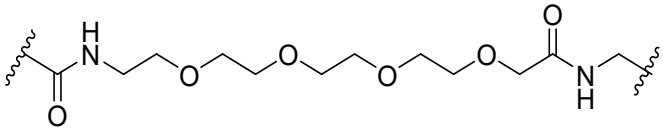

(23),

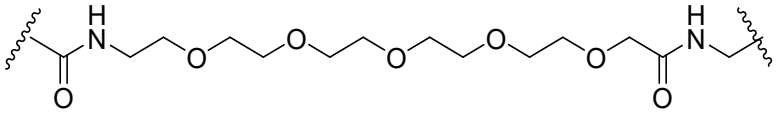

(24),

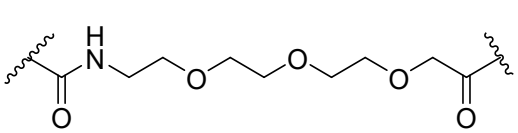

(25),

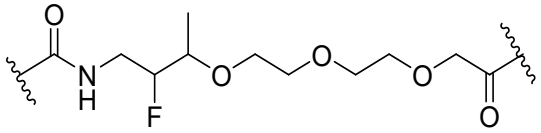

(26),

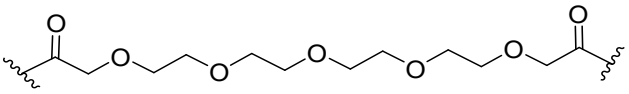

(27),

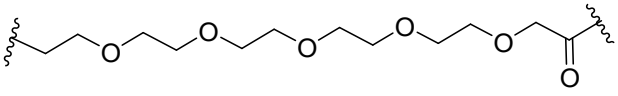

(28),

(29),

(30),

(31),

(32),

(33),

(34),

(35),

(36),

(37),

(38),

(39),

(40),

(41),

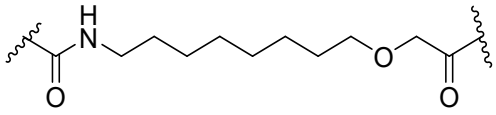

(42),

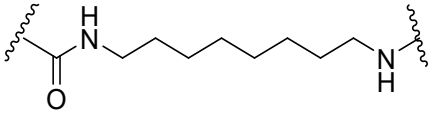

(43),

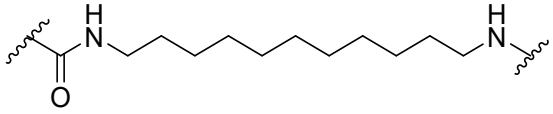

(44),

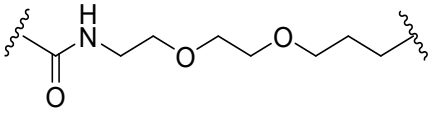

(45),

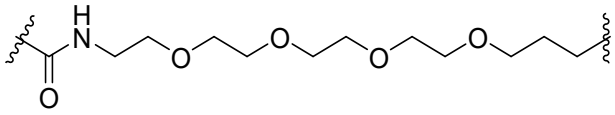

(46),

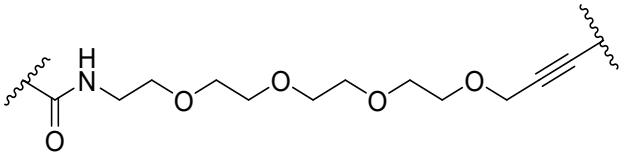

(47),

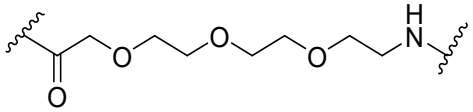

(49),

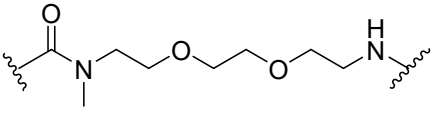

(50),

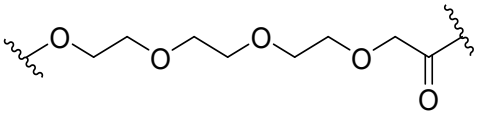

(51),

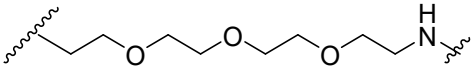

(52),

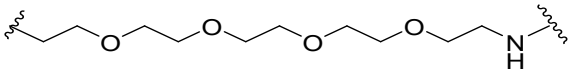

(53),

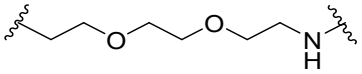

(54),

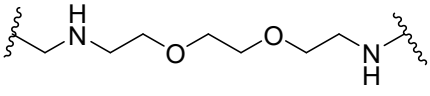

(55),

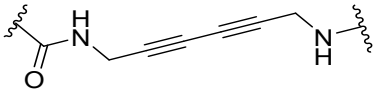

(56),

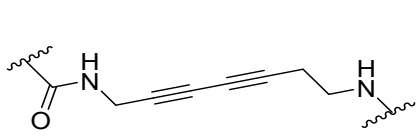
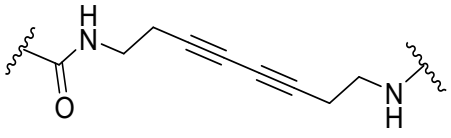
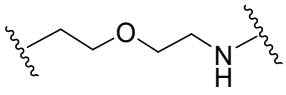
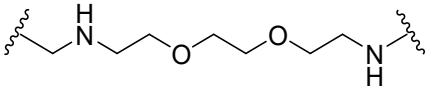
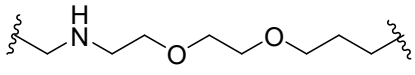
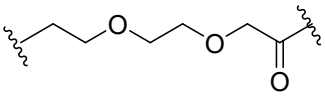
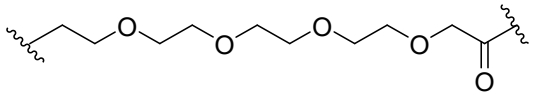
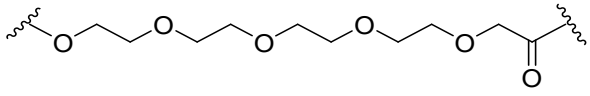
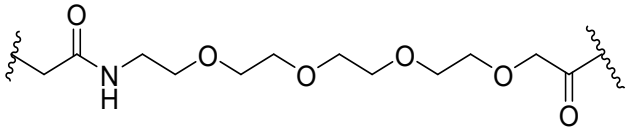
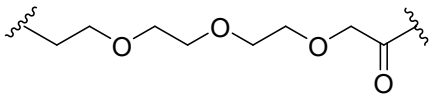
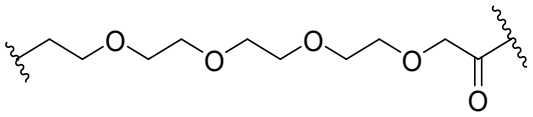
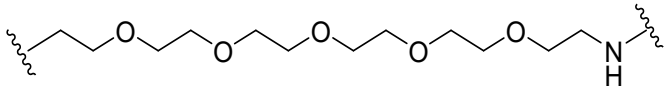
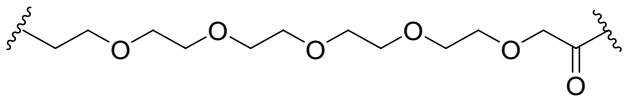
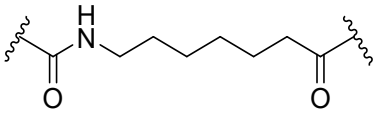
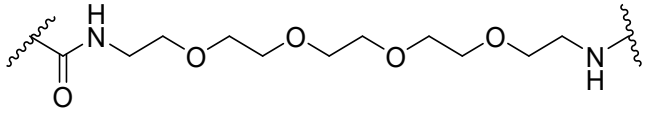
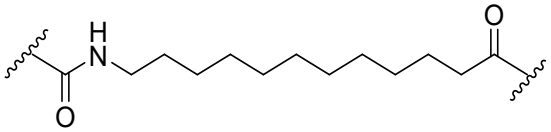
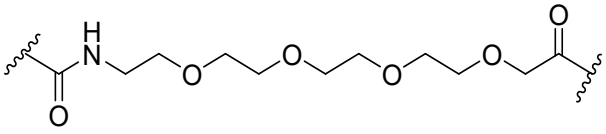

(57),

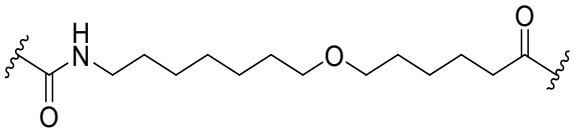
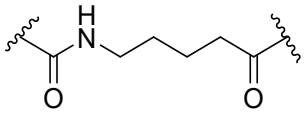
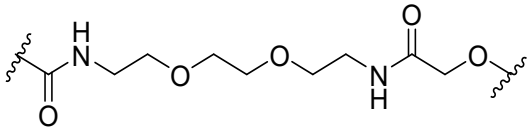
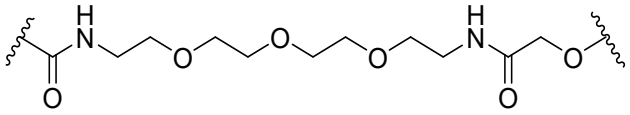
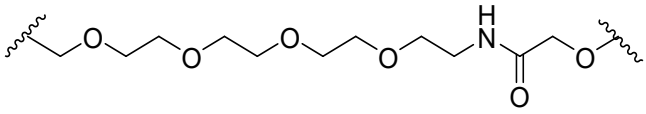
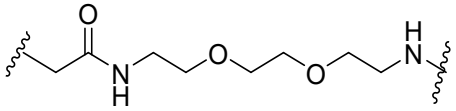
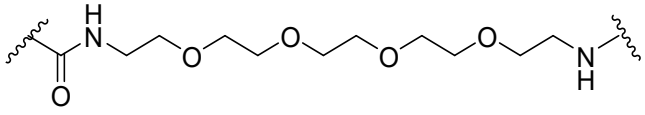
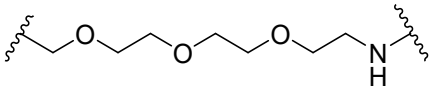
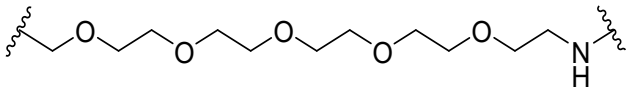
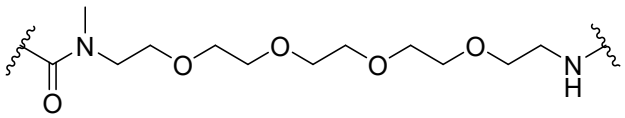
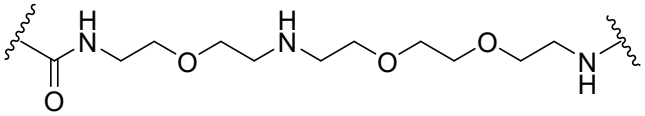
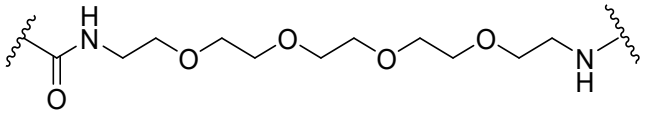
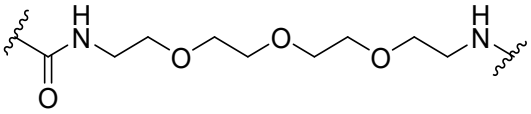

(58),

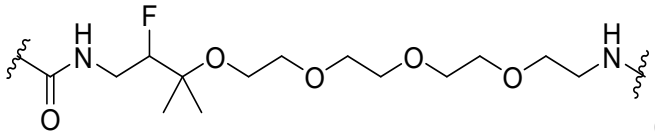

(59),

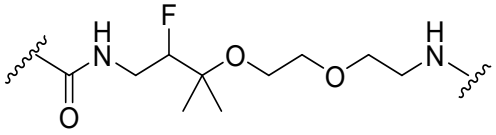

(60),

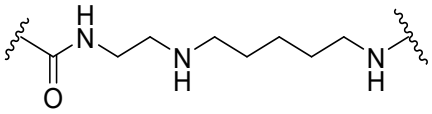

(61),

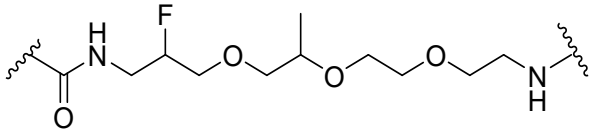

(62),

(63),

(64),

(65),

(66),

(67),

(68),

(69),

(70),

(71),

(72),

(73),

(74),

(75),

(76),

(77),

(78),

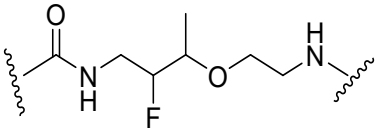

(79),

(80),

(81),

(82),

(83),

(84),

(85),

(86).

(87),

(88),

(89),

(90),

(91),

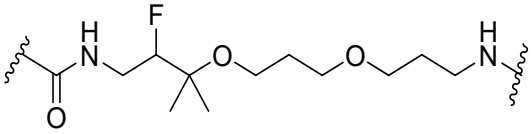

(92),

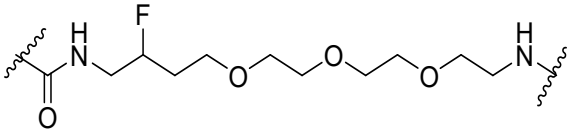

(93),

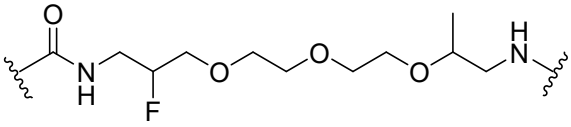

(94),

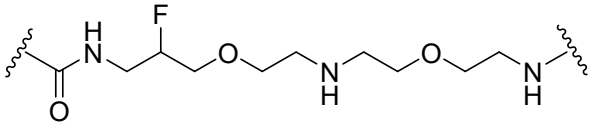

(95),

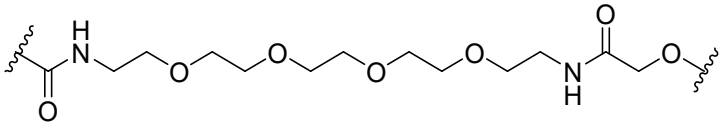

(96),

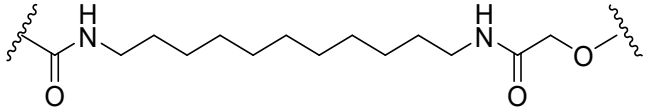

(97),

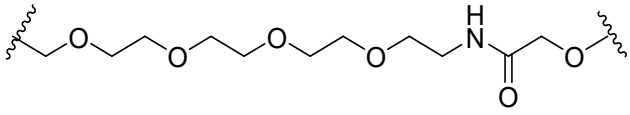

(98),

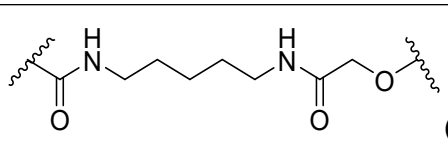
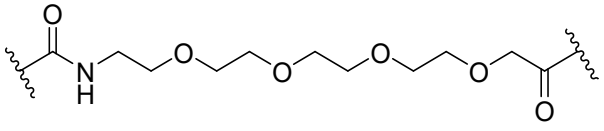
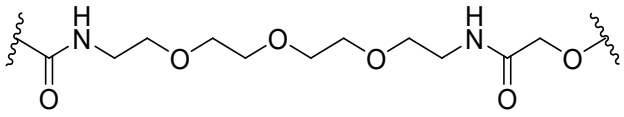
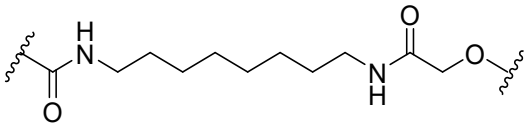
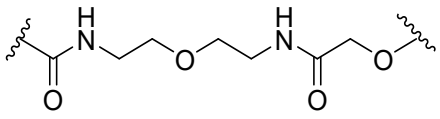
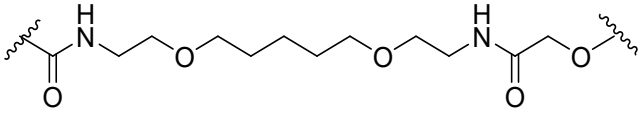
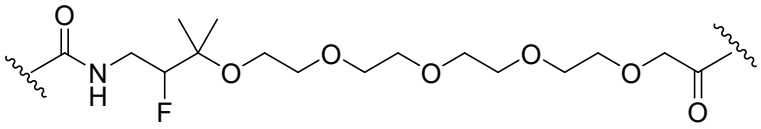
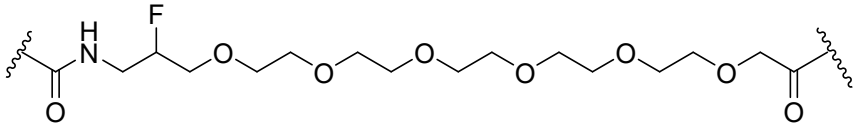
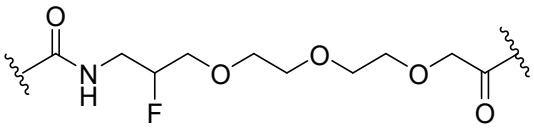
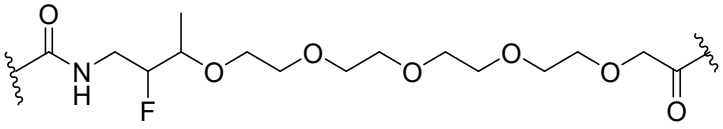
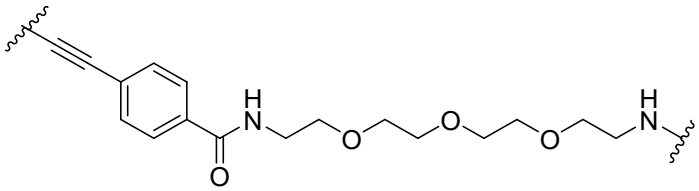
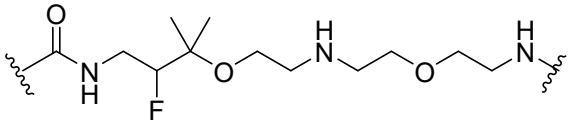
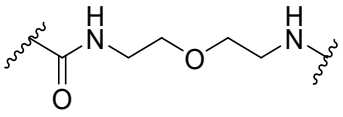

(99),

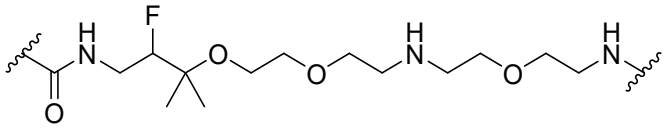
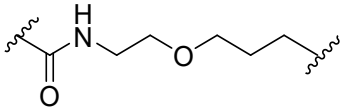
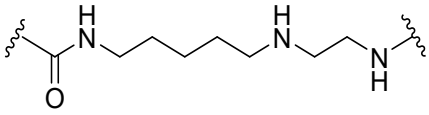
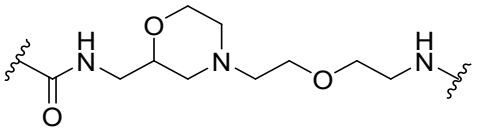
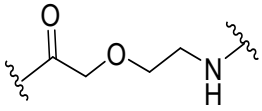
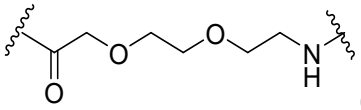
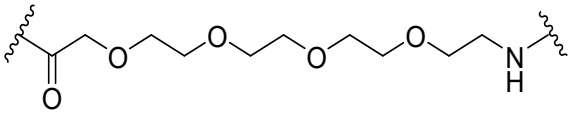
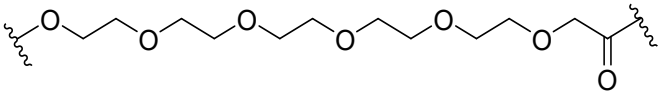
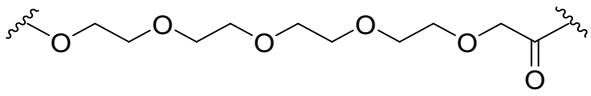
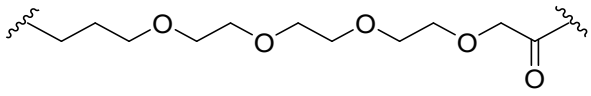
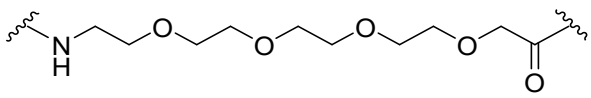
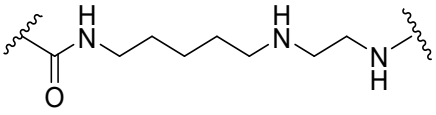
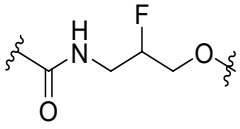
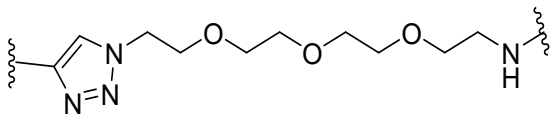
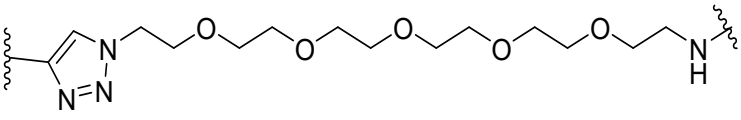
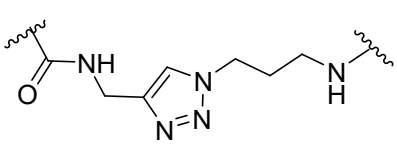
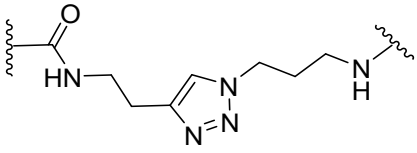

(100),

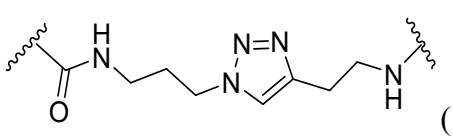
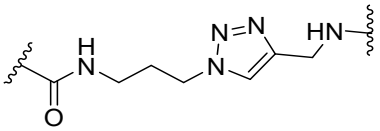
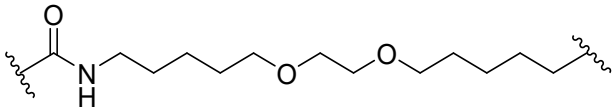
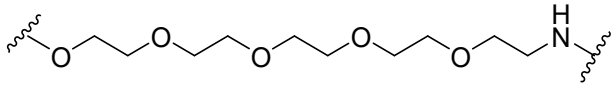
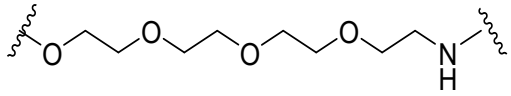
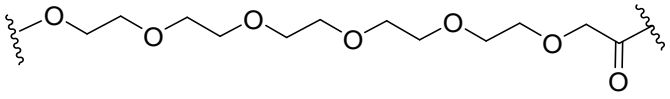
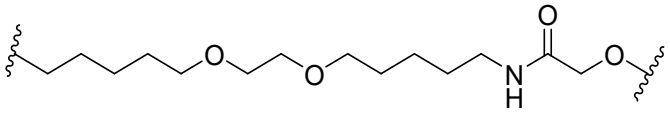
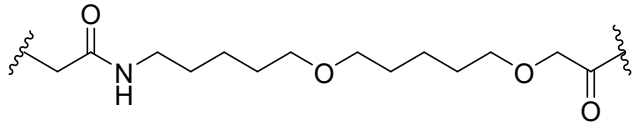
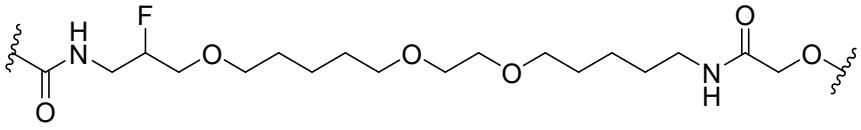
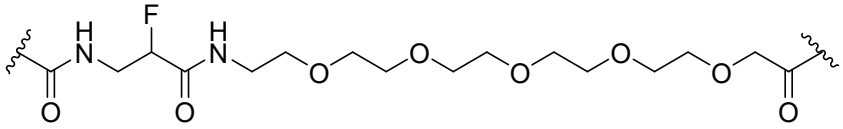
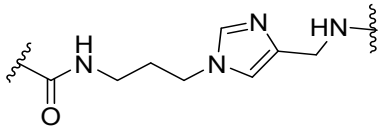
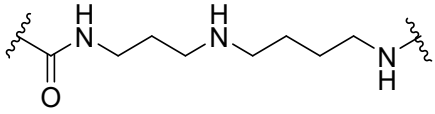
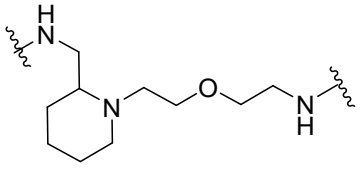
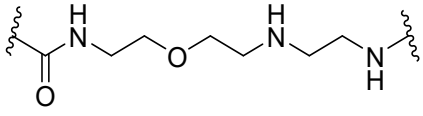

(101),

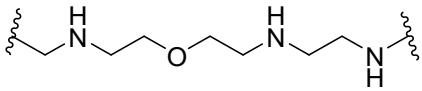
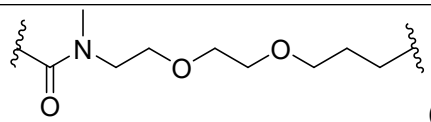
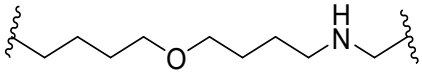
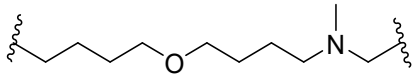
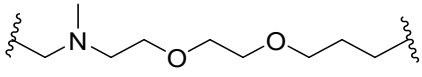
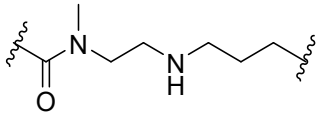
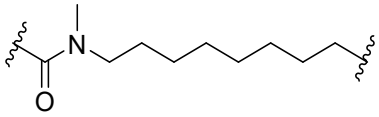
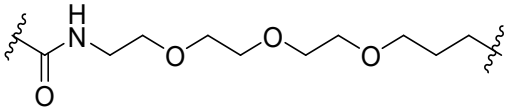
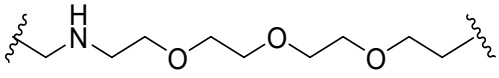
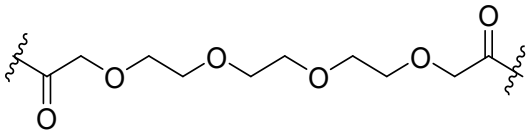
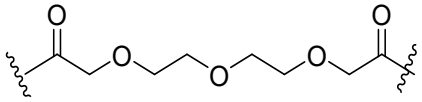
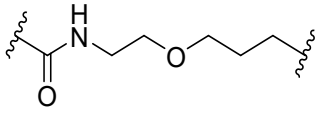
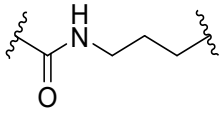
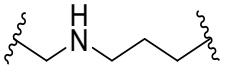
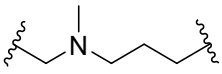
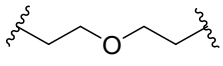
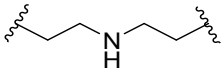
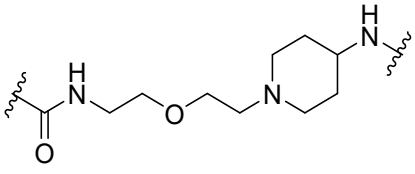
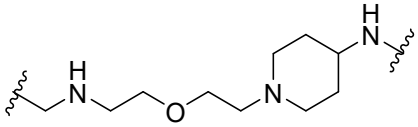
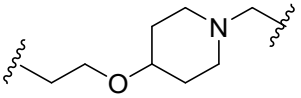
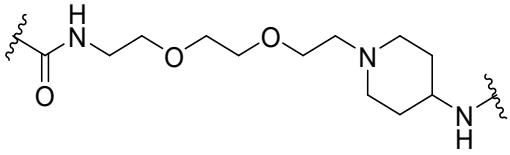
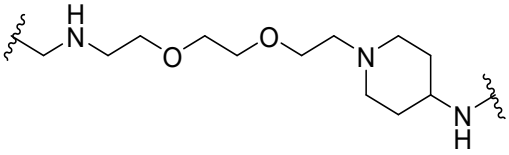
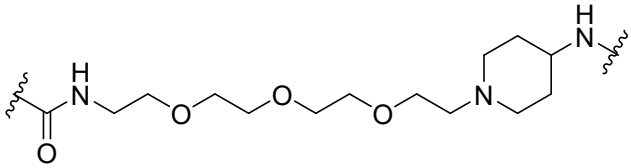

(102),

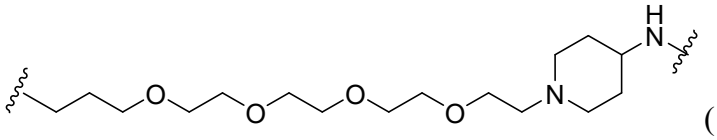

(103),

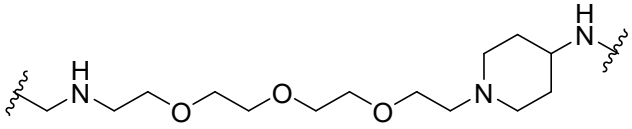

(104),

(105),

(106),

(107),

(108),

(109),

(110),

(111),

(112),

(113),

(114),

(115),

(116),

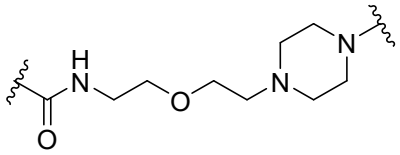

(117),

(118),

,

(119),

,

(120),

(121),

(122),

(123),

(124),

(125),

(126),

,

(127),

(128),

(129),

(130),

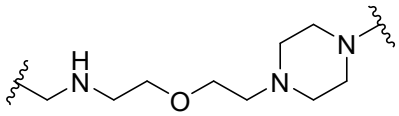

(131),

(132),

(133),

(134),

(135),

(136),

(137),

(138),

(139),

(140),

(141),

(142),

(143),

(144),

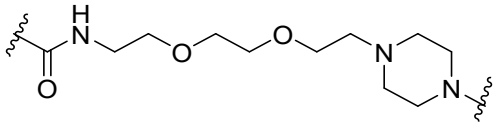

(145),

(146),

(147),

(148),

(149),

(150),

(151),

(152),

(153),

(154),

(155),

(156),

(157),

(158),

(159),

(160),

(161),

(162),

(163),

(164),

(165),

(166),

(167),

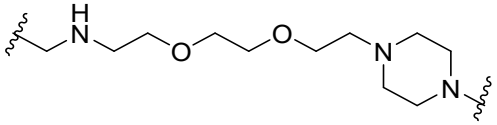

(168),

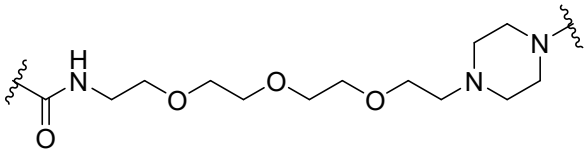

(169),

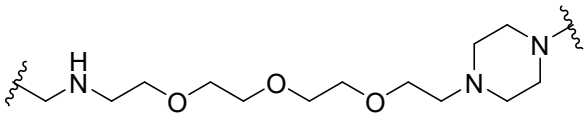

(170),

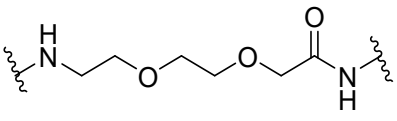

(171),

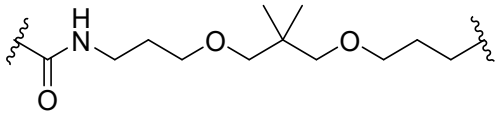

(172),

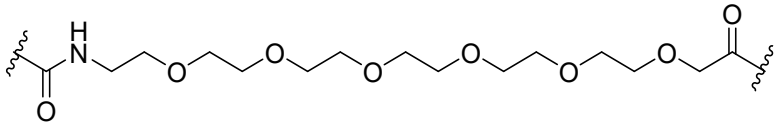

(173),

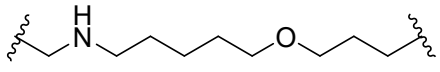

(174),

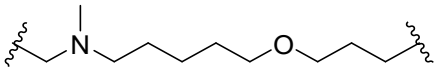

(175),

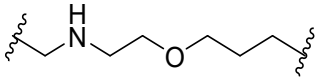

(176),

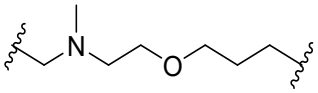

(177),

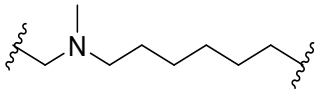

(178),

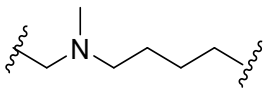

(179),

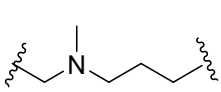

(180),

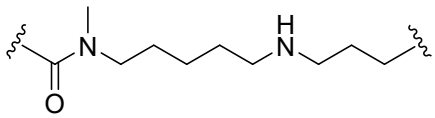

(181),

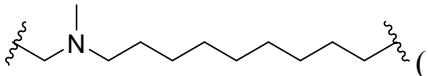
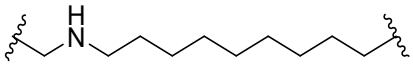
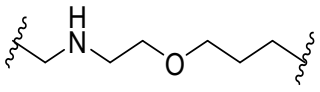
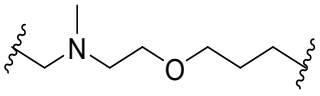
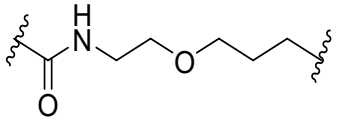
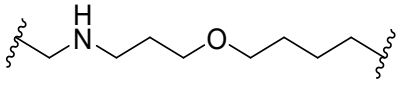
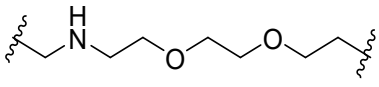
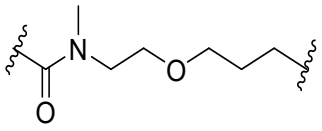
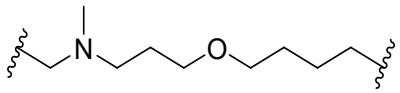
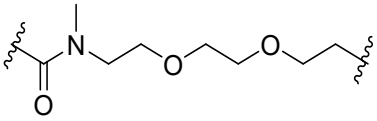
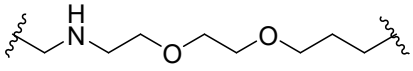
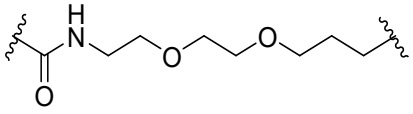
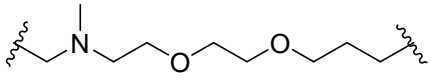
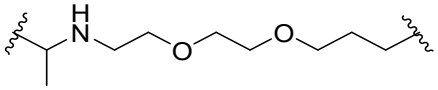
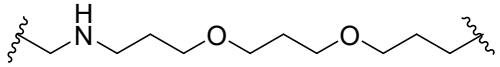
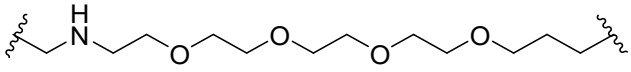
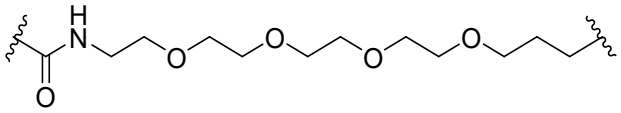
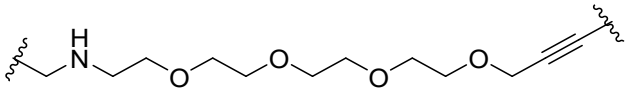
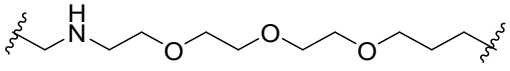
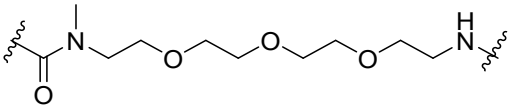
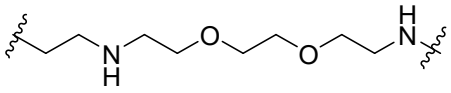
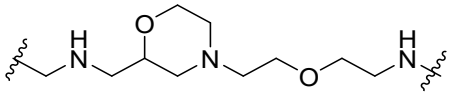

(182),

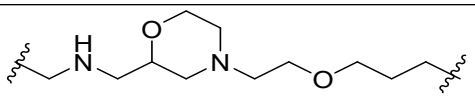
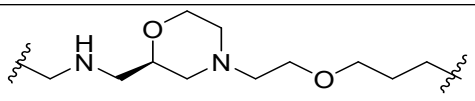

(183),

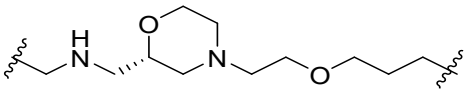
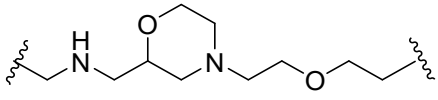

(184),

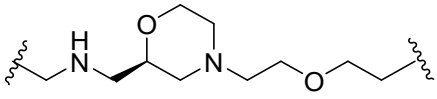
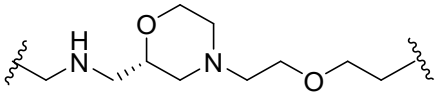

(185),

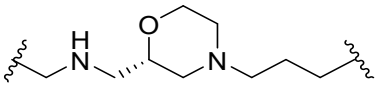
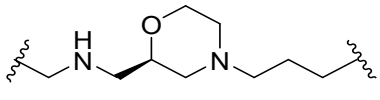

(186),

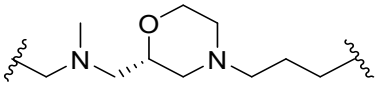
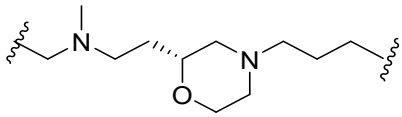

(187),

(188),

(189),

(190),

(191),

(192),

(193),

(194),

(195),

(196),

(197),

(198),

(199),

(200),

(201),

(202),

(203),

(204),

(205),

(206),

(207),

(208),

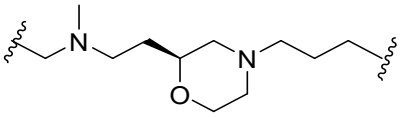
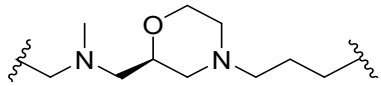
 (209),  (210),

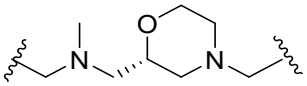
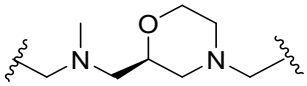
 (211),  (212),

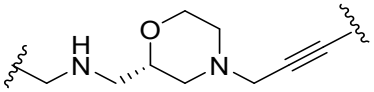
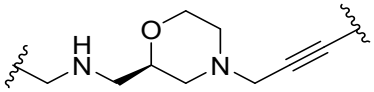
 (213),  (214),

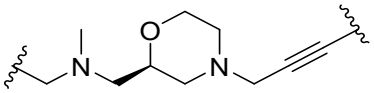
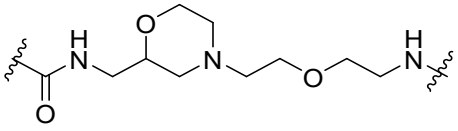
 (215),  (216),

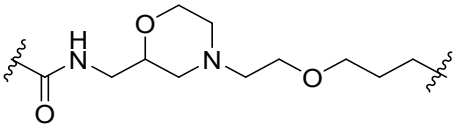
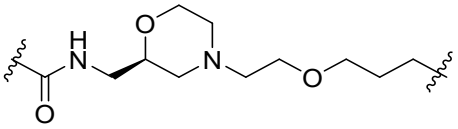
 (217),  (218),

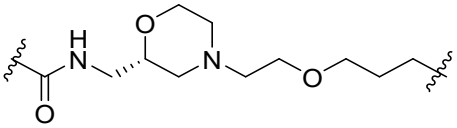
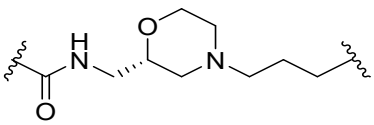
 (219),  (220),

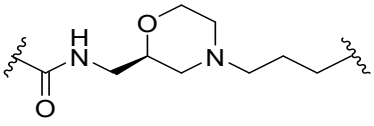
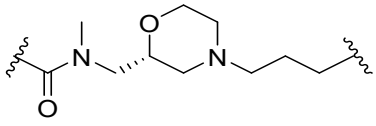
 (221),  (222),

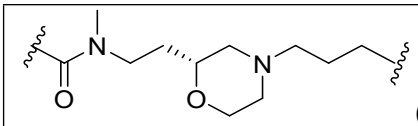
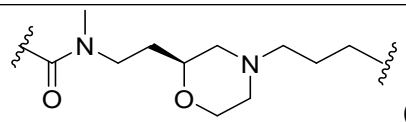
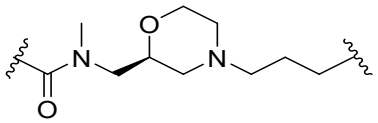
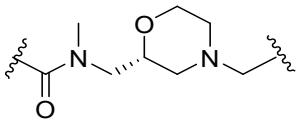
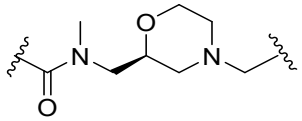
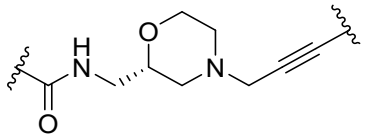
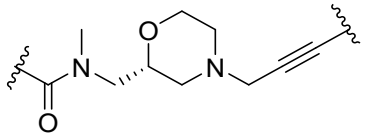
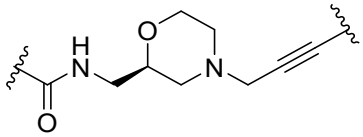
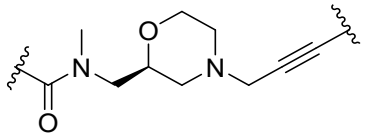
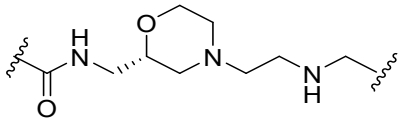
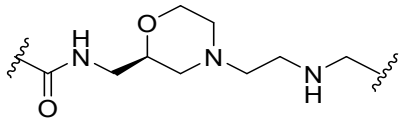
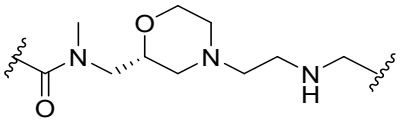
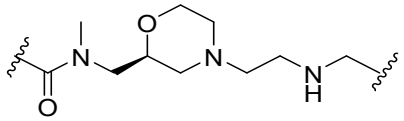
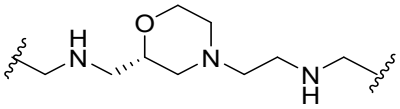
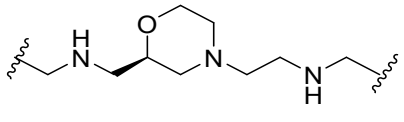
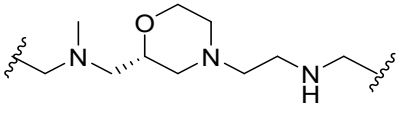
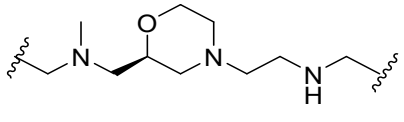
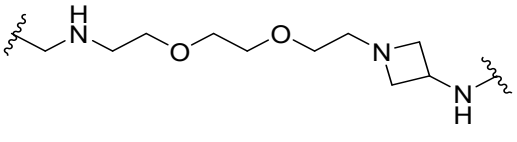
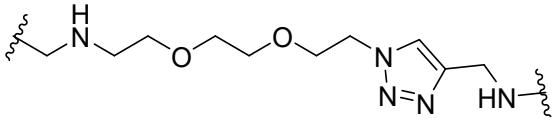
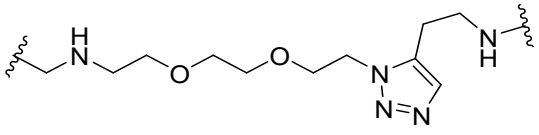
 (223),  (224),

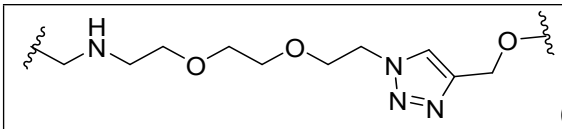
 (225),  (226),

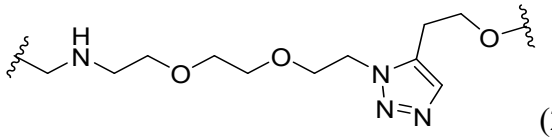
 (227),  (228),

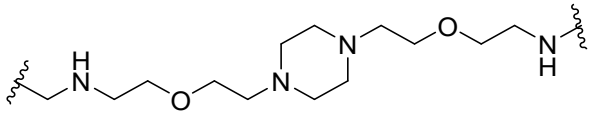
 (229),  (230),

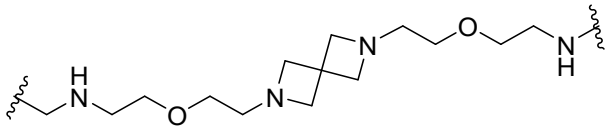
 (231),  (232),

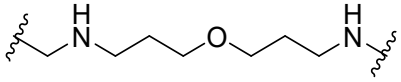

(233),

(234),

(235),

(236),

(237),

(238),

(239),

(240),

(241),

(242),

(243),

(244),

(245),

(246),

(247),

(248),

(249),

(250),

(251),

(253),

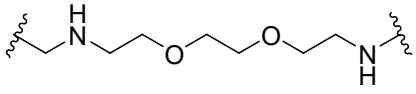

(254),

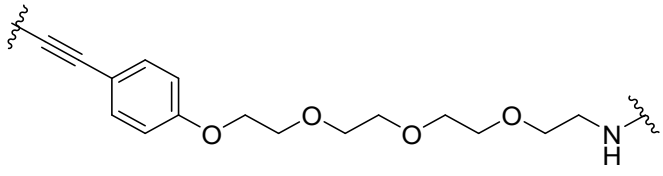

(255),

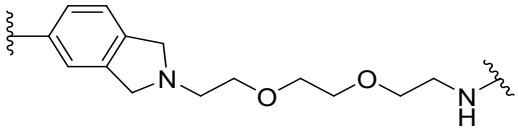

(256),

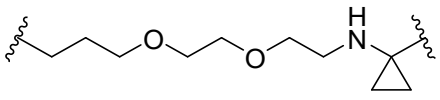

(257),

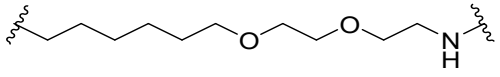

(258),

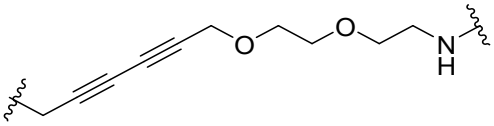

(259),

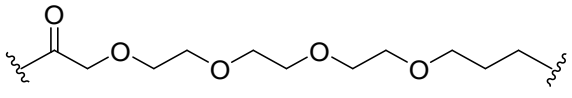

(260),

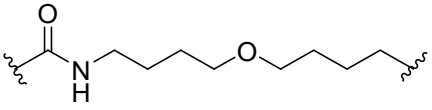

(261),

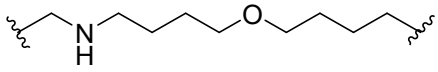

(262),

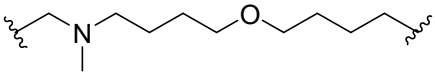

(263),

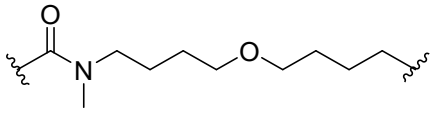

(264),

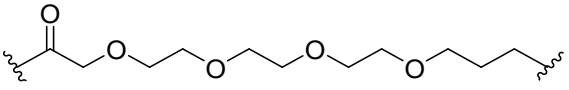

(265),

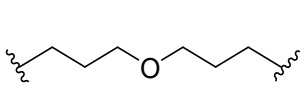
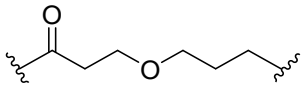
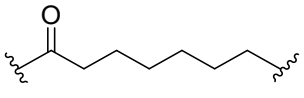
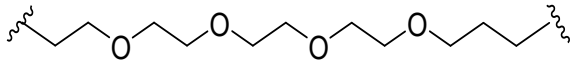
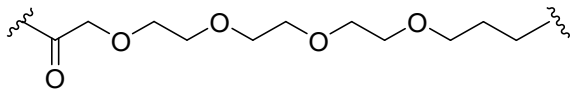
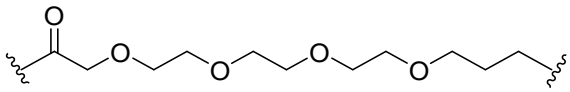
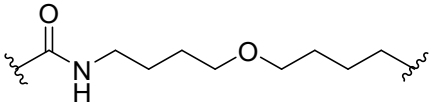
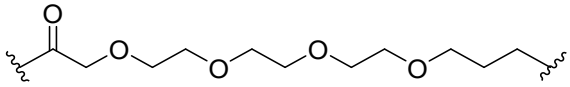
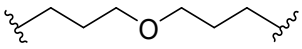
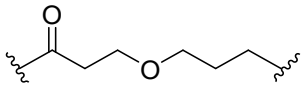
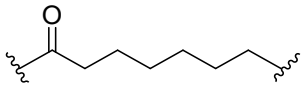
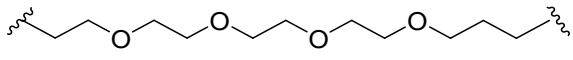
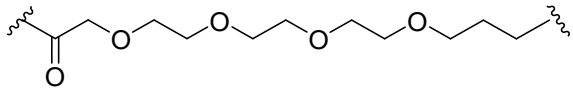
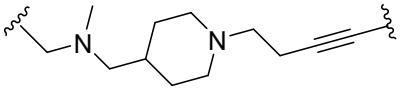
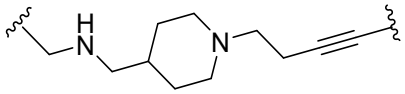
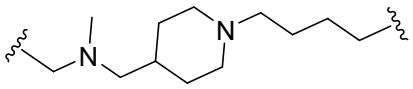
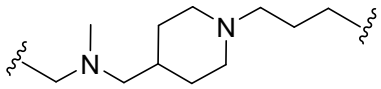
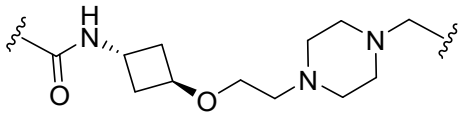
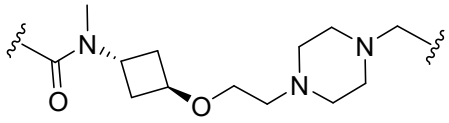
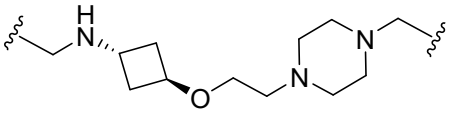
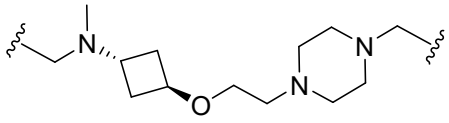
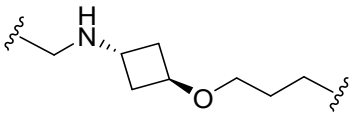
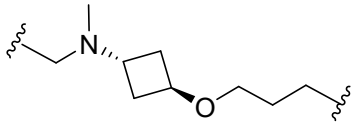
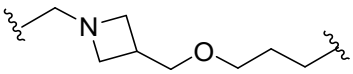

(266),

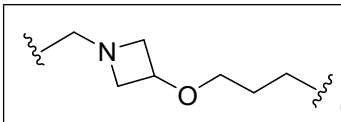
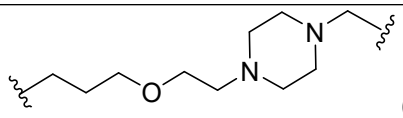

(267),

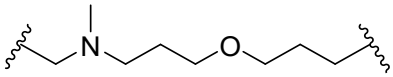
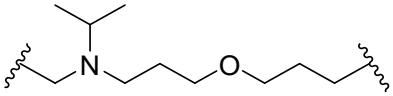

(268),

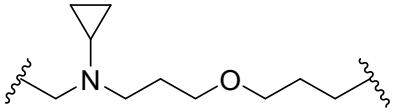
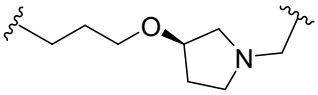

(269),

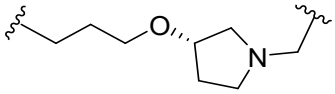
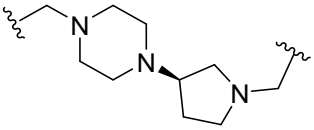

(270),

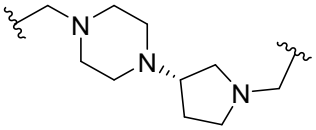
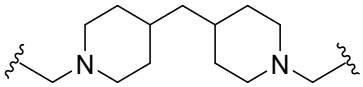
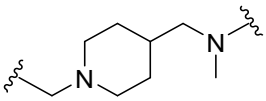

(271),

(272),

(273),

(274),

(275),

(276),

(277),

(278),

(279),

(280),

(281),

(282),

(283),

(284),

(285),

(286),

(287),

(288),

(289),

(290),

(291),

(292),

(293),

(294),

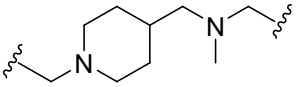
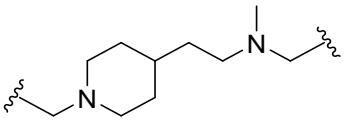
 (295),  (296),

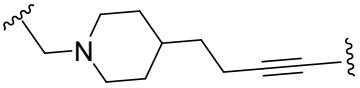
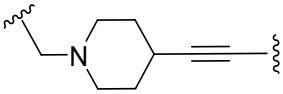
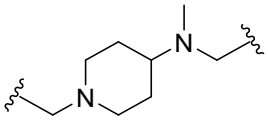
 (297),  (298),

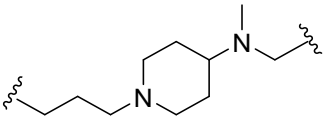
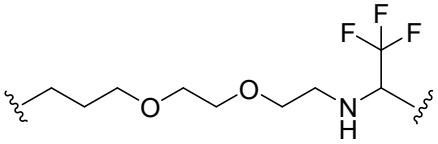
 (299),  (300),

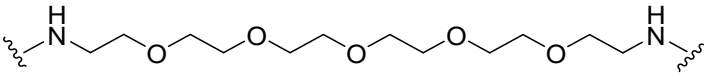
 (301),  (302),

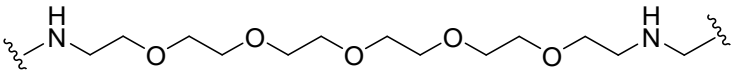
 (303),  (304),  (305),

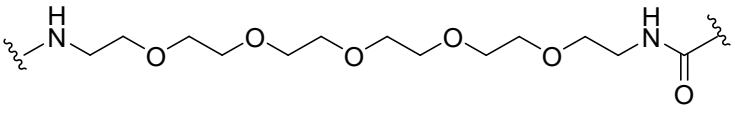
 (306),  (307),

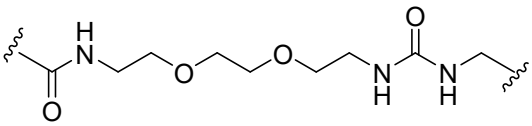
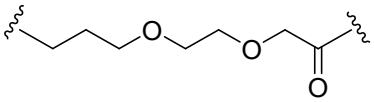
 (308),  (309),  (310),

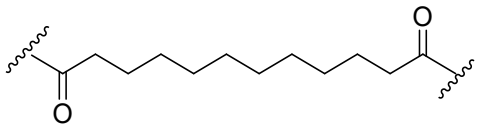
 (311),  (312),

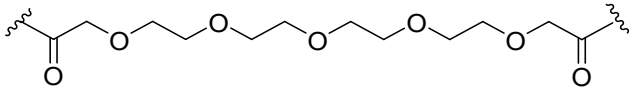
 (313),

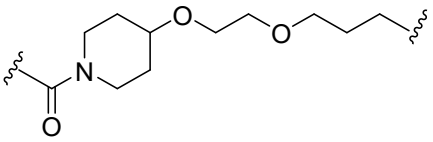
 (314),

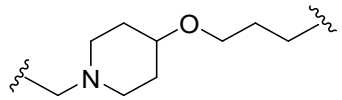
 (315),

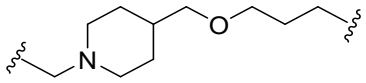
 (316),  (317),

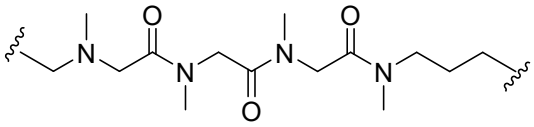

(318),

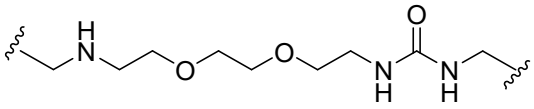

(319),

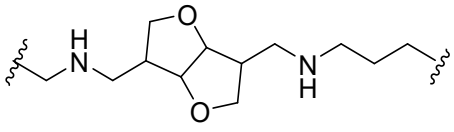

(320),

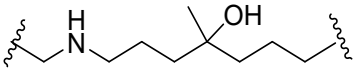

(321),

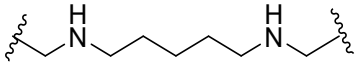

(322),

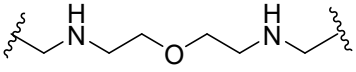

(323),

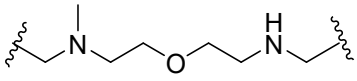

(324),

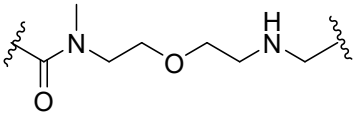

(325),

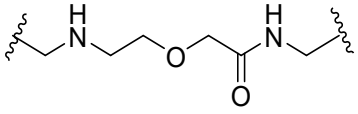

(326),

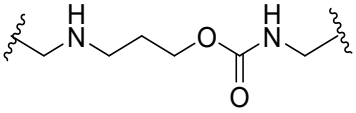

(327),

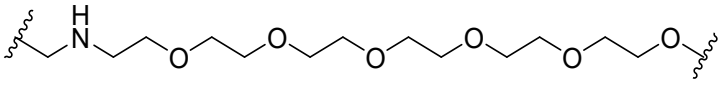

(328),

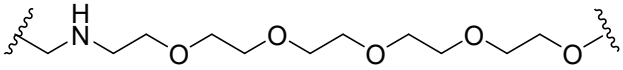

(329),

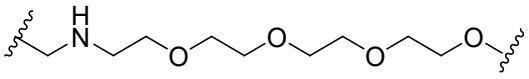

(330),

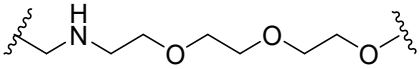

(331),

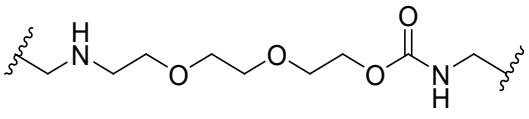
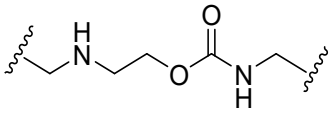
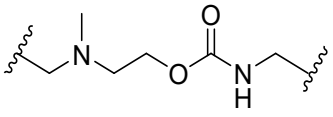
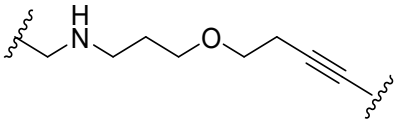
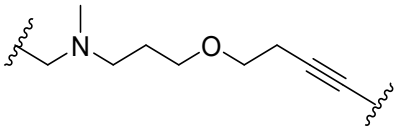
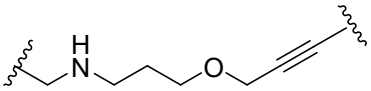
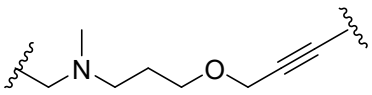
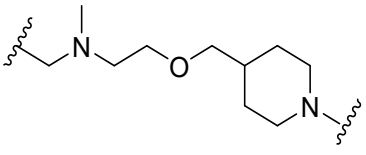
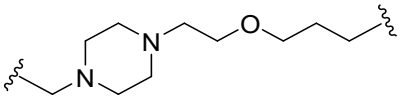
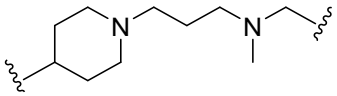
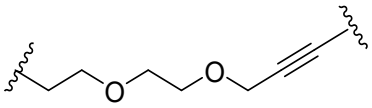
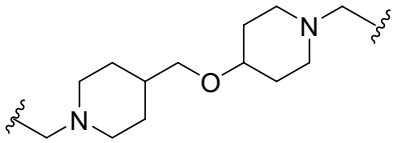
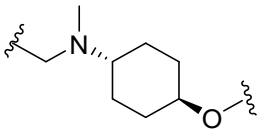
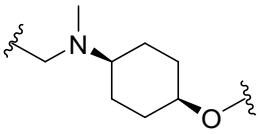
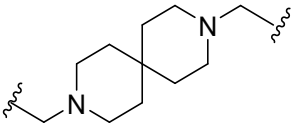
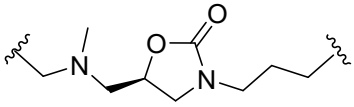
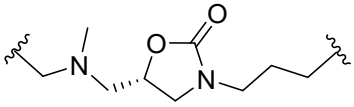
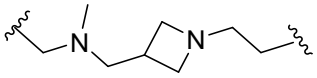
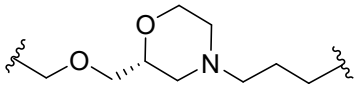
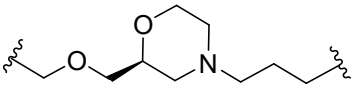
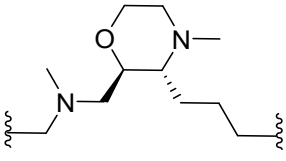
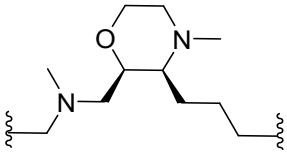
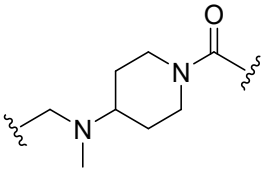
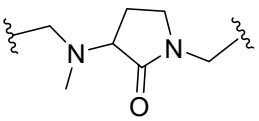
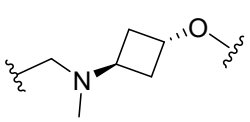

(332),

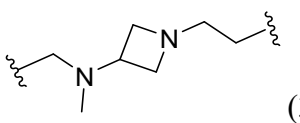
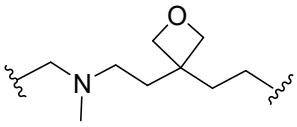
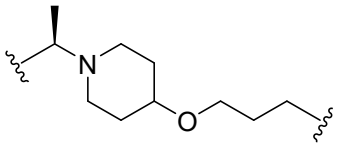
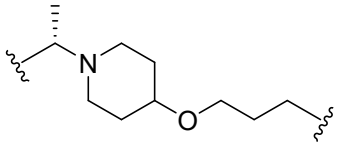
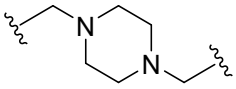
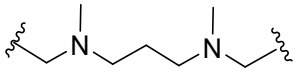
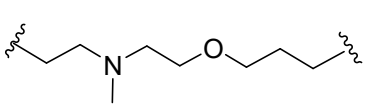
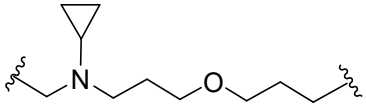
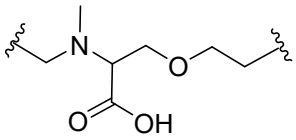
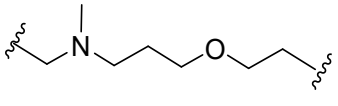
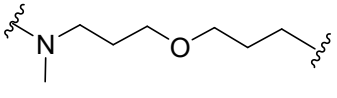
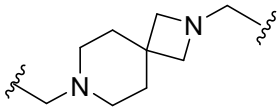
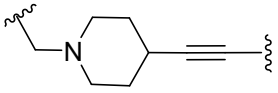
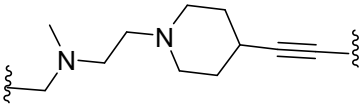
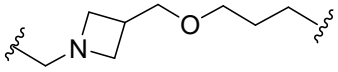
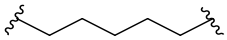
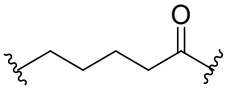
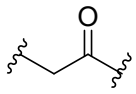
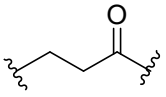
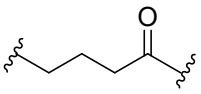
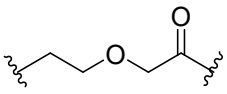
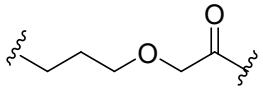
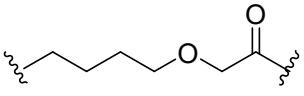
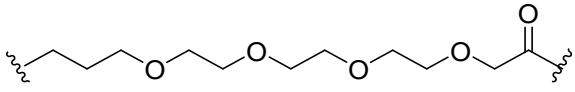
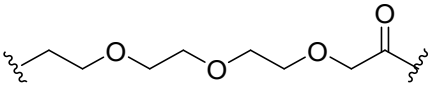
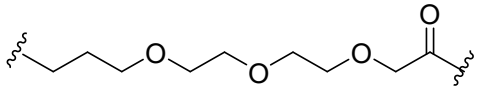
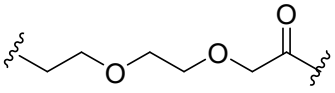
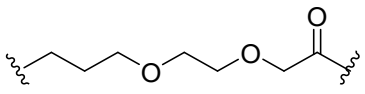

(333),

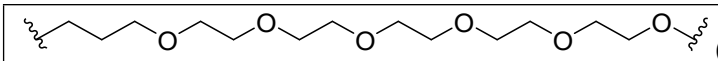

(334),

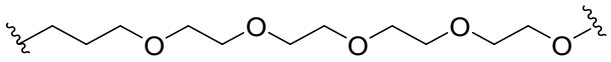

(335),

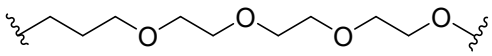
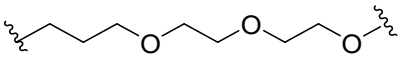

(336),

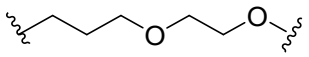
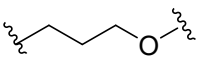
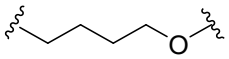

(337),

(338),

(339),

(340),

(341),

(342),

(343),

(344),

(345),

(346),

(347),

(348),

(349),

(350),

(351),

(352),

(353),

(354),

(355),

(356),

(357),

(358),

(359),

(360),

(361),

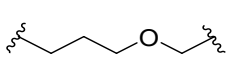
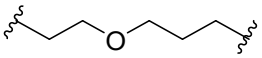
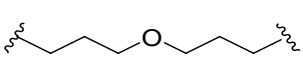

(362),

(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),

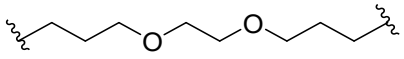
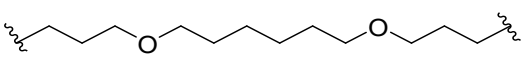

(390),

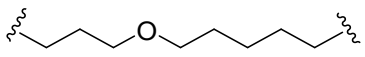
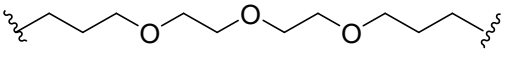

(391),

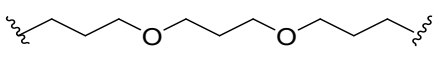
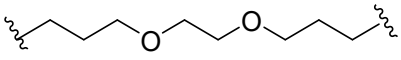

(392), 
(393),

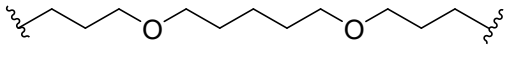
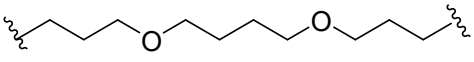

(394), 
(395), 
(396),

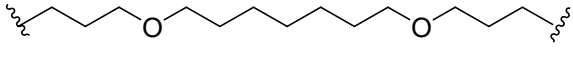

(397), 
(398), 
(399),

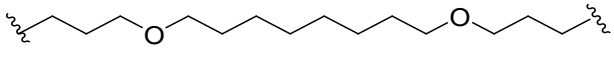

(400), 
(401),

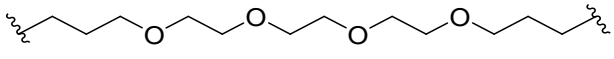
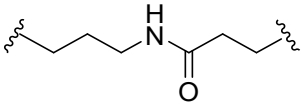

(402), 
(403),

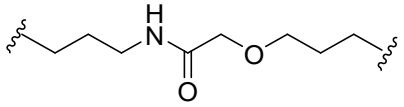
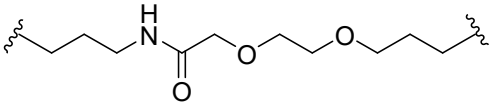

(404), 
(405),

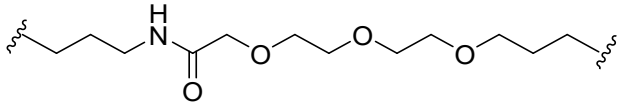

(406), 
(407),

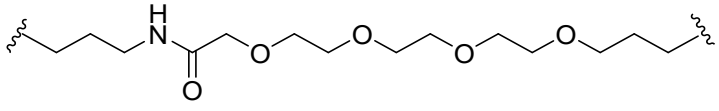
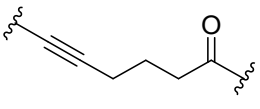

(408),

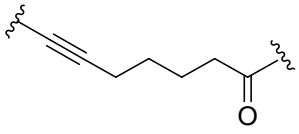
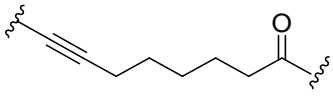

(409),

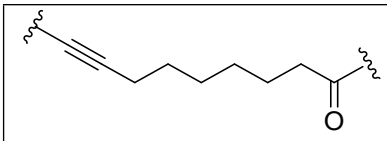
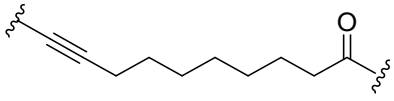
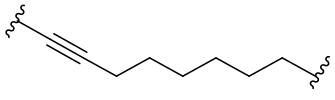
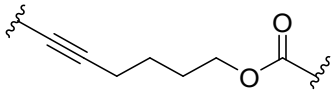
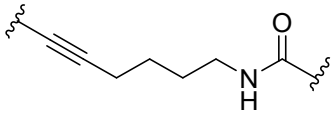
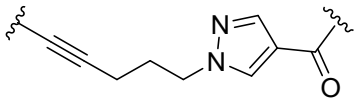
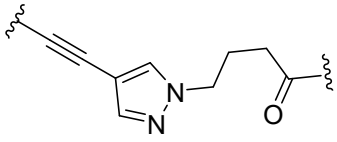
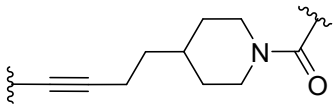
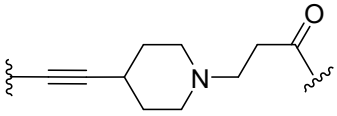
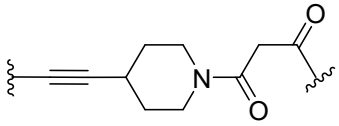
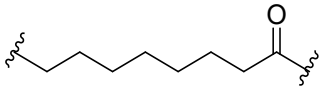
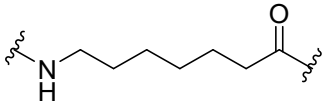
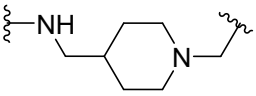
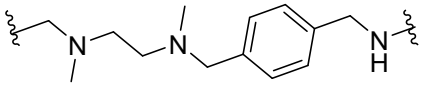
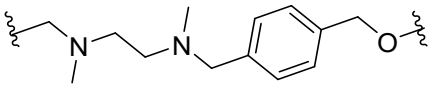
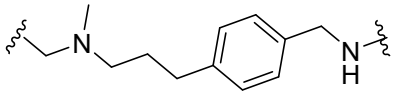
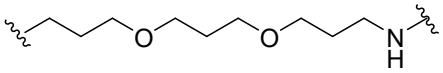
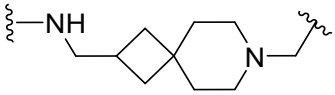
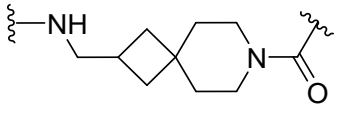
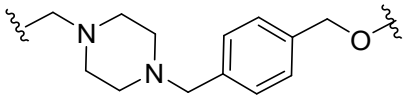
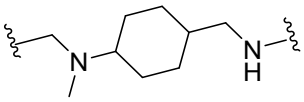
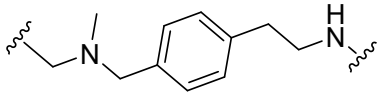
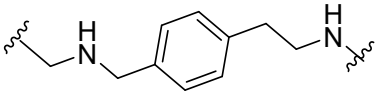
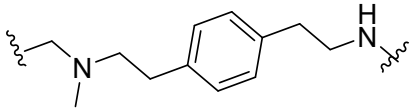
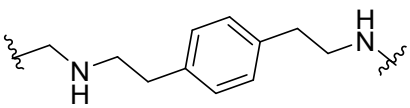

(410), 
(411),

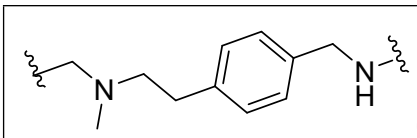
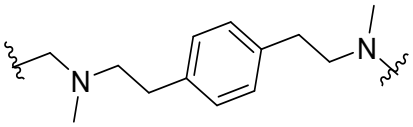
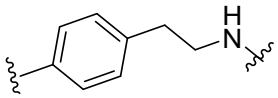
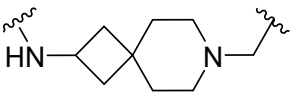
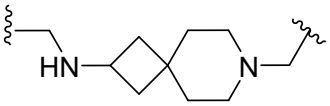
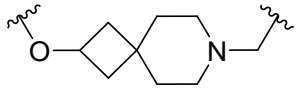
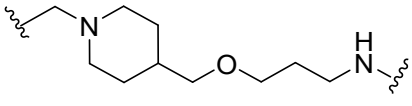
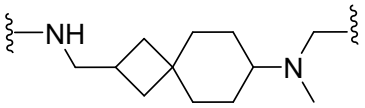
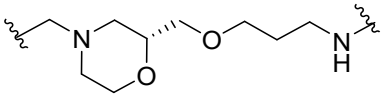
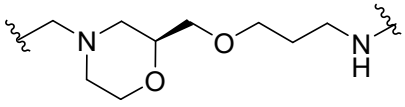
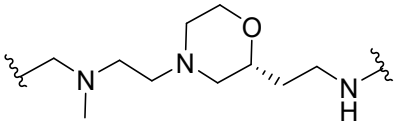
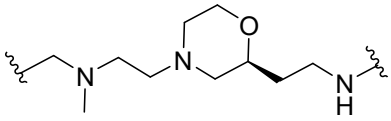
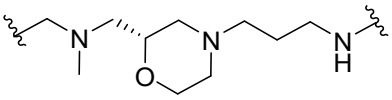
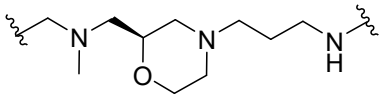
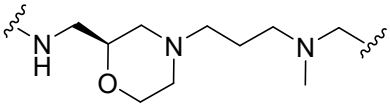
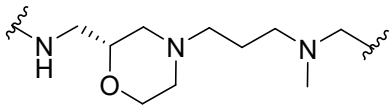
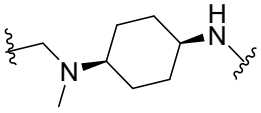
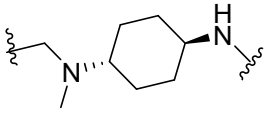
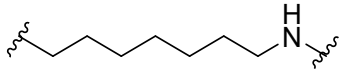
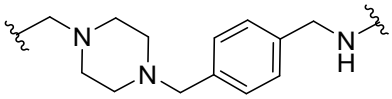
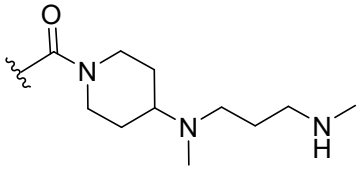
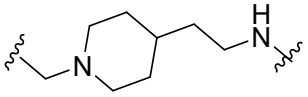
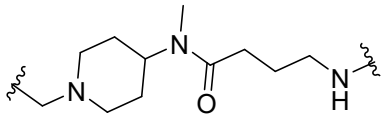
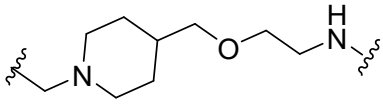

(412), 
(413),

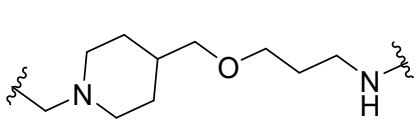
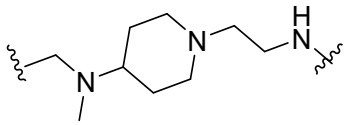
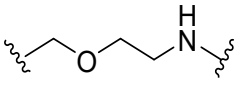

(414),

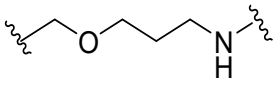
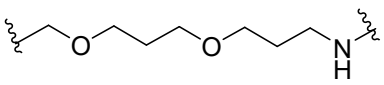

(415), 
(416),

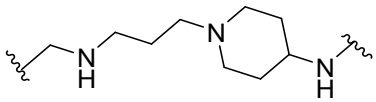
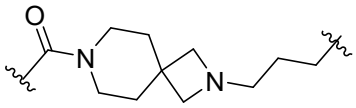

(417), 
(418),

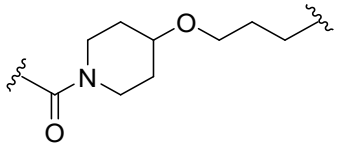
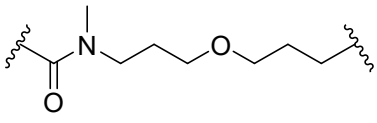

(419),

(420),

(421),

(422),

(423),

(424),

(425),

(426),

(427),

(428),

(429),

(430),

(431),

(432),

(433),

(434),

(435),

(436),

(437),

(438),

(438),

(439),

(440),

(441),

(442),

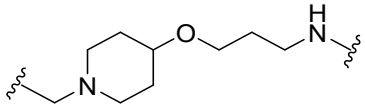
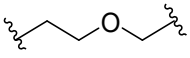
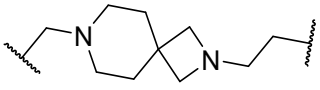

(443),

(444),

(445),

(446),

(447),

(448),

(449),

(450),

(451),

(452),

(453),

(454),

(455),

(456),

(457),

(458),

(459),

(460),

(461),

(462),

(463),

(464),

(465),

(466),

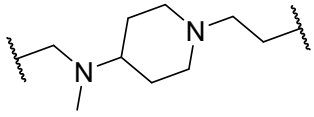
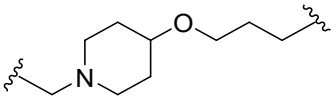

(467),

(468),

.

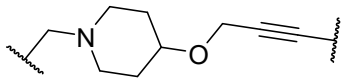
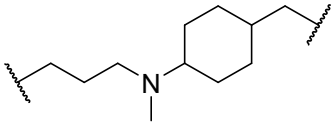
(469),

(470),

(471),

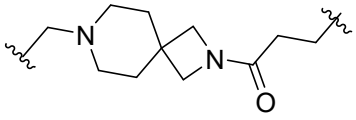
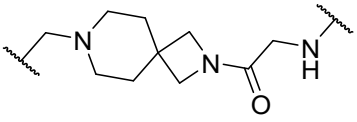

(472),

(473),

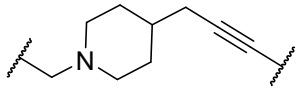
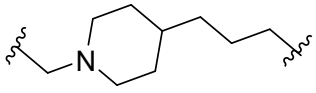

(474),

(475),

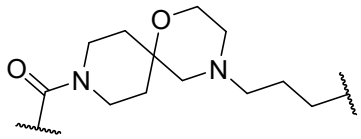
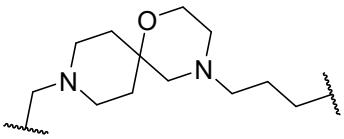

(475),

(476),

(477),

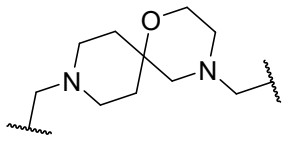
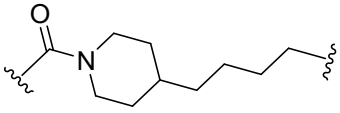

(478),

(479),

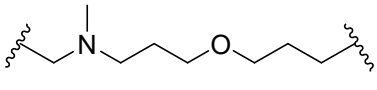
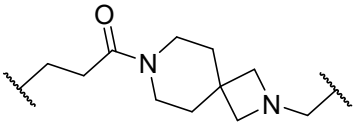
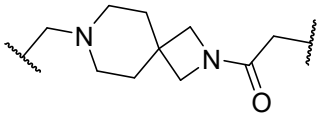
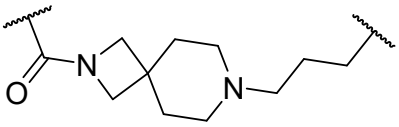
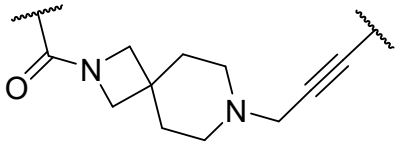
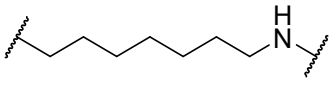
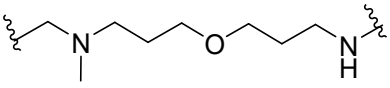
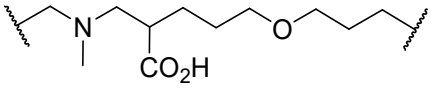
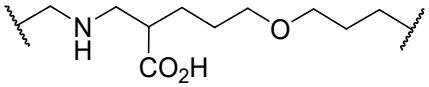
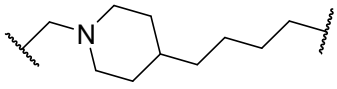
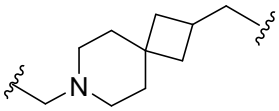
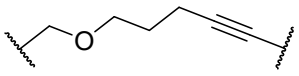
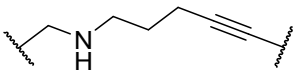
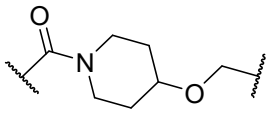
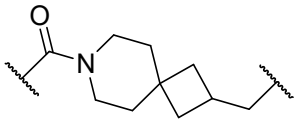
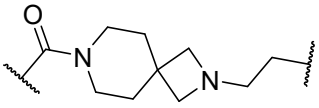
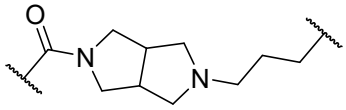
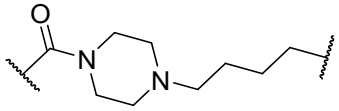
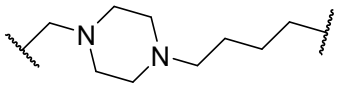
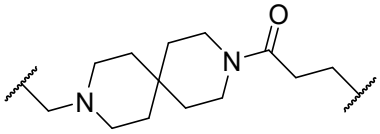
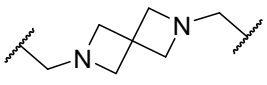
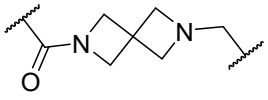
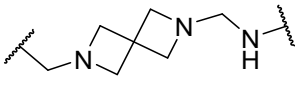
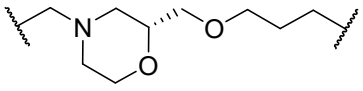
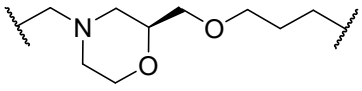
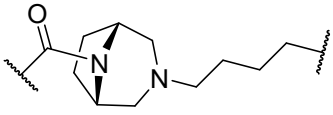
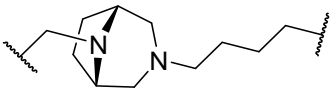

(480),

(481),

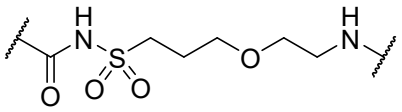
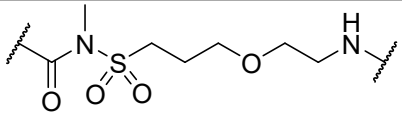
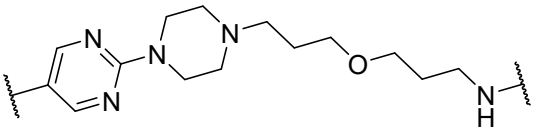
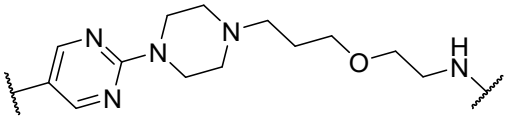
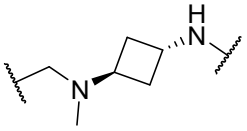
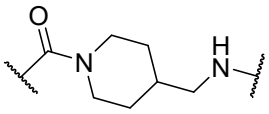
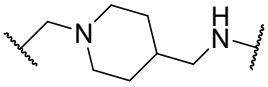
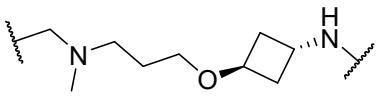
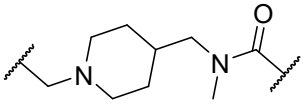
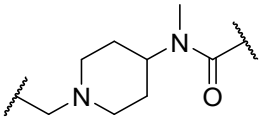
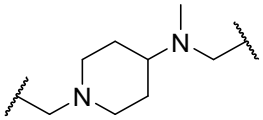
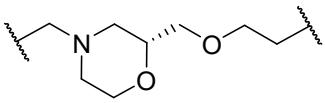
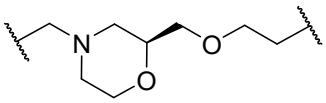
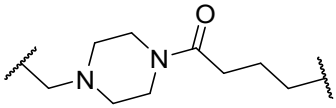
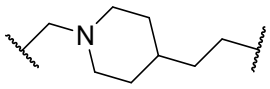
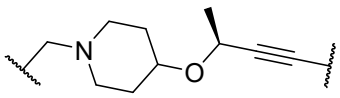
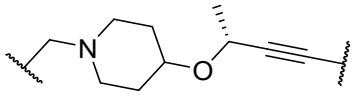
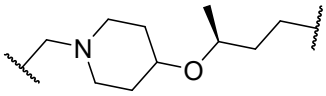
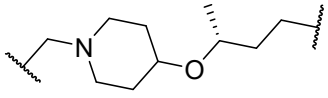
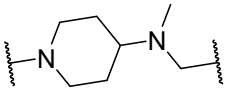
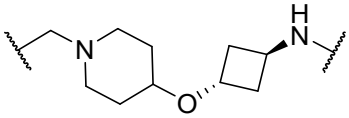
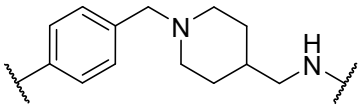
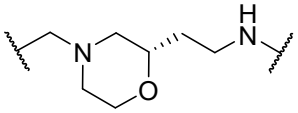
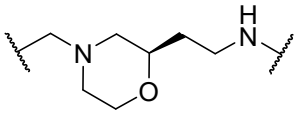
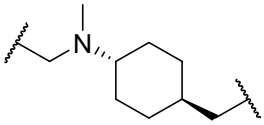
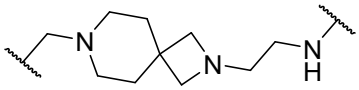
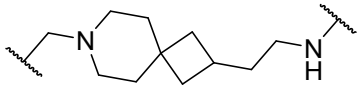
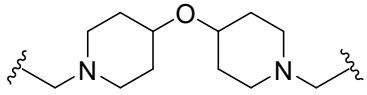
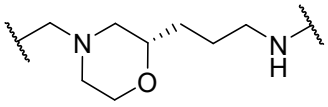
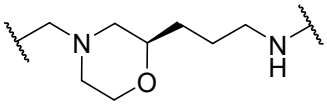

(482),

(483),

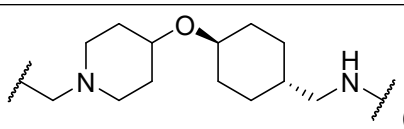
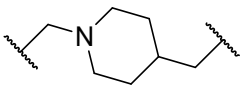
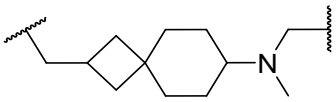
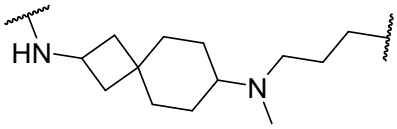
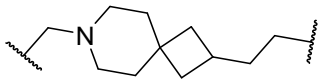
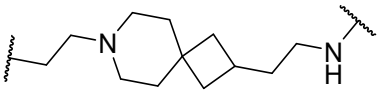
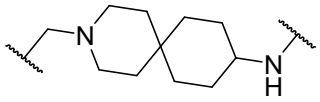
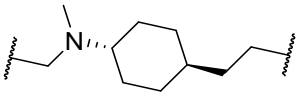
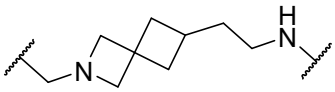
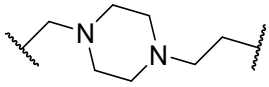

(484),

(485),

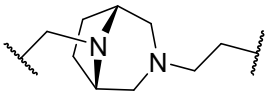
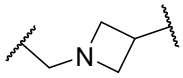
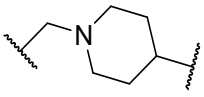
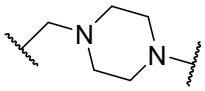
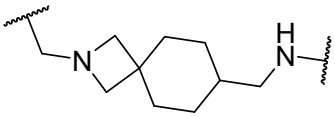
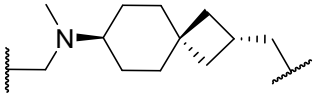
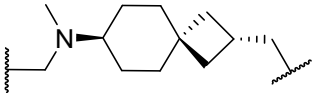
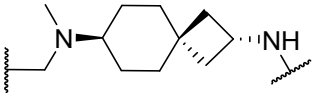
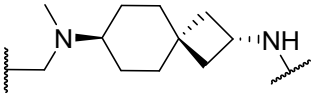
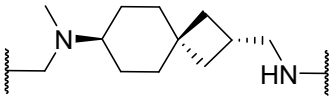
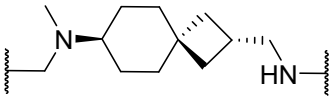
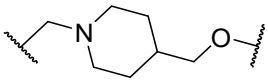
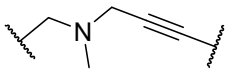
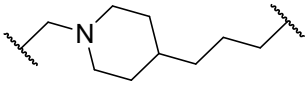
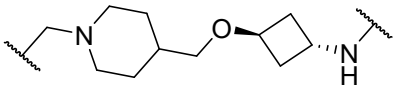
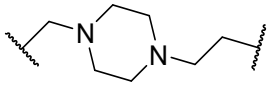
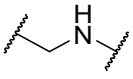
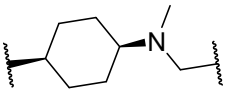
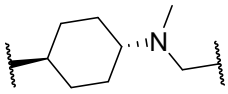
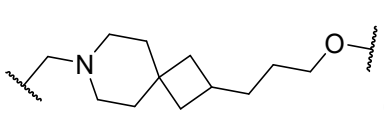
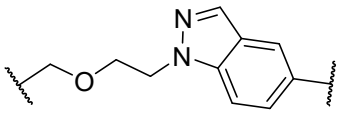
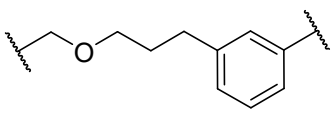
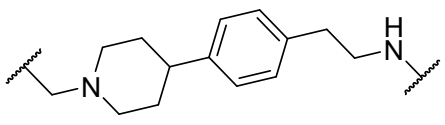

(486),

(487),

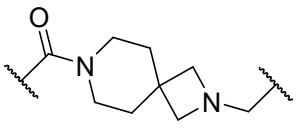

(488),

(489),

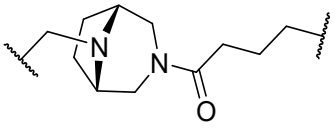
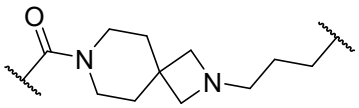
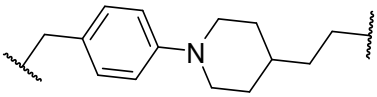
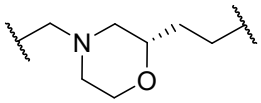
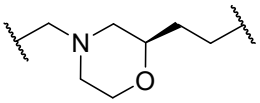
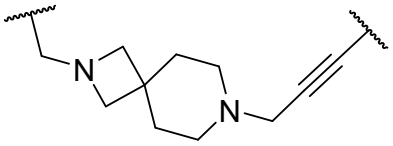
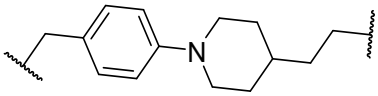
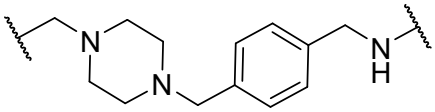
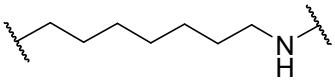
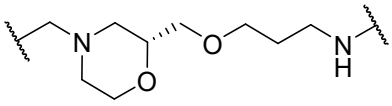
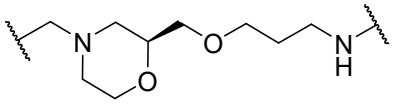
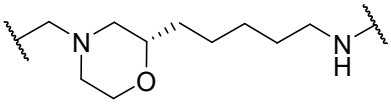
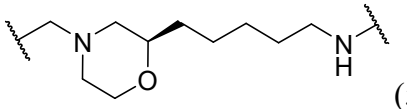
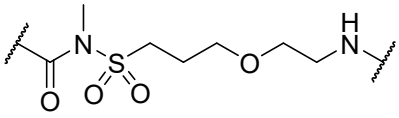
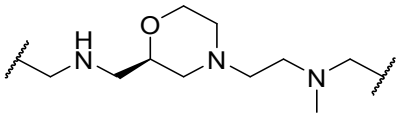
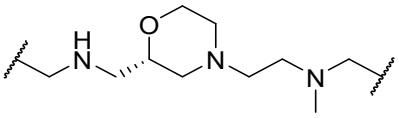
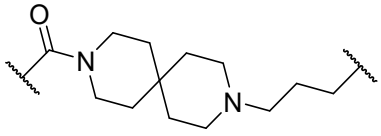
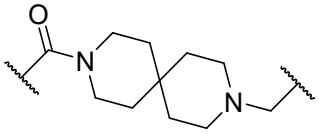
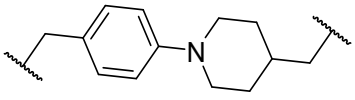
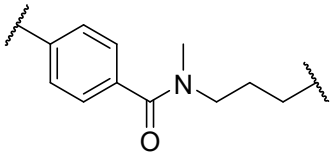
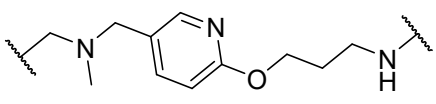
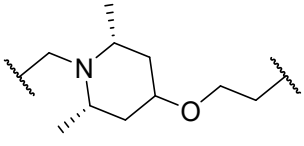

(490),

(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),

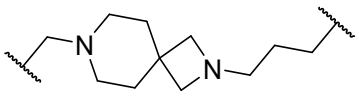
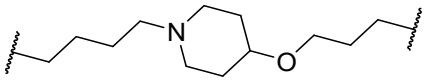
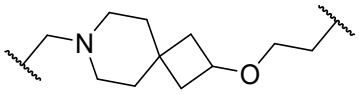
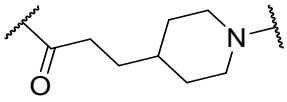
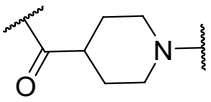
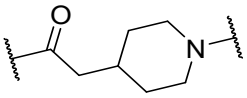
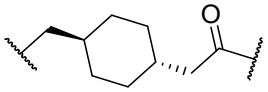
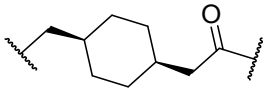
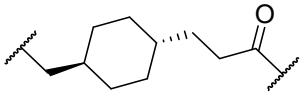
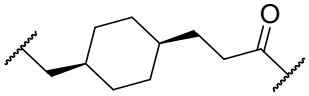
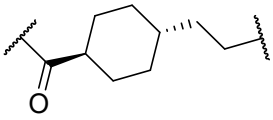
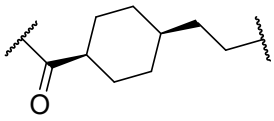
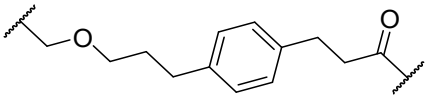
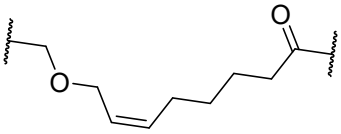
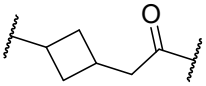
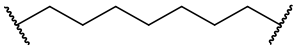
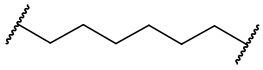
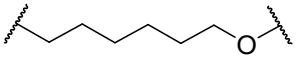
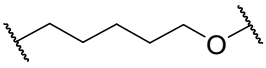
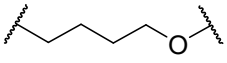
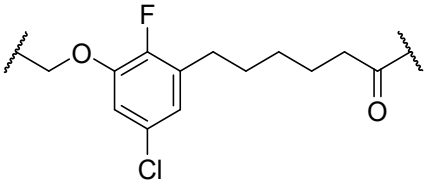
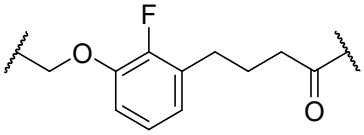
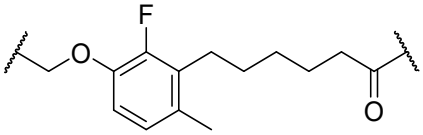
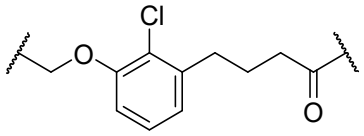
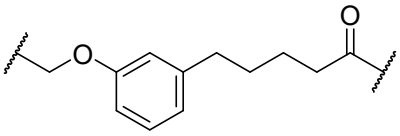
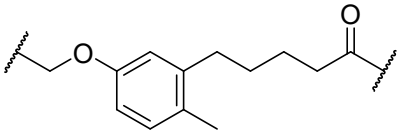
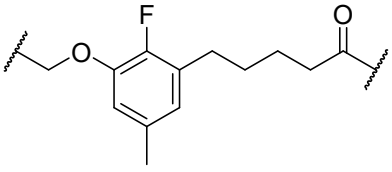

(517),

(518),

(519),

(520),

(521),

(522),

(523),

(524),

(525),

(526),

(527),

(528),

(529),

(530),

(531),

(532),

(533),

(534),

(535),

(536),

(537),

(538),

(539),

(540),

(541),

(542),

(543),

(544),

(545),

(546),

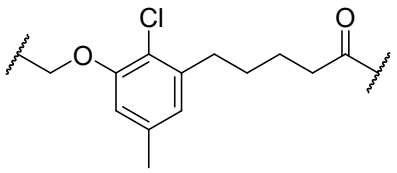

(547),

(548),

(549),

(550),

(551),

(552),

(553),

(554),

(555),

(556),

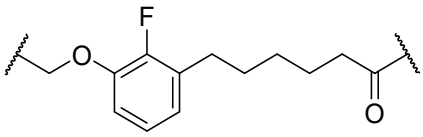
(557),

(558),

(559),

(560),

(561),

(562),

(563),

(564),

(565),

(566),

(567),

(568),

(569),

(570),

(571),

(572),

(573),

(574),

(575),

(576),

(577),

(578),

(579),

(580),

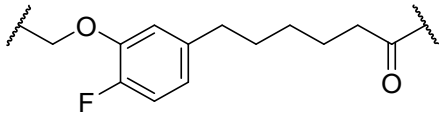

(581),

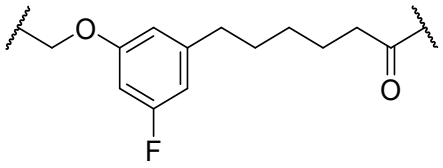
(582),

(583),

(584),

(585),

(586),

(587),

(588),

(589),

(590),

(591),

(592),

(593),

(594),

(595),

(596),

(597),

(598),

(599),

(600),

(601),

(602),

(603),

(604),

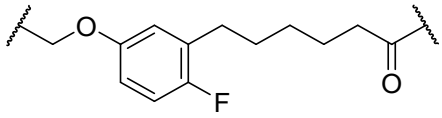

(605),

(606),

(607),

(608),

(609),

(610),

(611),

(612),

(613),

(614),

(615),

(616),

(617),

(618),

(619),

(620),

(621),

(622),

(623),

(624),

(625),

(626),

(627),

(628),

(629),

(630),

(631),

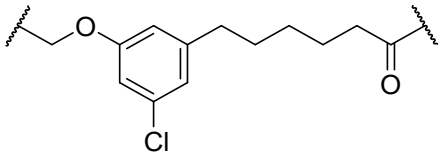


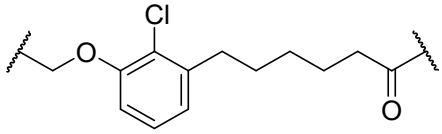
(632),


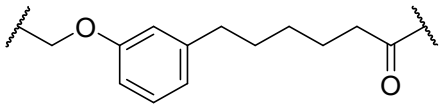
(633),


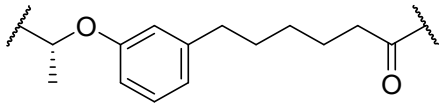
(634),


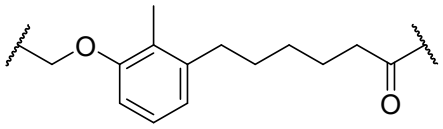
(635),


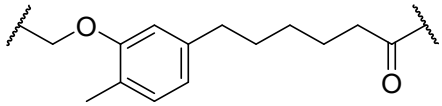
(636),


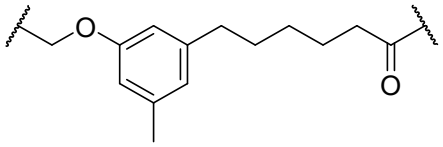
(637),


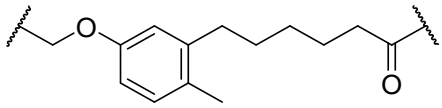
(638),


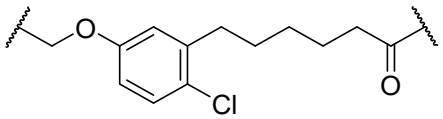
(639),


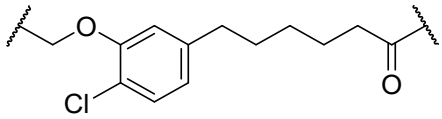
(640),


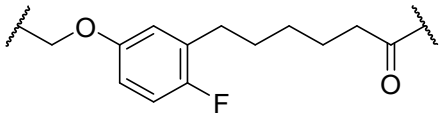
(641),


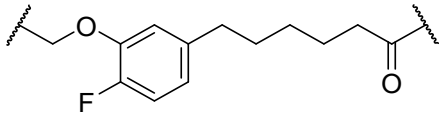
(642),


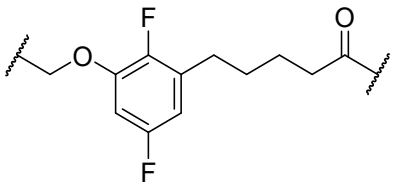
(643),


(644),


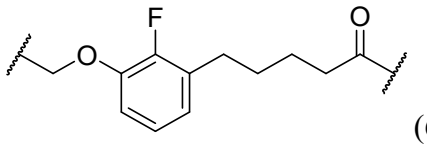
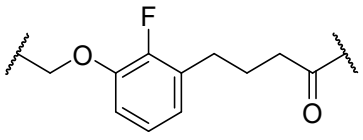
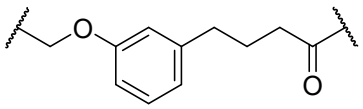
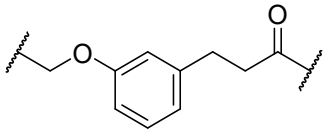
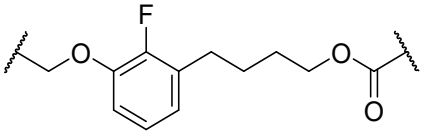
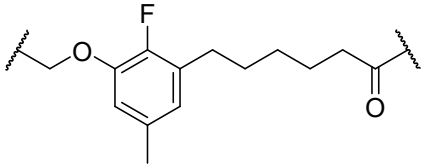
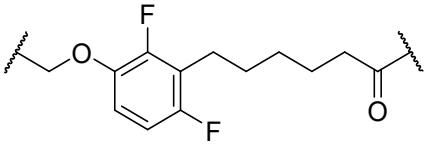
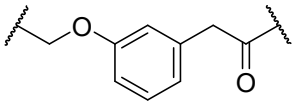
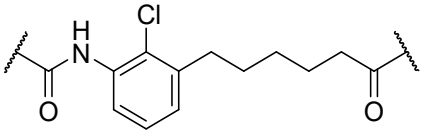
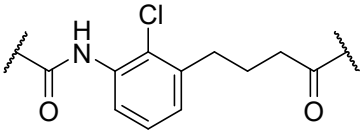
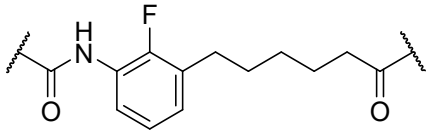
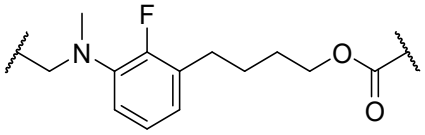
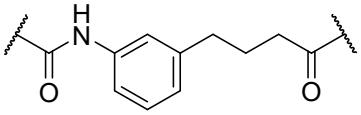
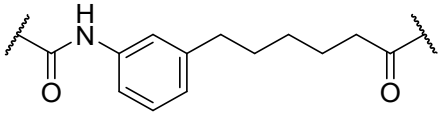
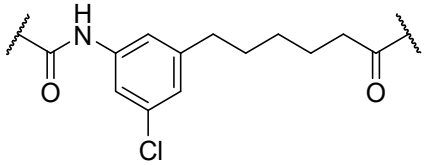
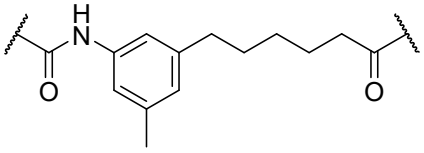
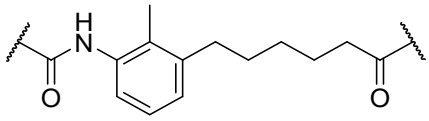
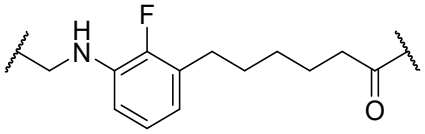
(645),


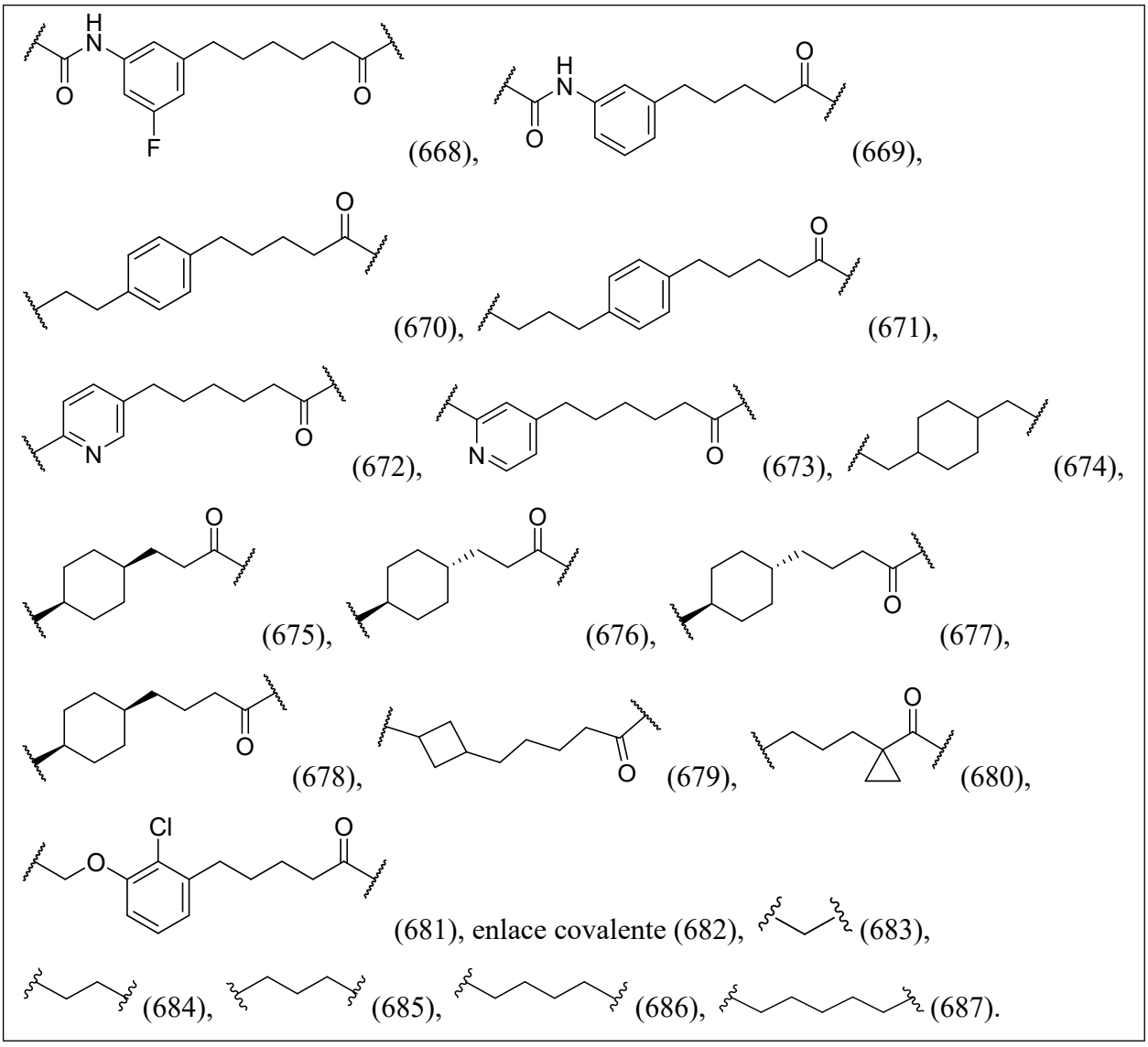
(646),


(647),


(648),


(649),


(650),

(651),

(652),

(653),

(654),

(655),

(656),

(657),

(658),

(659),

(660),

(661),

(662),

(663),

(664),

(665),

(666),

(667),

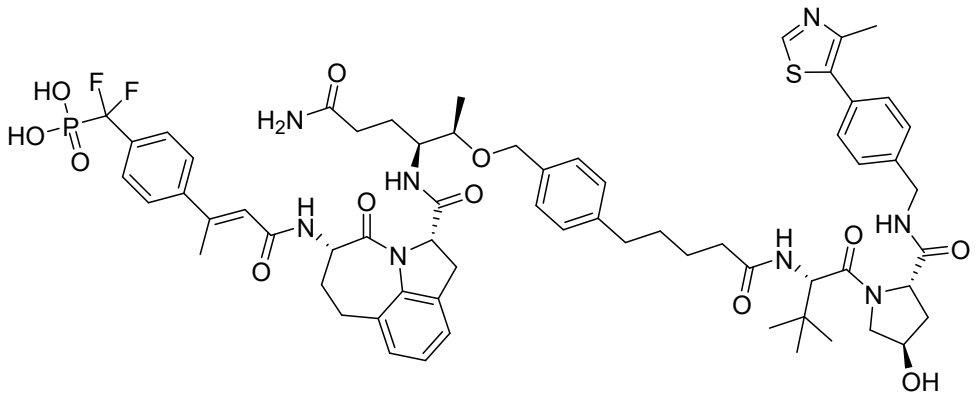
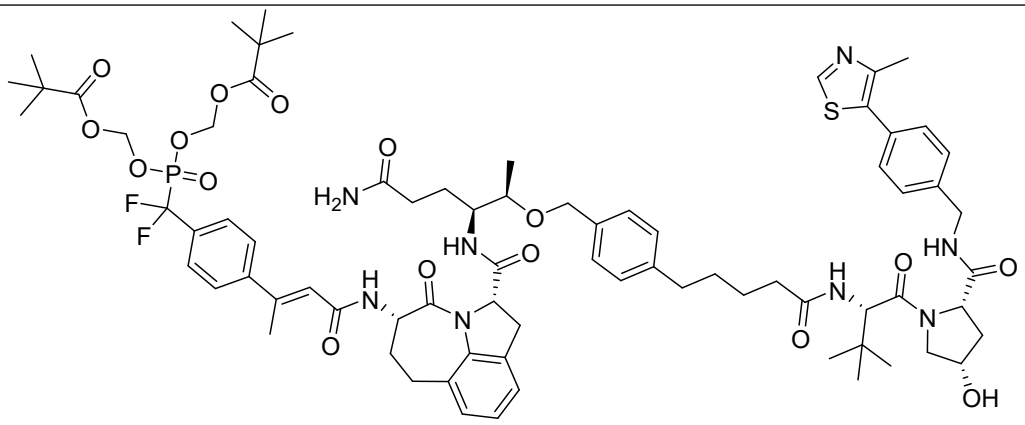
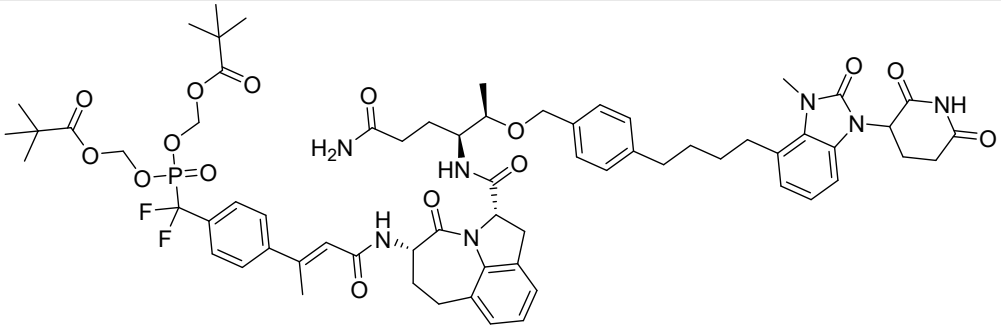
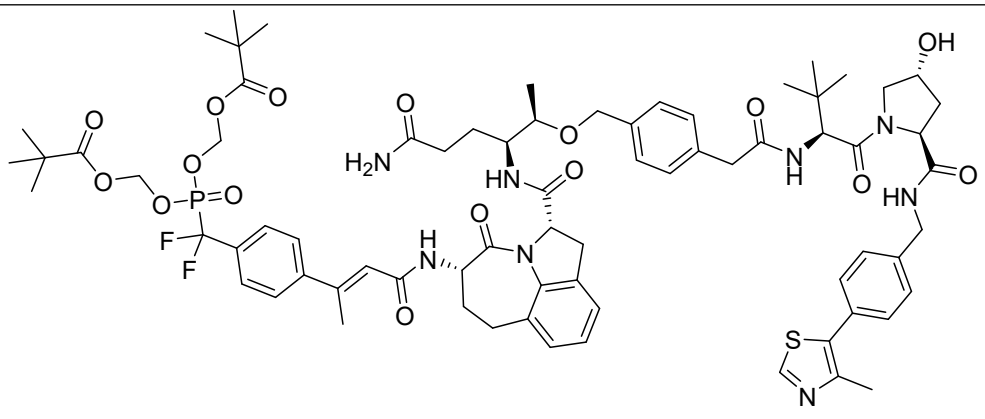


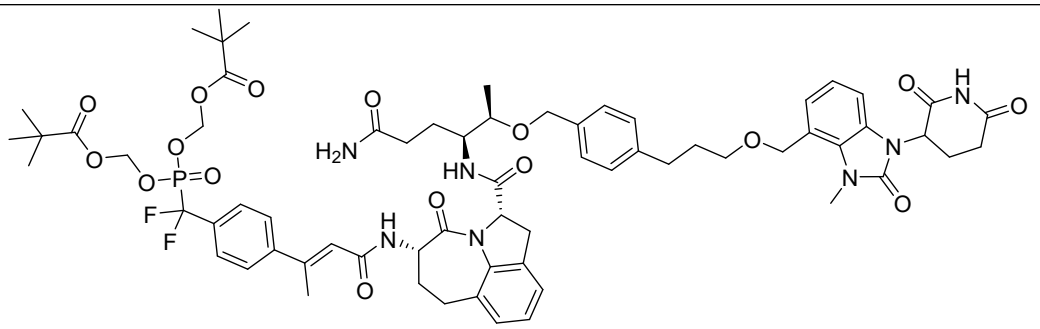
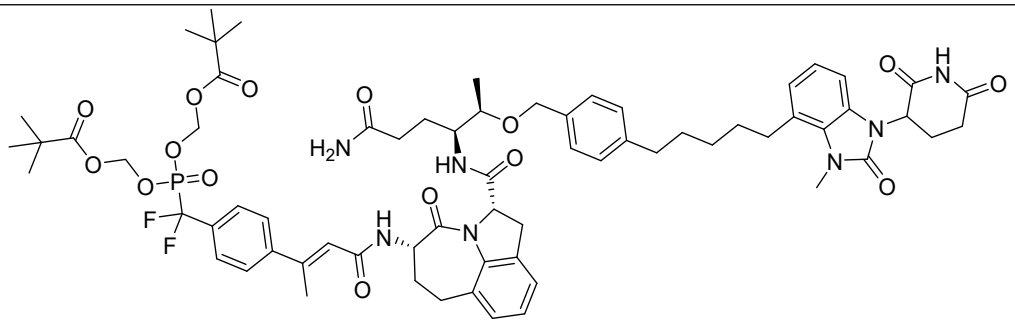
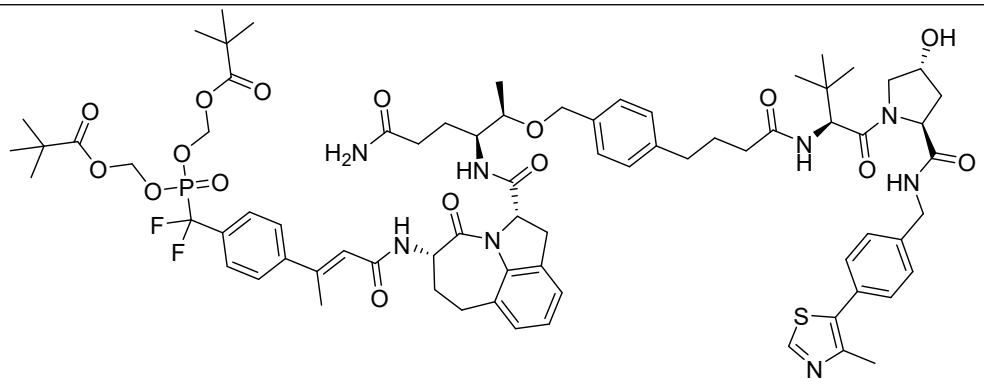
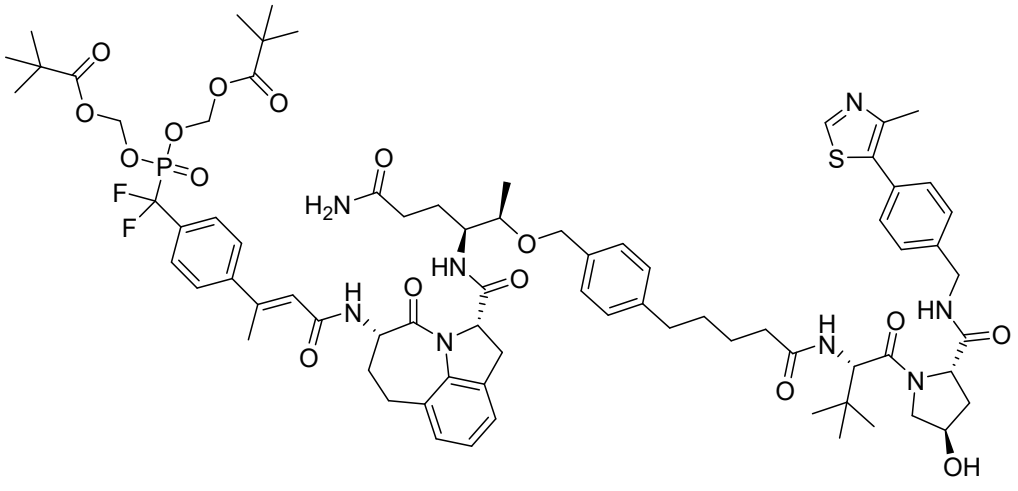
[000679] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto que tiene una fracción de unión de STAT3 descrita y divulgada en el presente documento, un LBM establecido en la **Tabla A** anterior, y un ligador establecido en la **Tabla B** anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

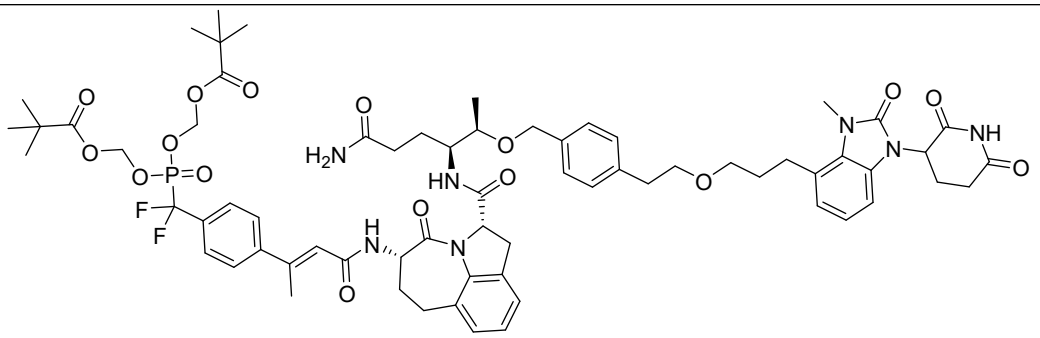
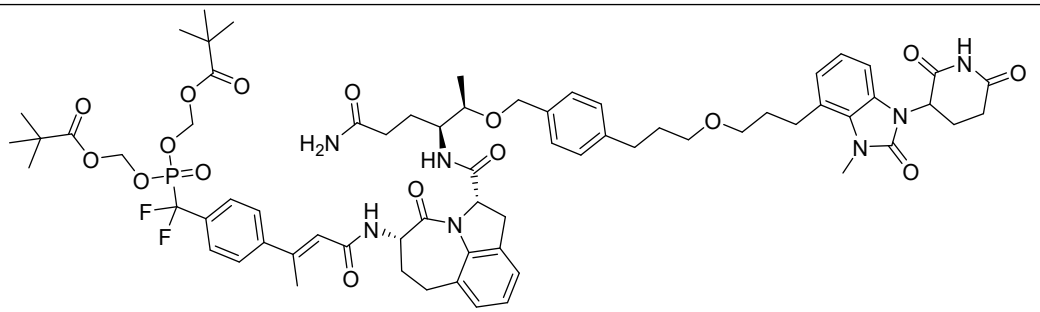
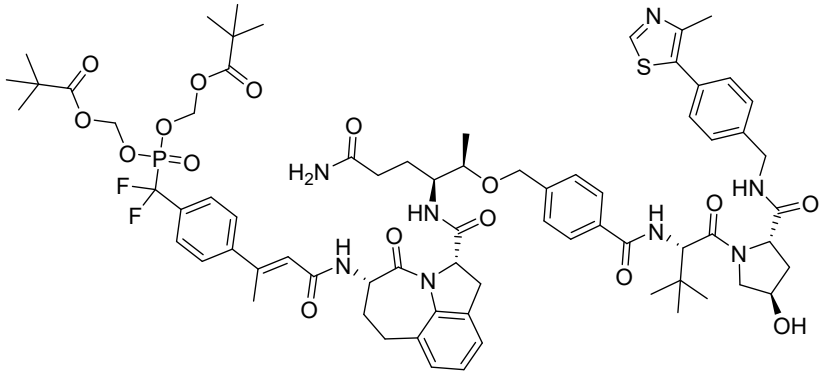
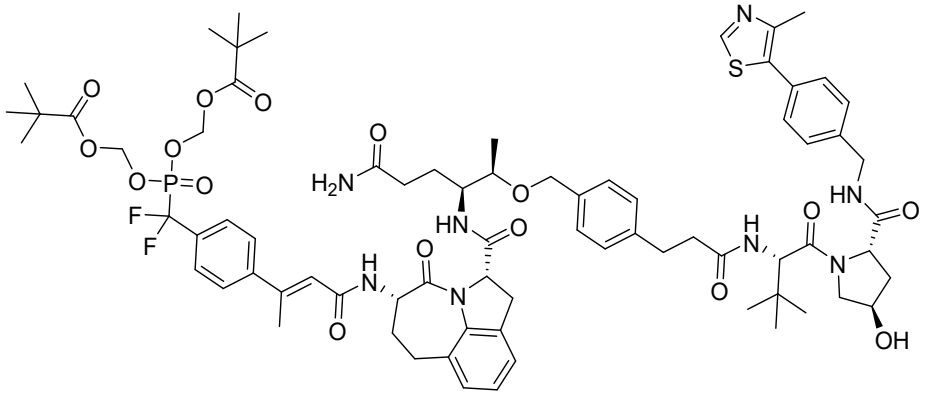
[000680] Los compuestos de ejemplo de la invención se establecen en la **Tabla 1** y **Tabla 1A**, a continuación.

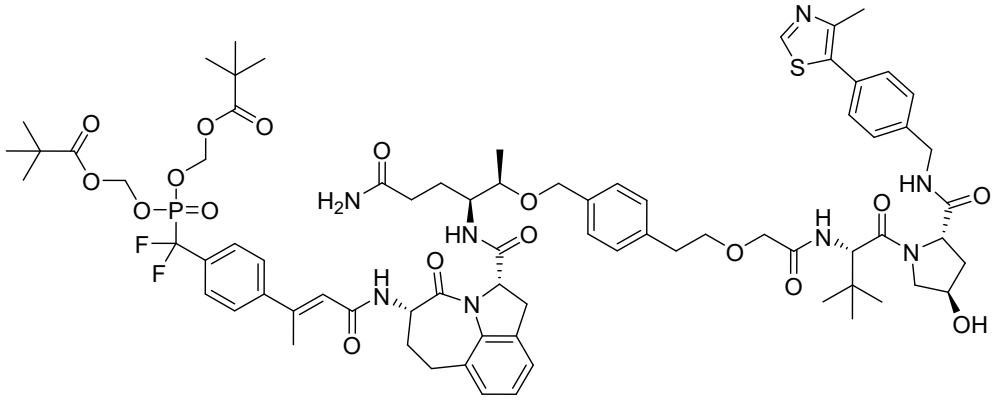
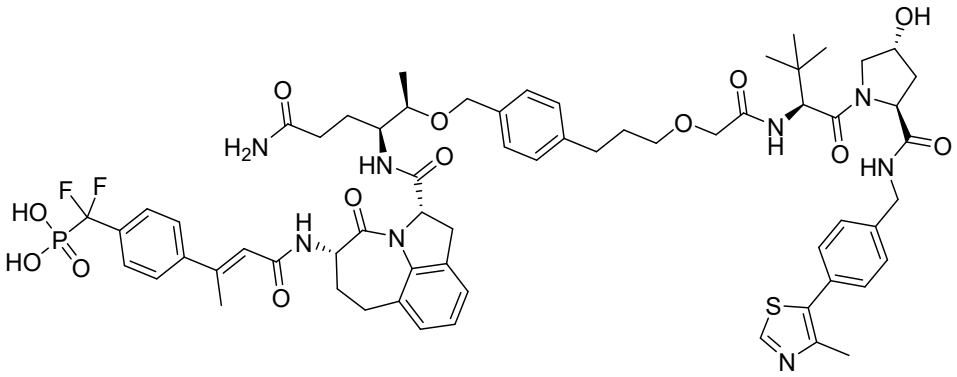
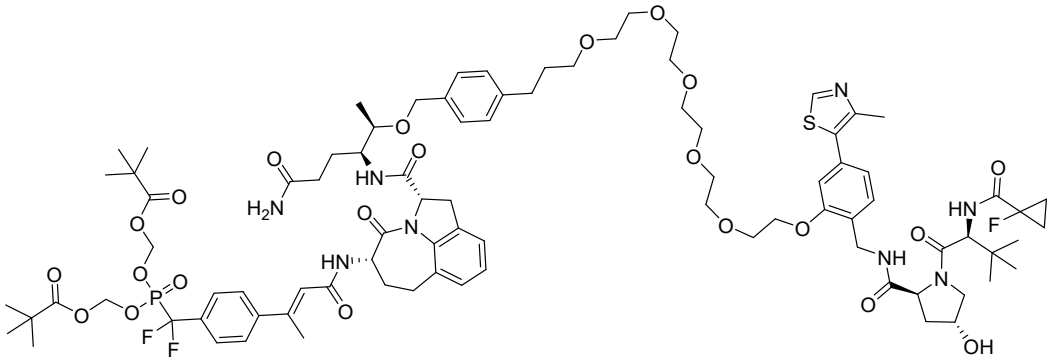
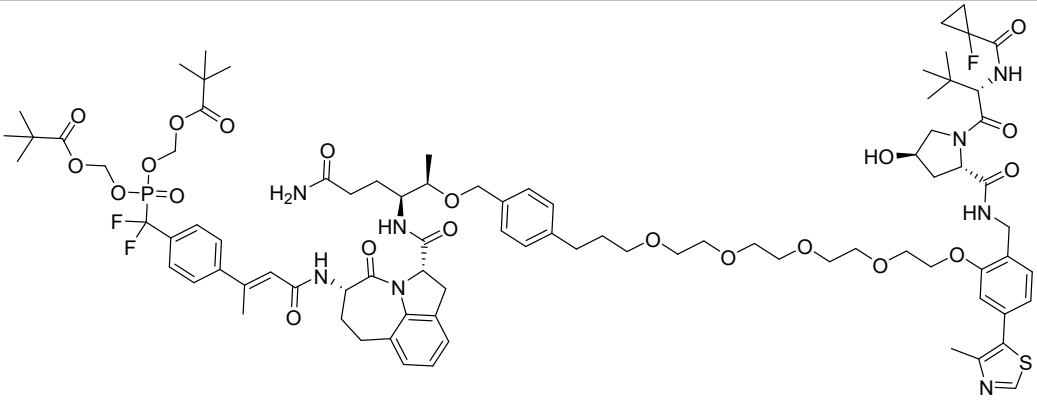
Tabla 1. Compuestos de Ejemplo

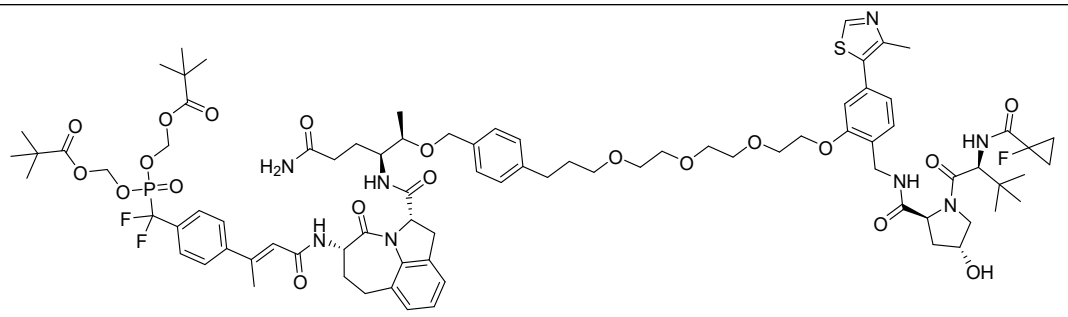
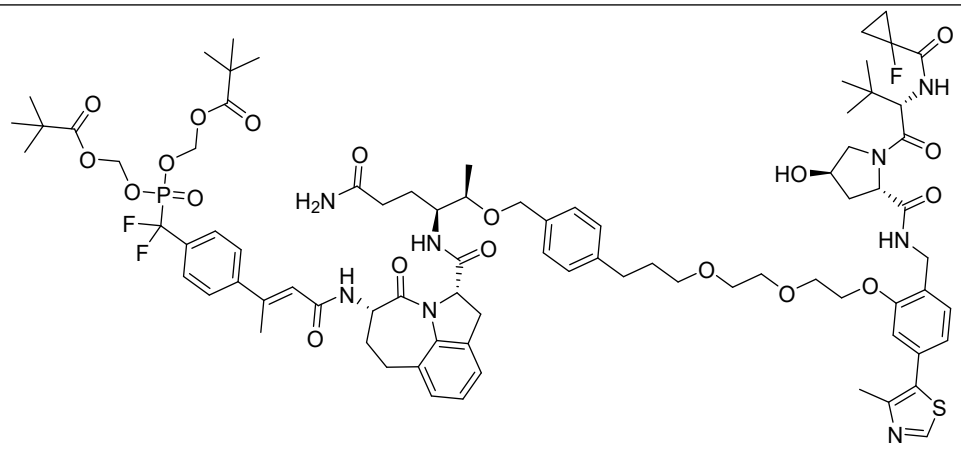
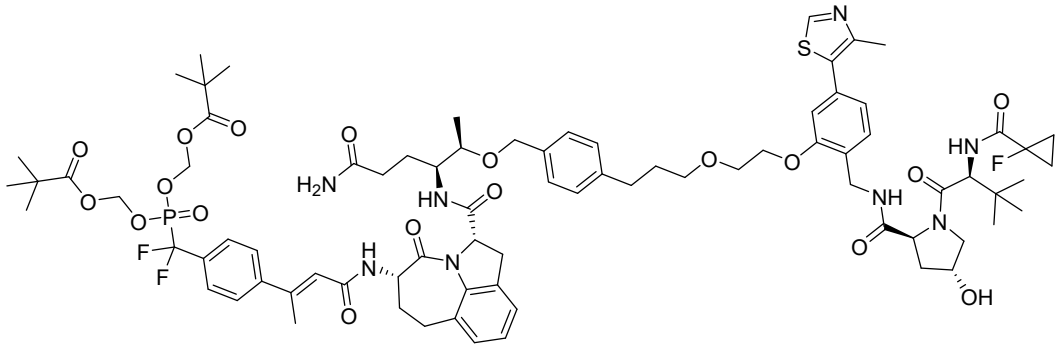
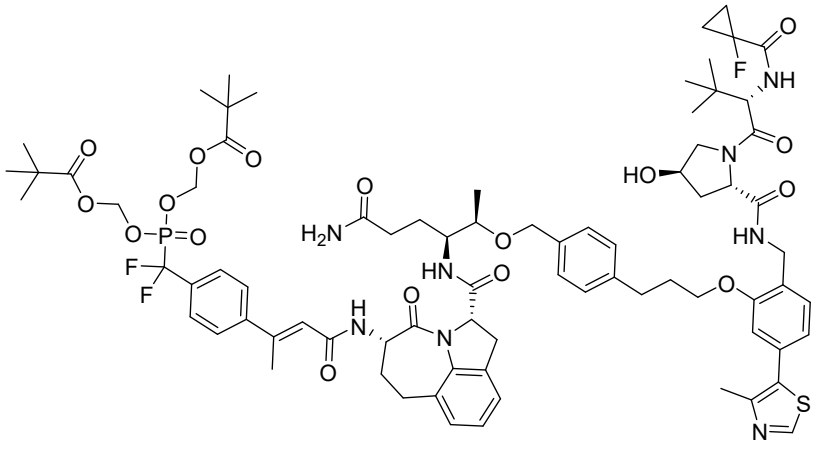
I-#	Estructura

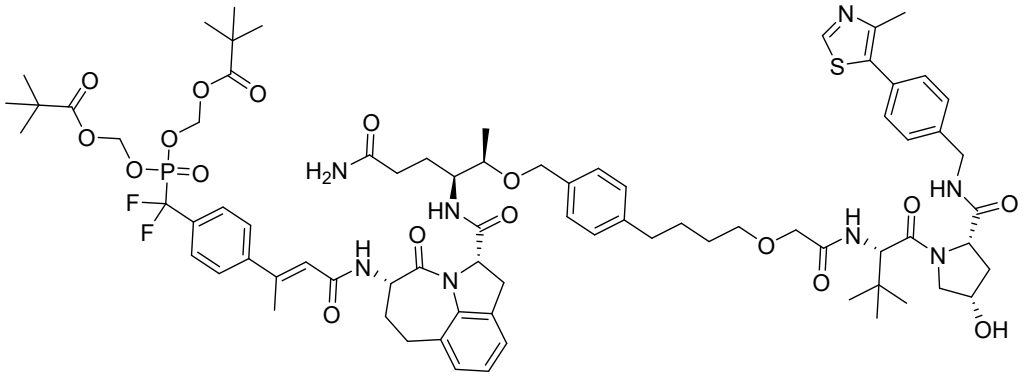
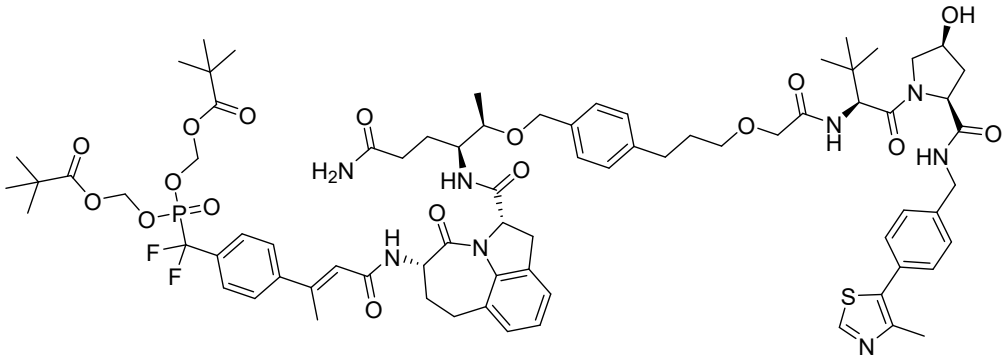
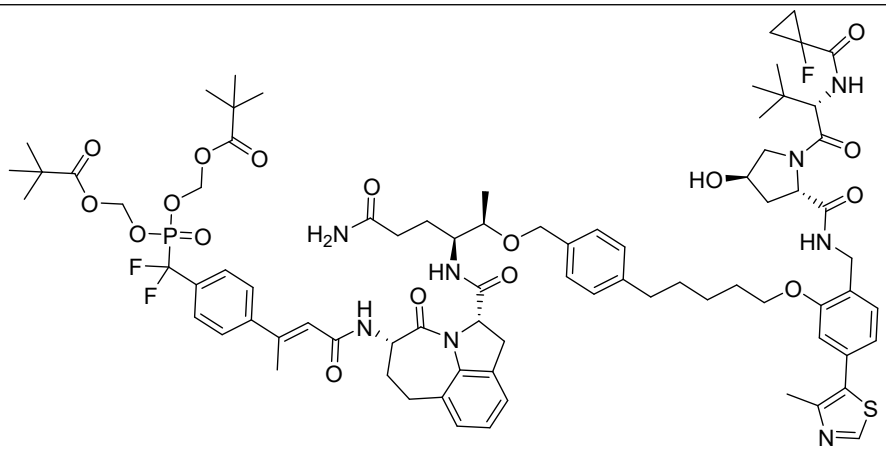
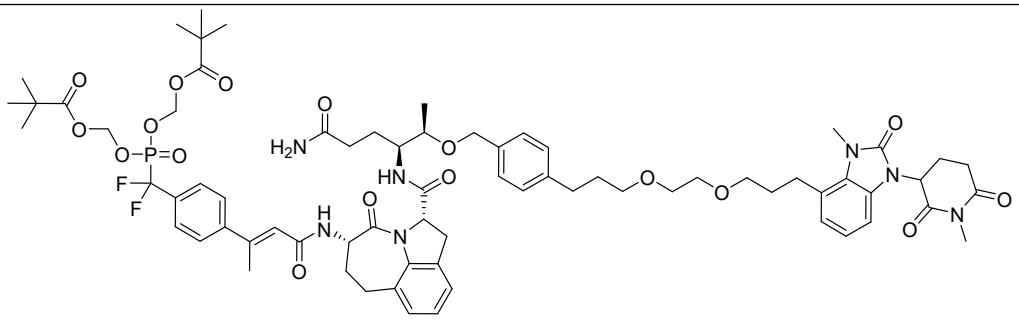
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	

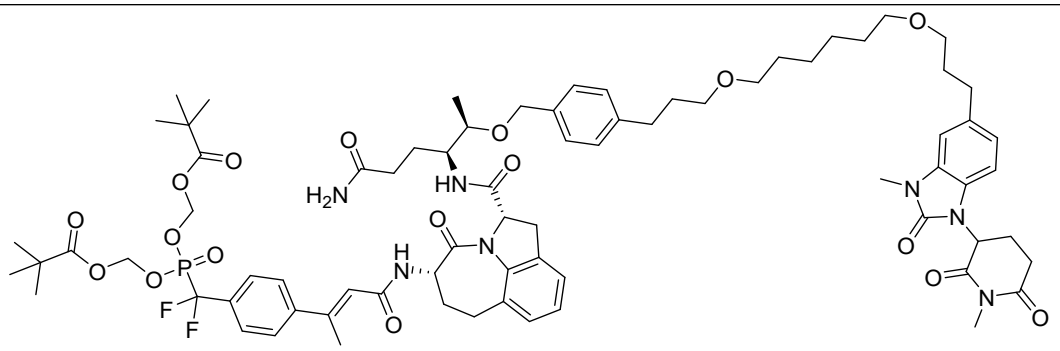
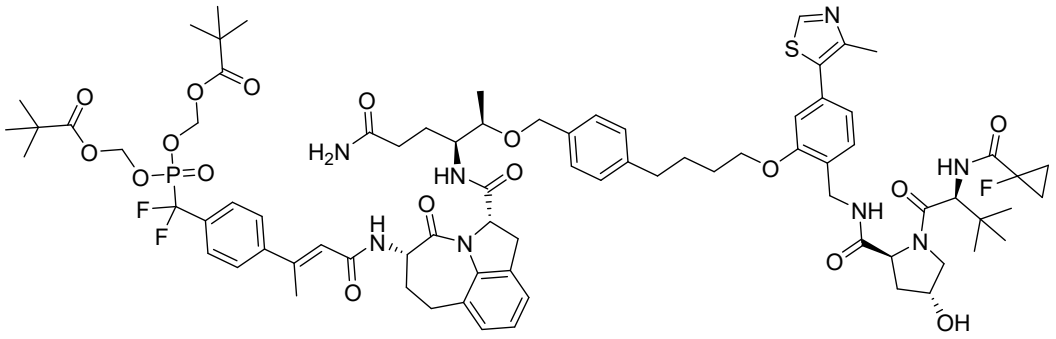
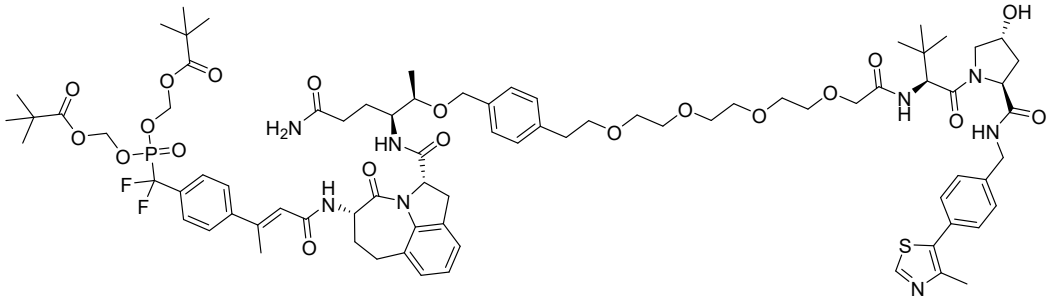
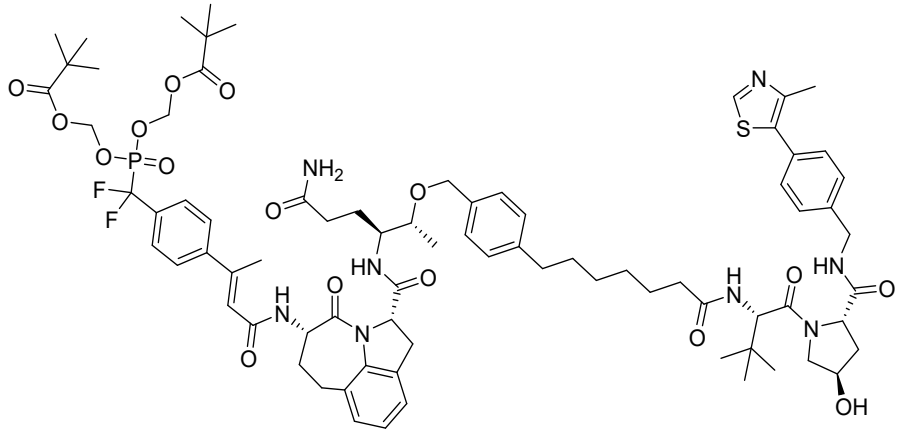
I-5	
I-6	
I-7	
I-8	

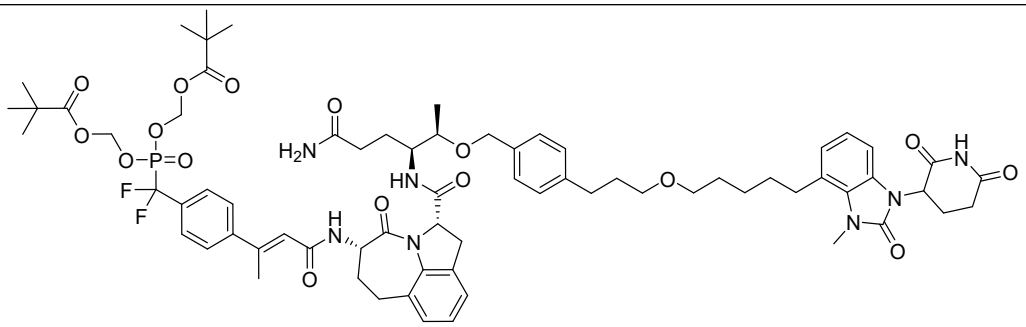
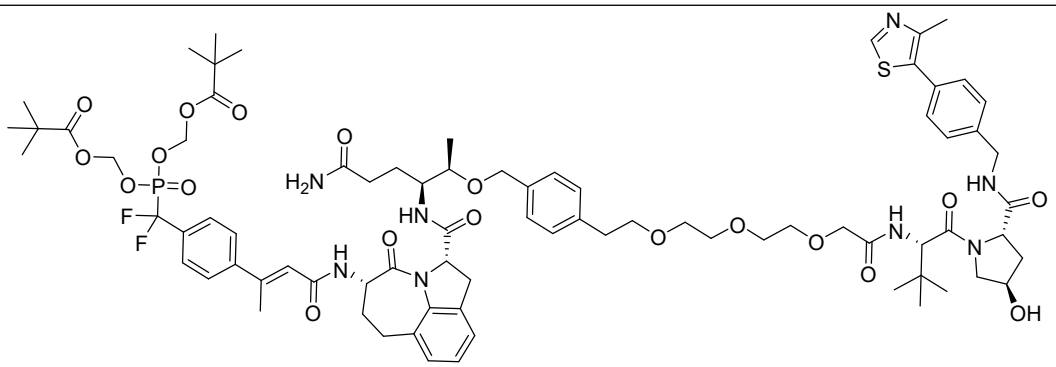
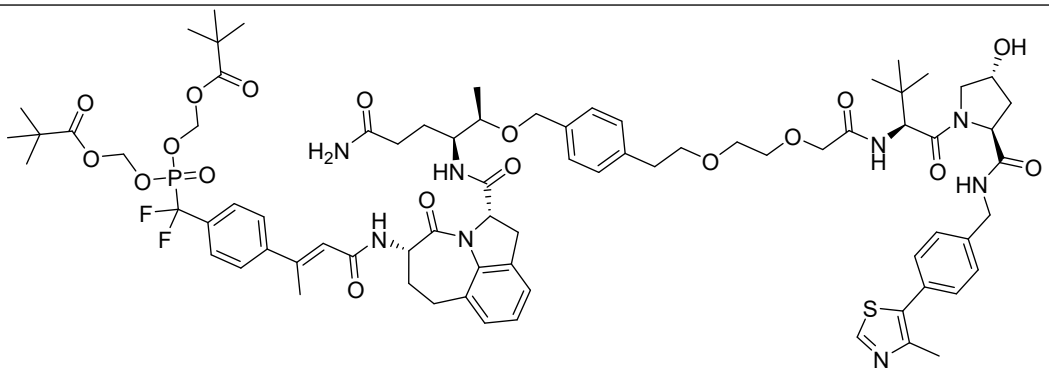
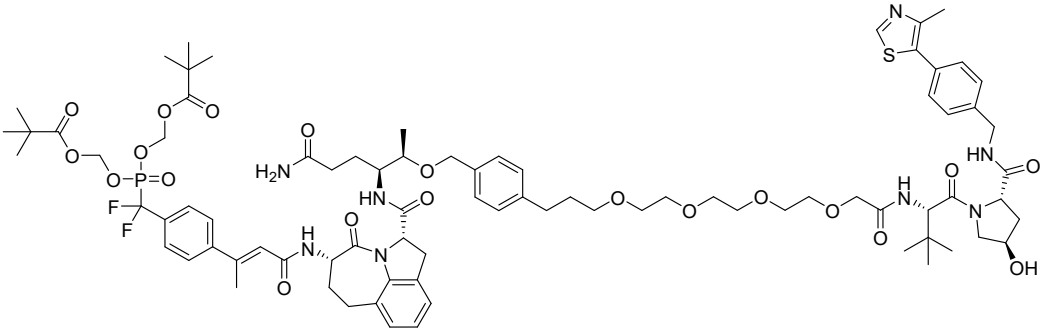
I-9	
I-10	
I-11	
I-12	

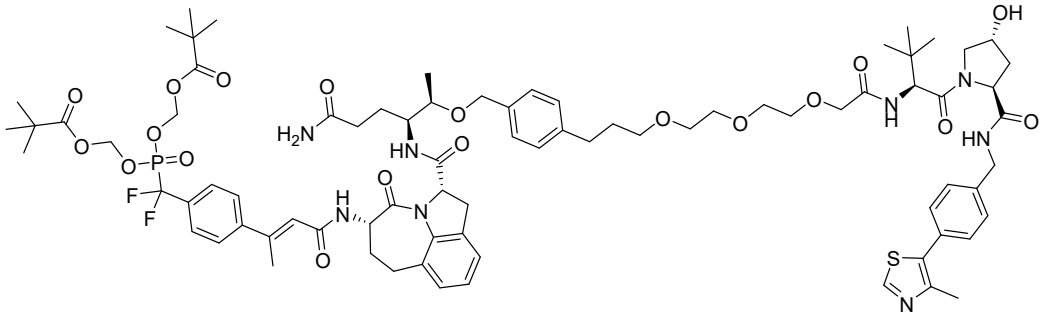
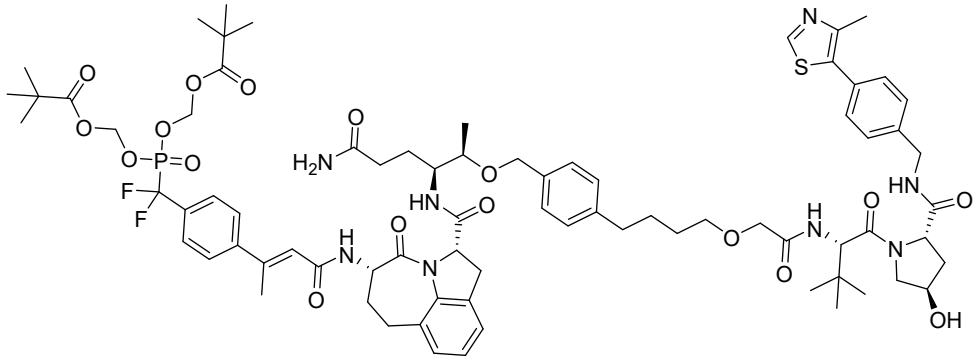
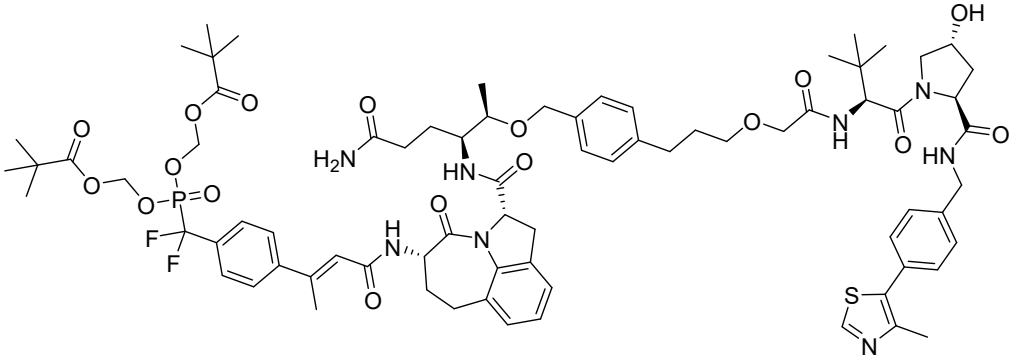
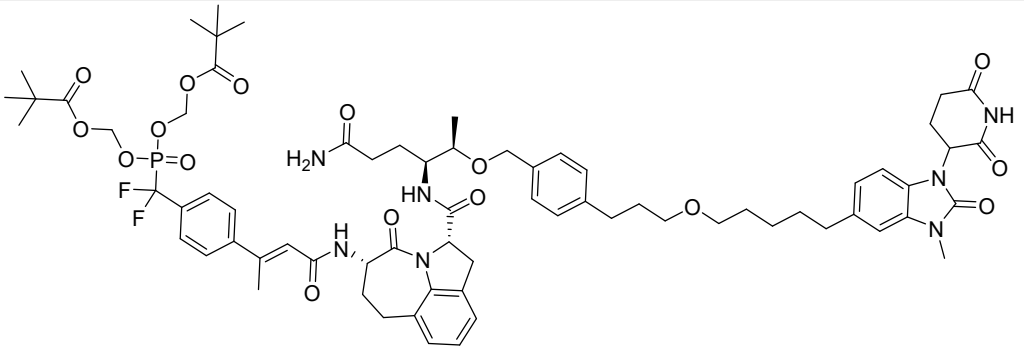
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	

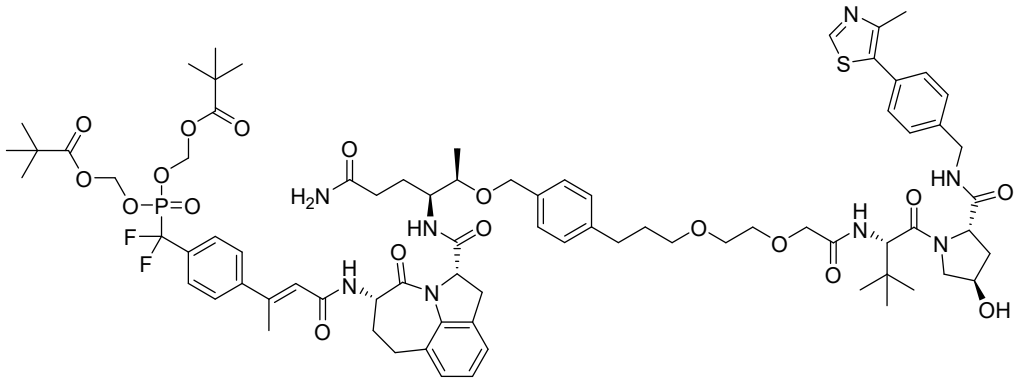
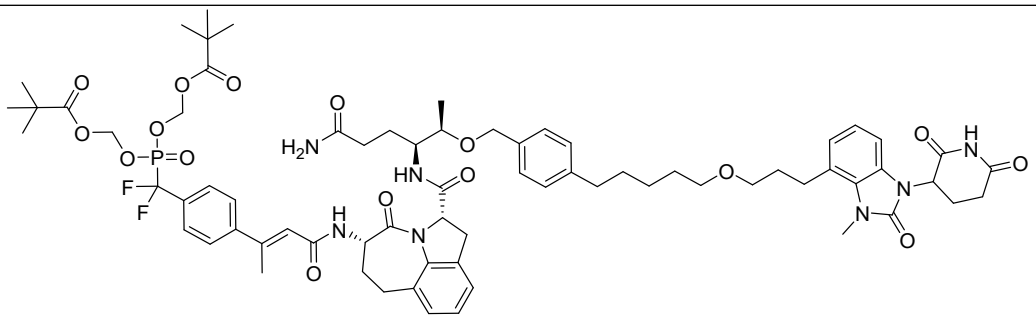
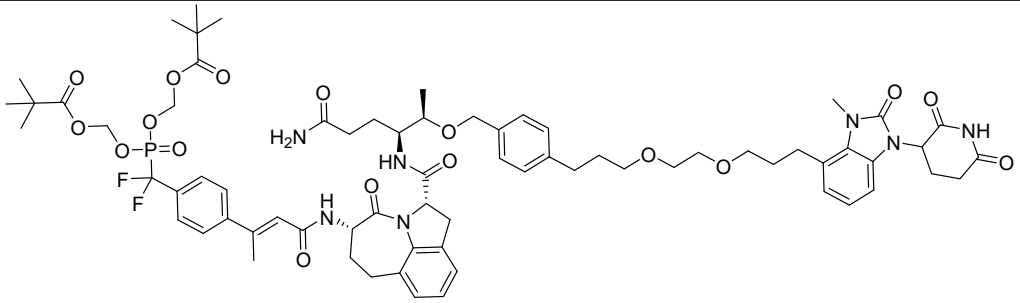
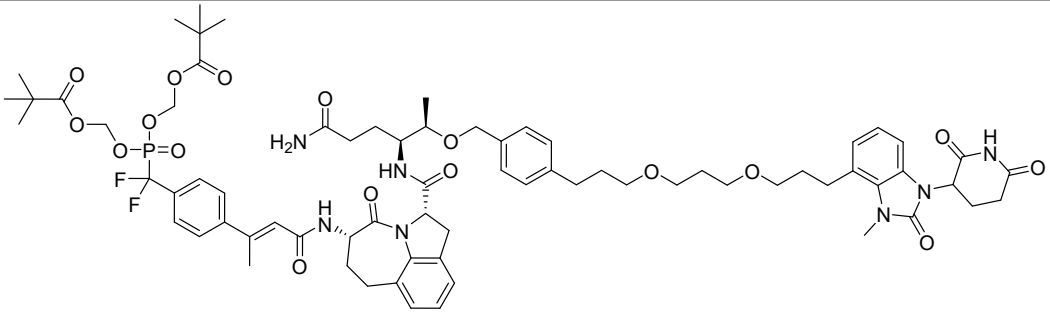
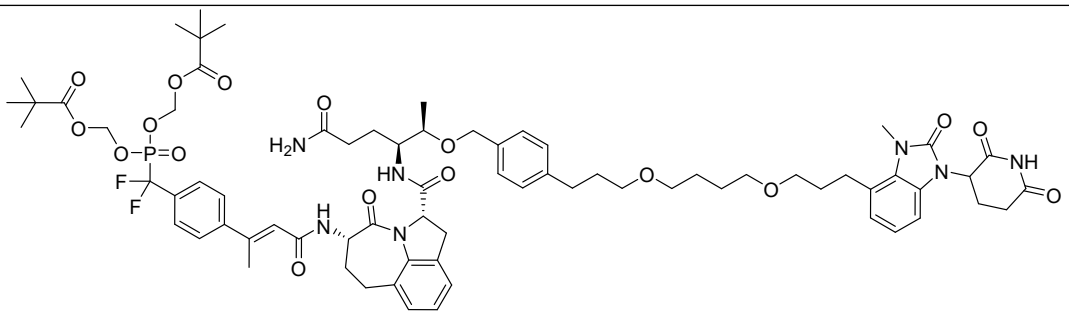
I-17	
I-18	
I-19	
I-20	

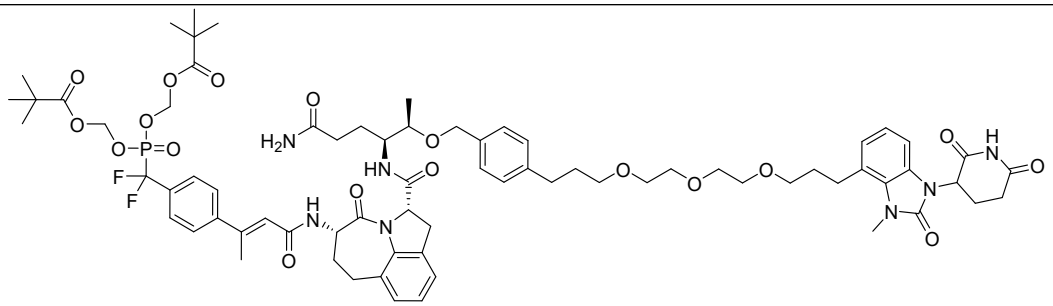
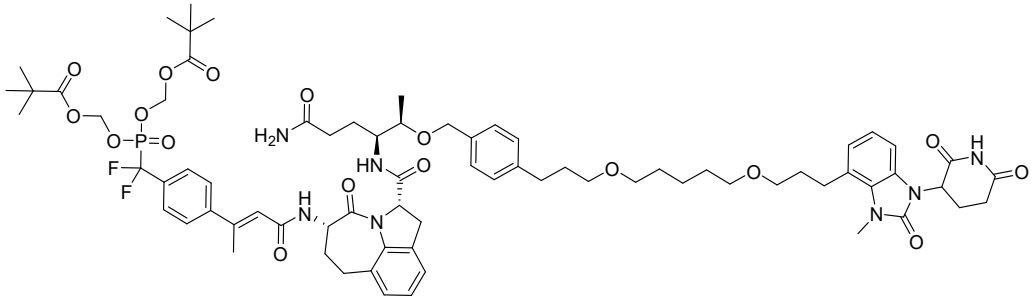
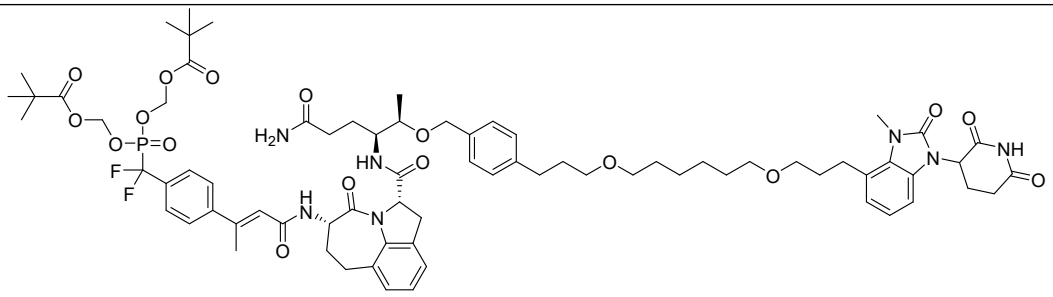
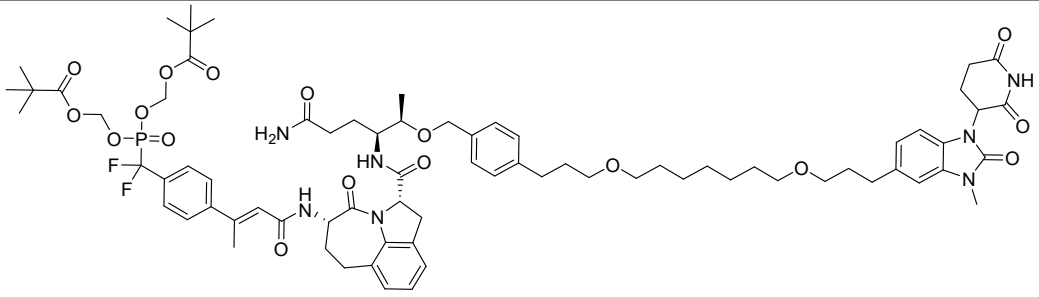
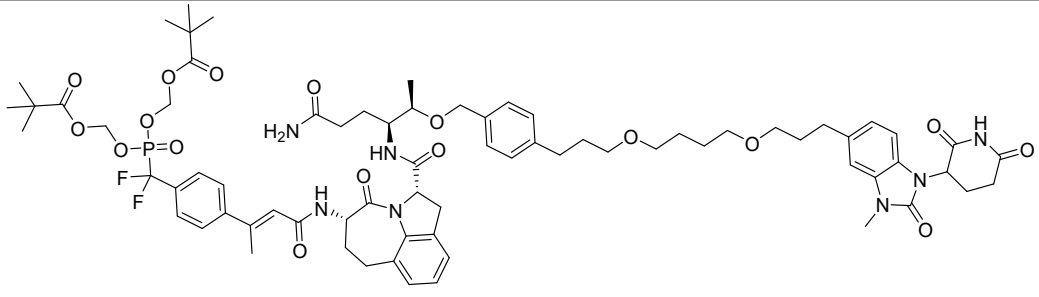
I-21	
I-22	
I-23	
I-24	

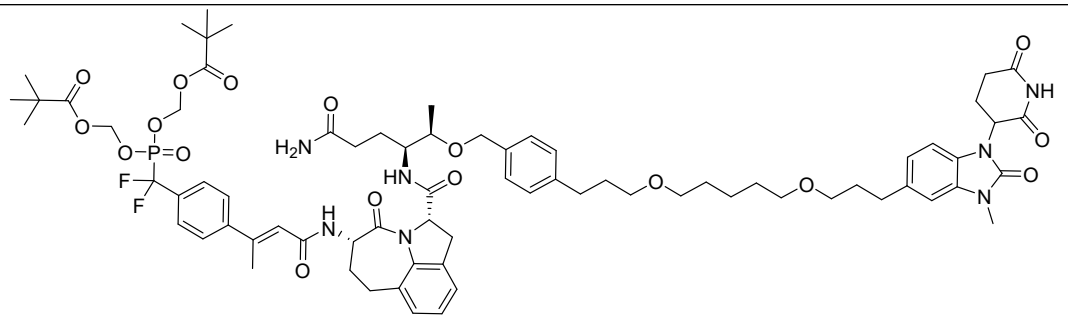
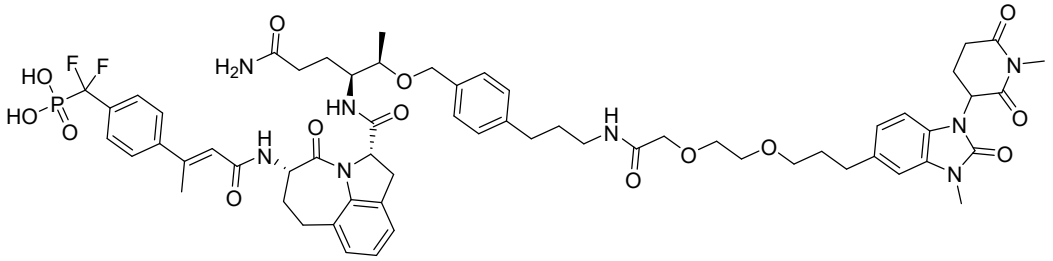
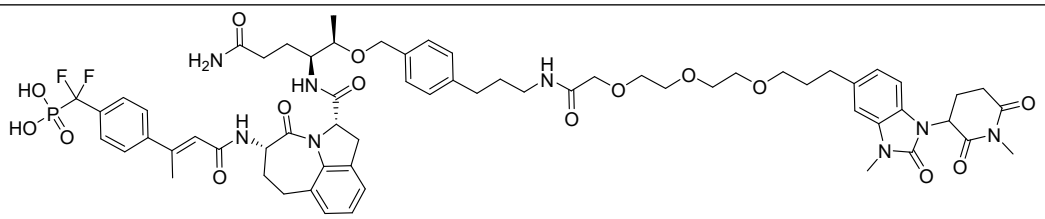
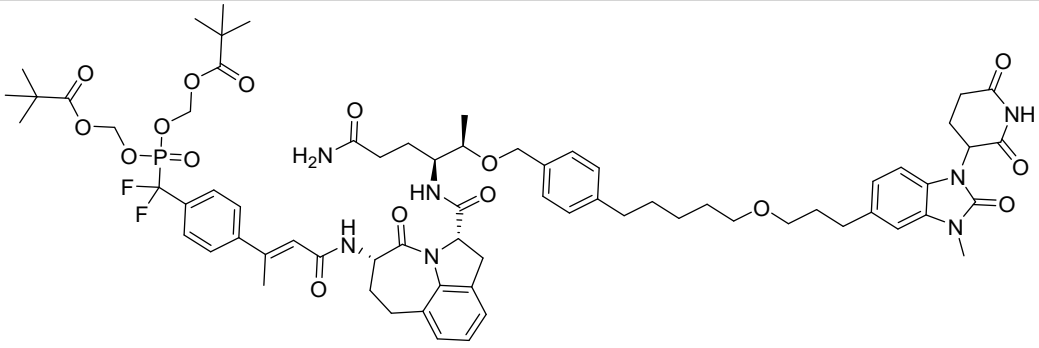
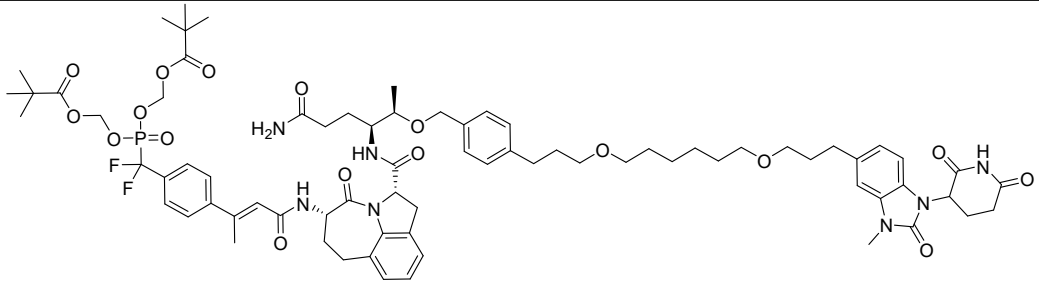
I-25	
I-26	
I-27	
I-28	

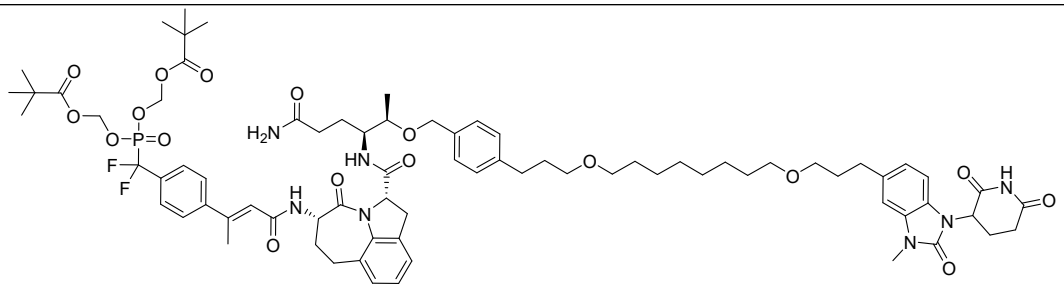
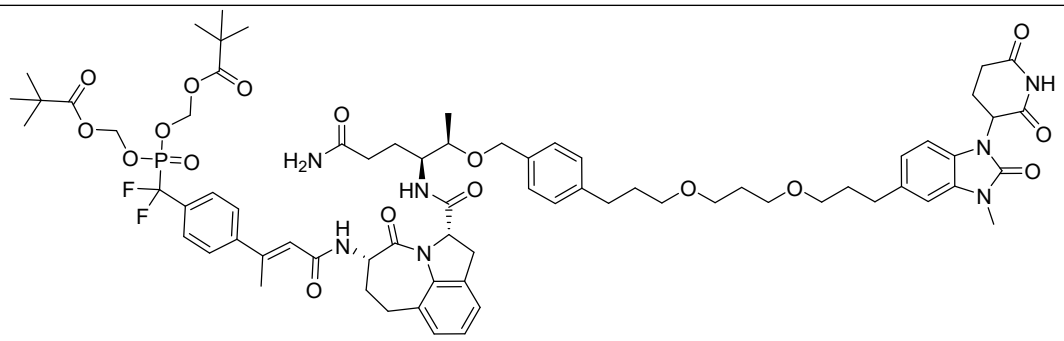
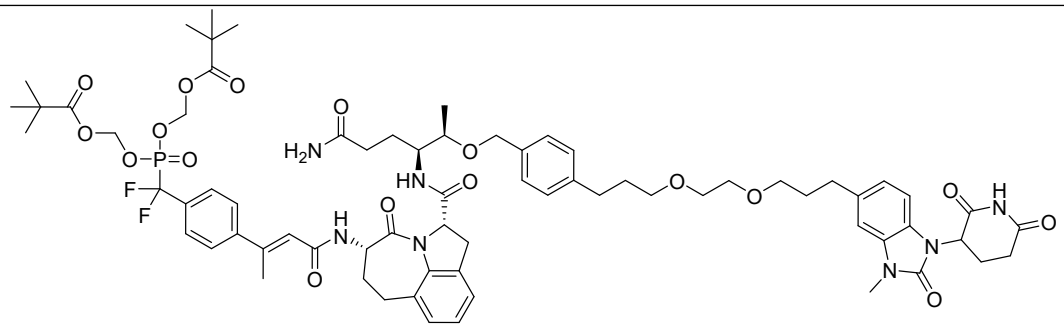
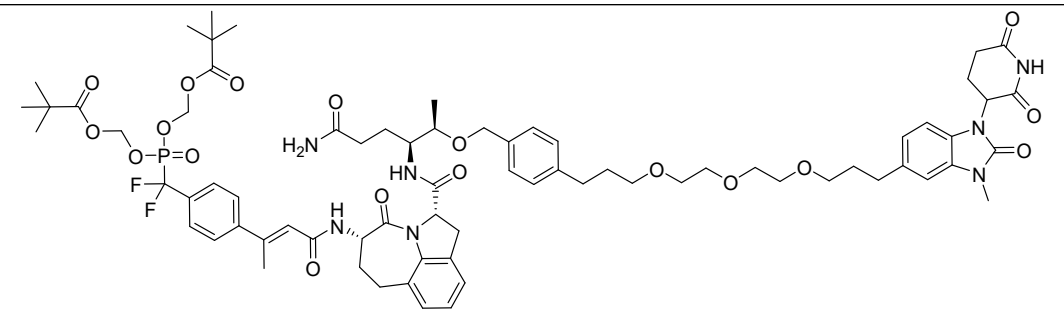
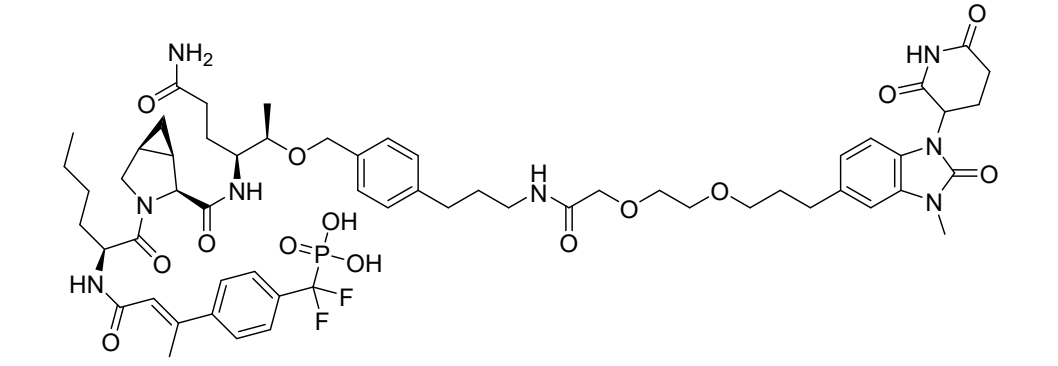
I-29	
I-30	
I-31	
I-32	

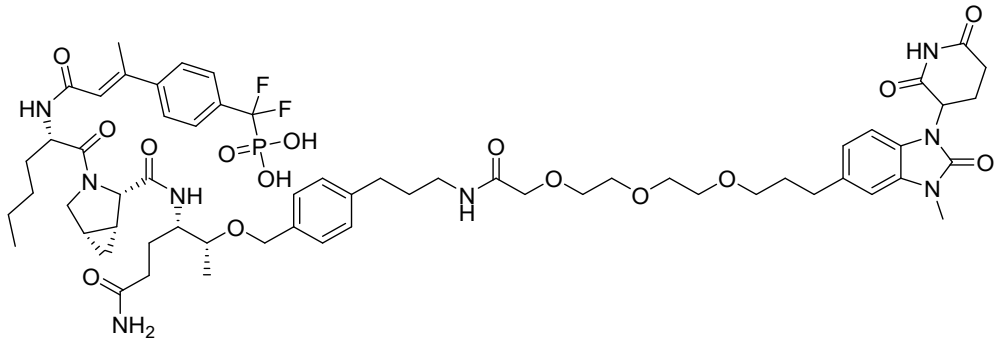
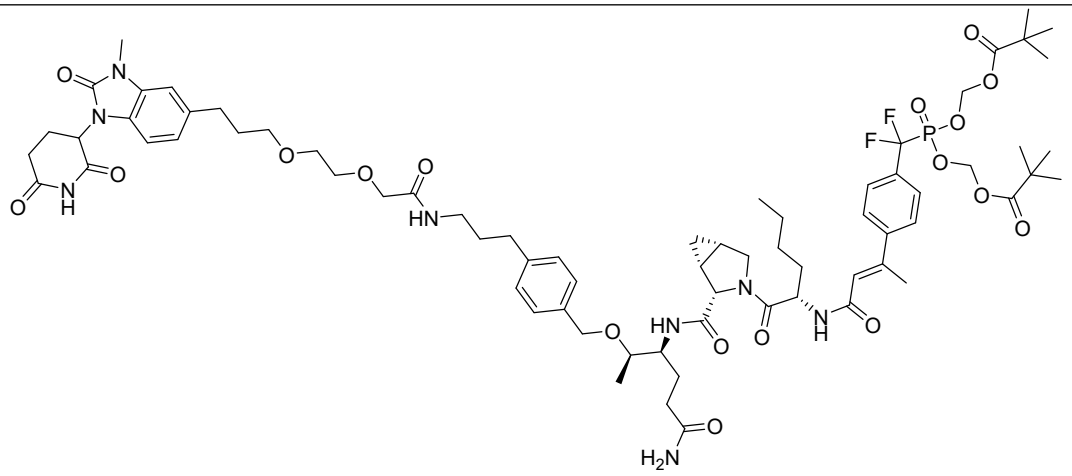
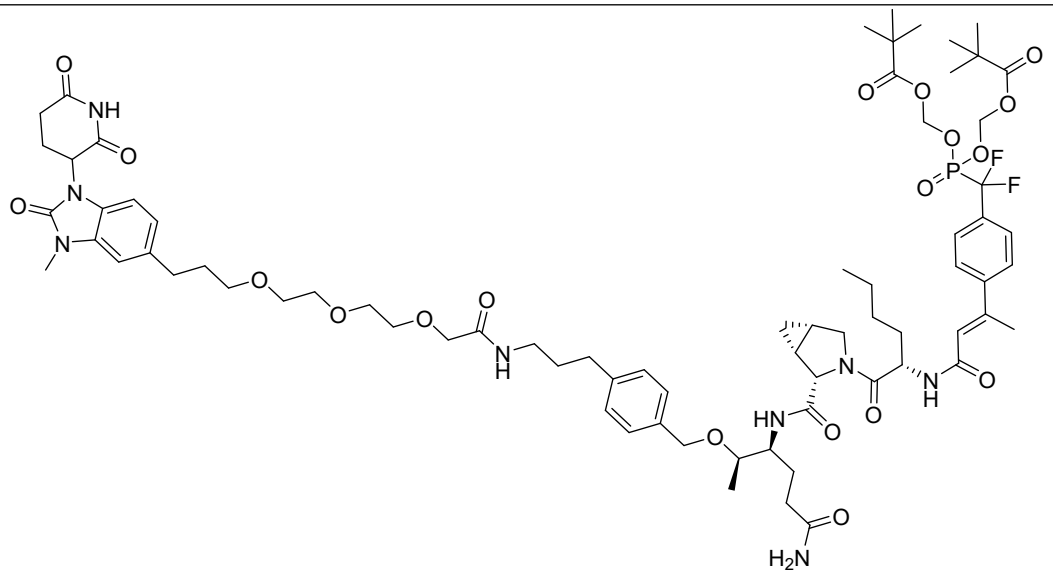
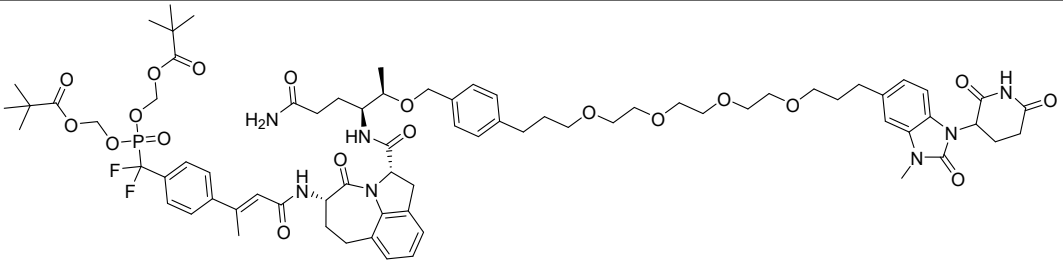
I-33	
I-34	
I-35	
I-36	

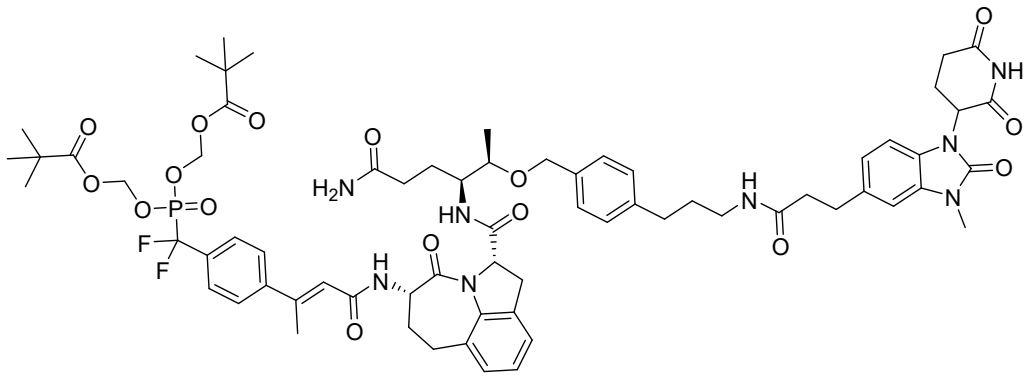
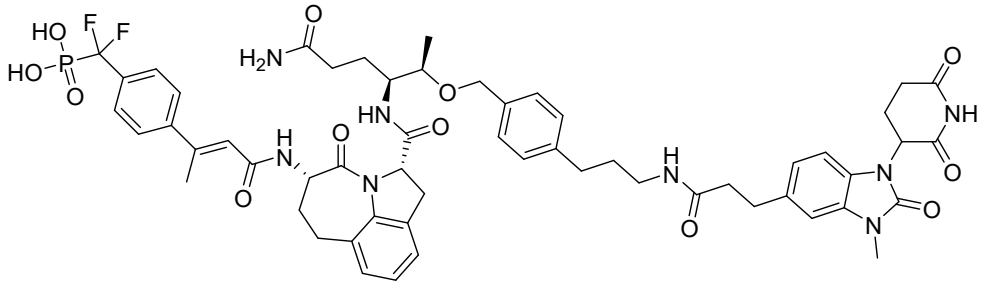
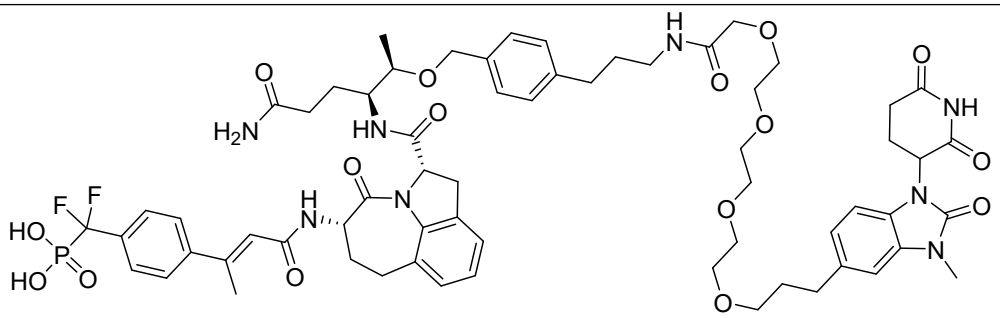
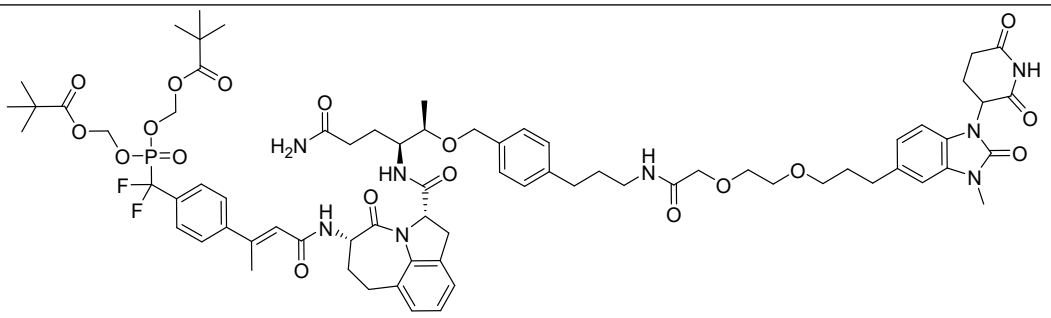
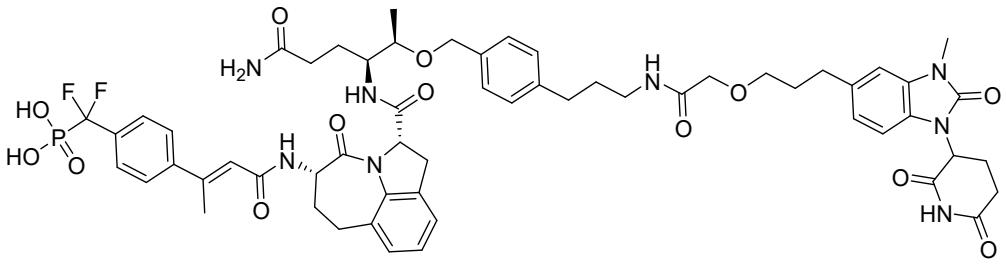
I-37	
I-38	
I-39	
I-40	
I-41	

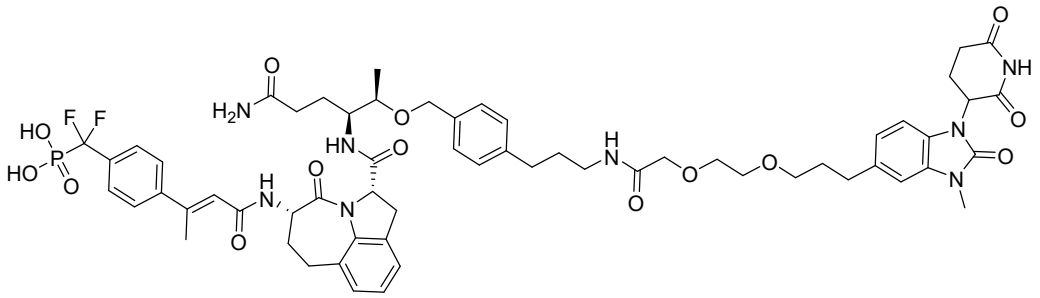
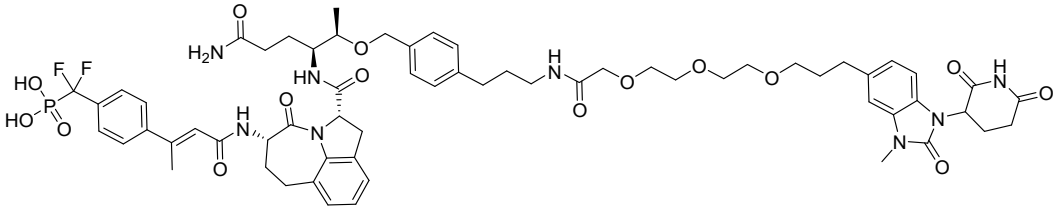
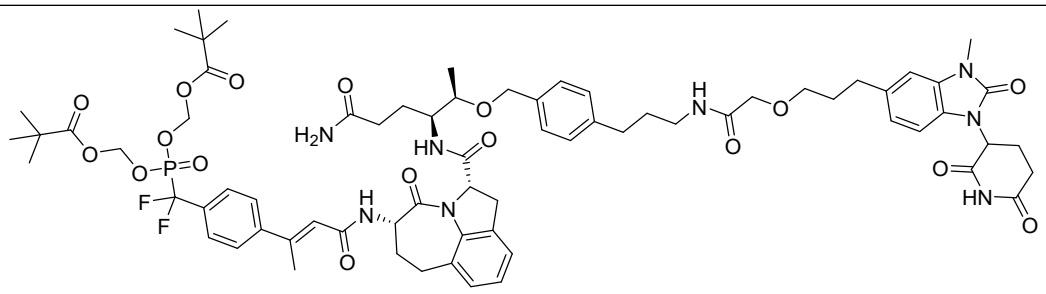
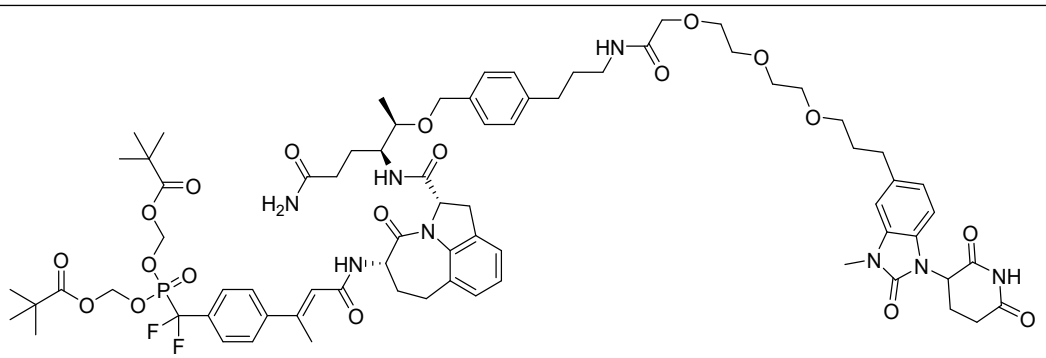
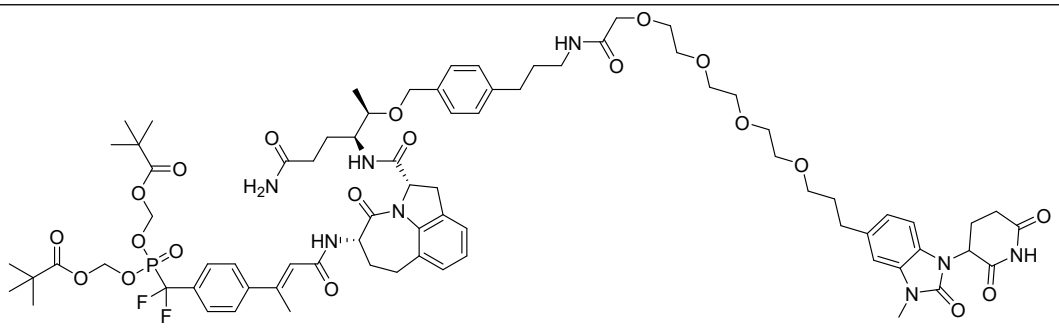
I-42	
I-43	
I-44	
I-45	
I-46	

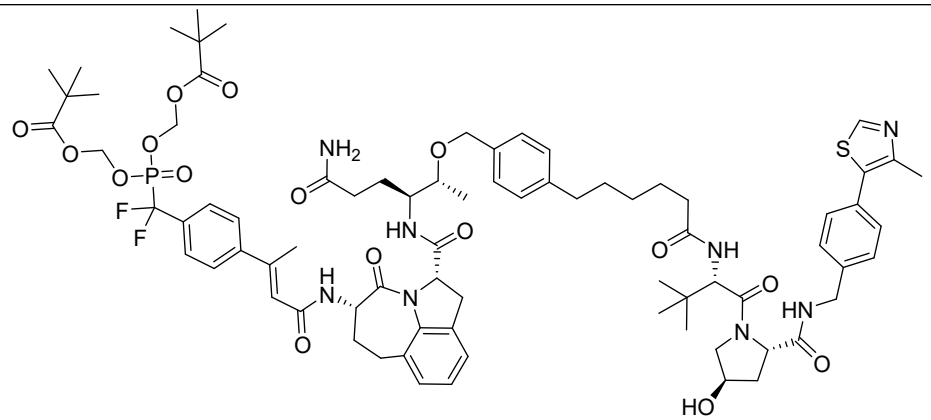
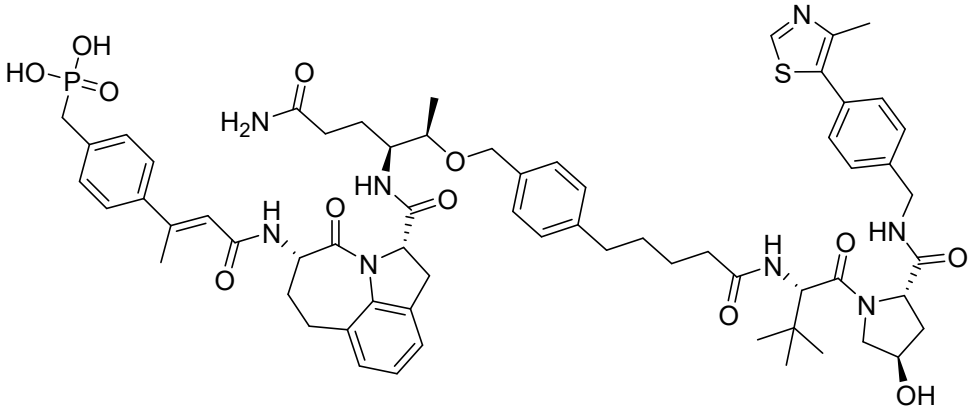
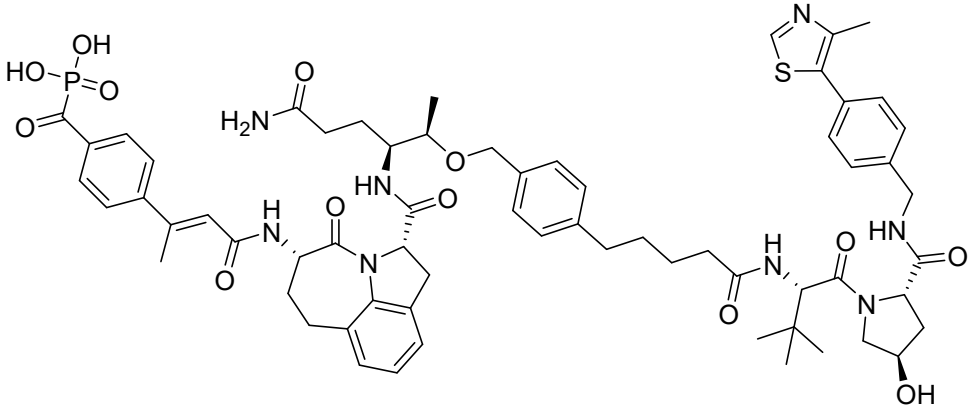
I-47	
I-48	
I-49	
I-50	
I-51	

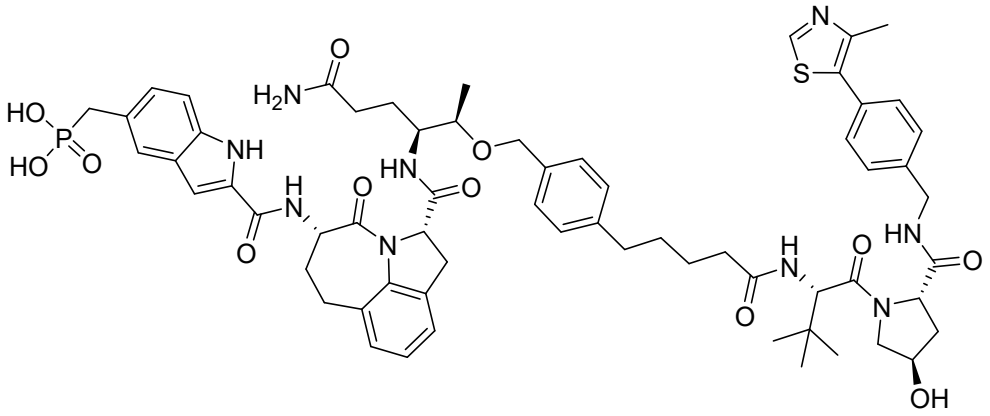
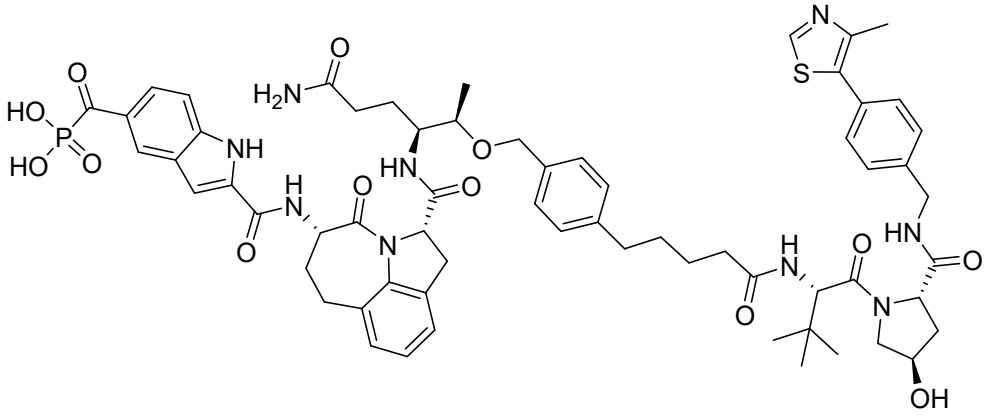
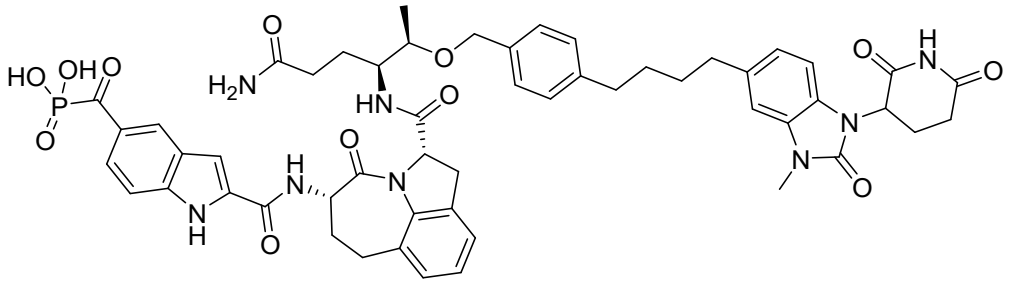
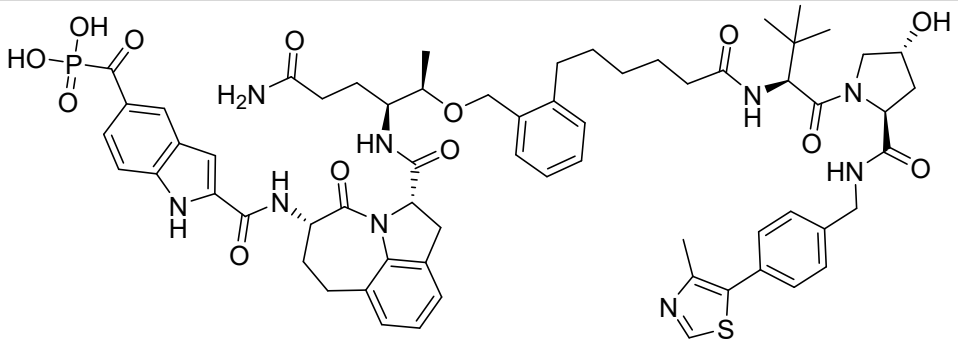
I-52	
I-53	
I-54	
I-55	
I-56	

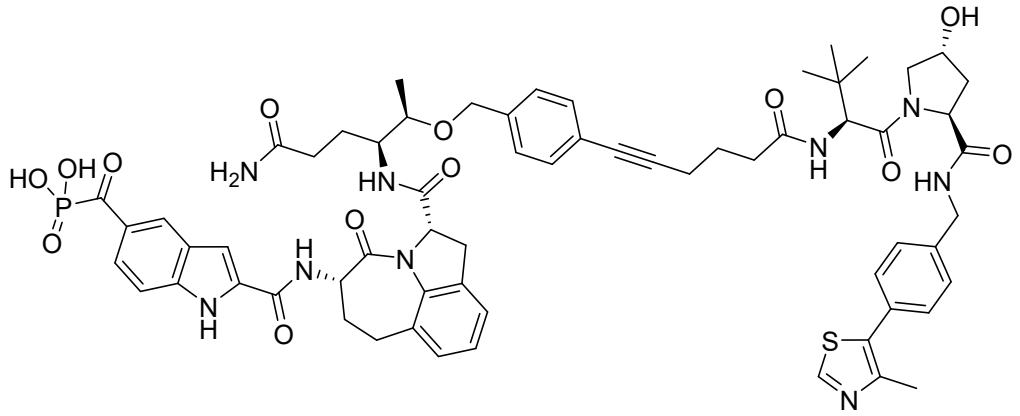
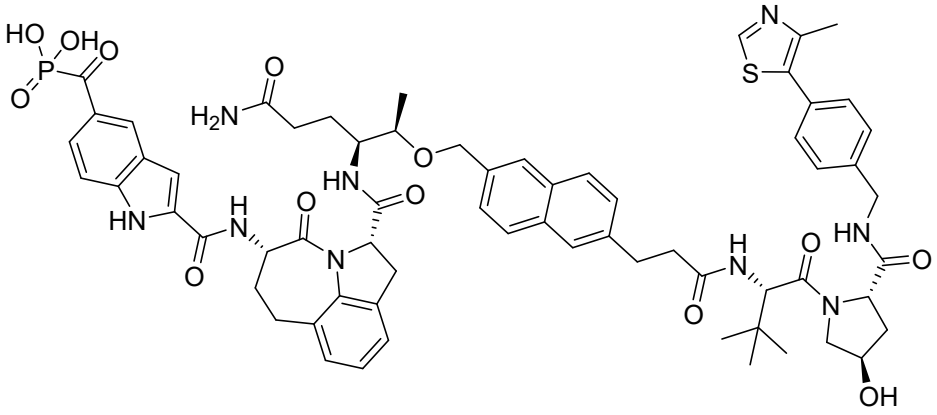
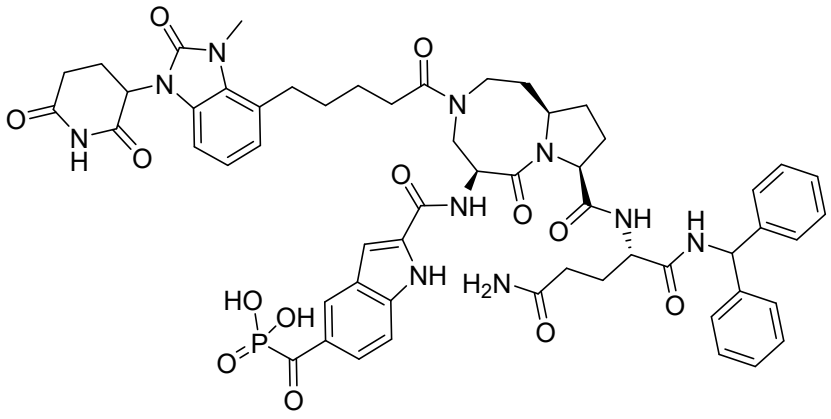
I-57	
I-58	
I-59	
I-60	

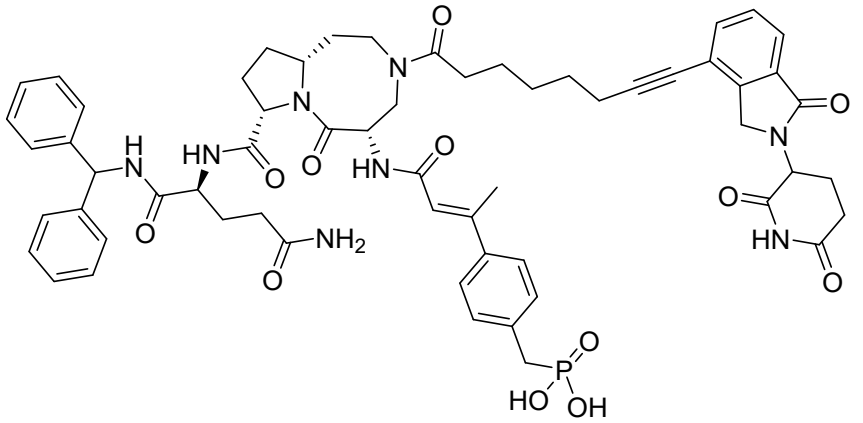
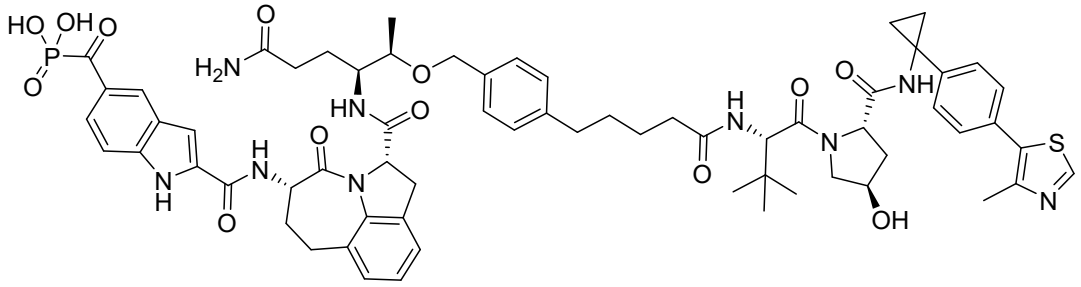
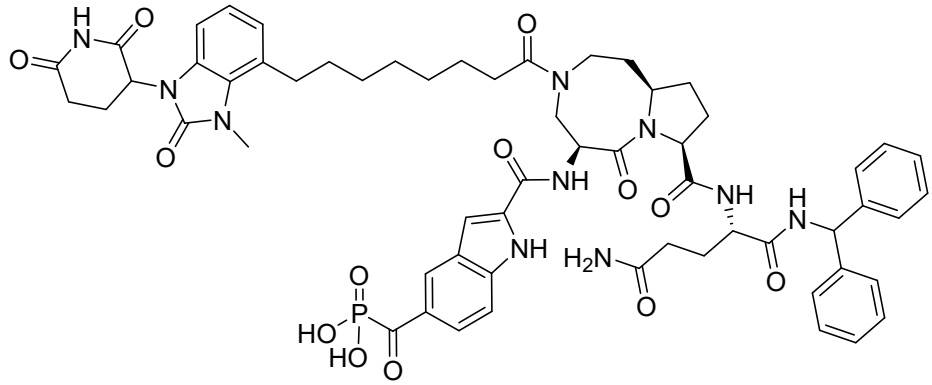
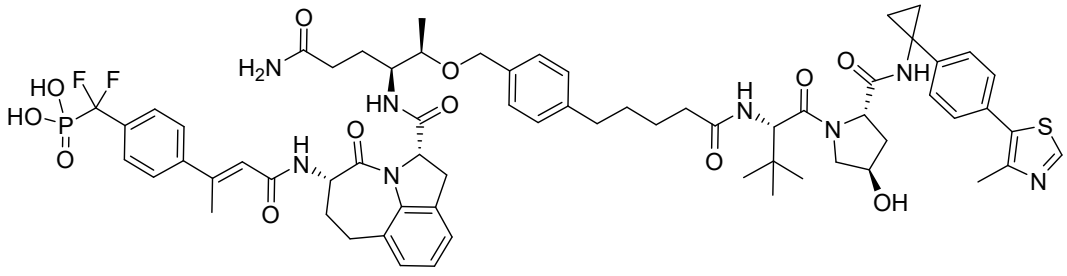
I-61	
I-62	
I-63	
I-64	
I-65	

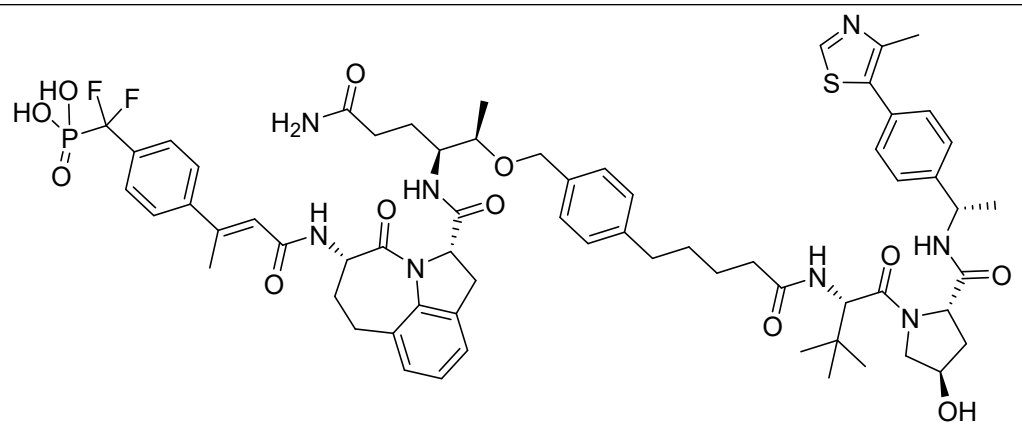
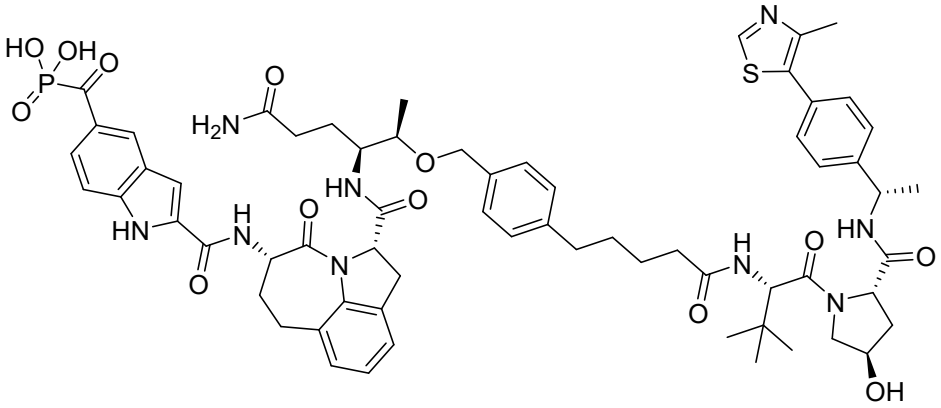
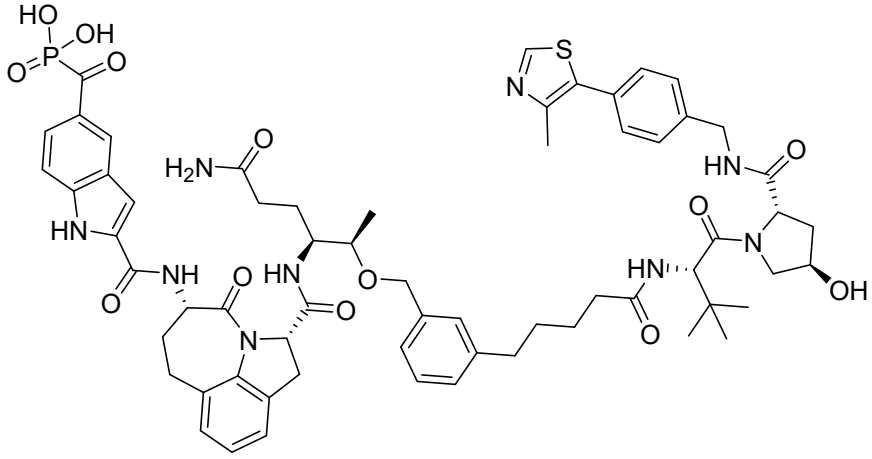
I-66	
I-67	
I-68	
I-69	
I-70	

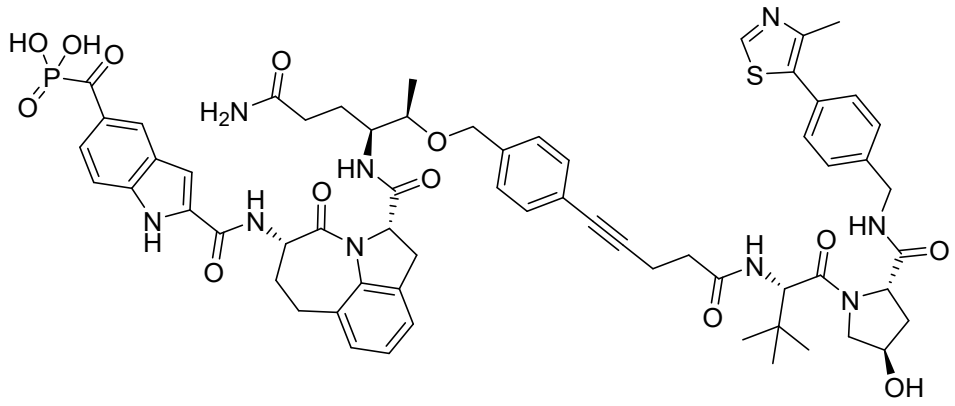
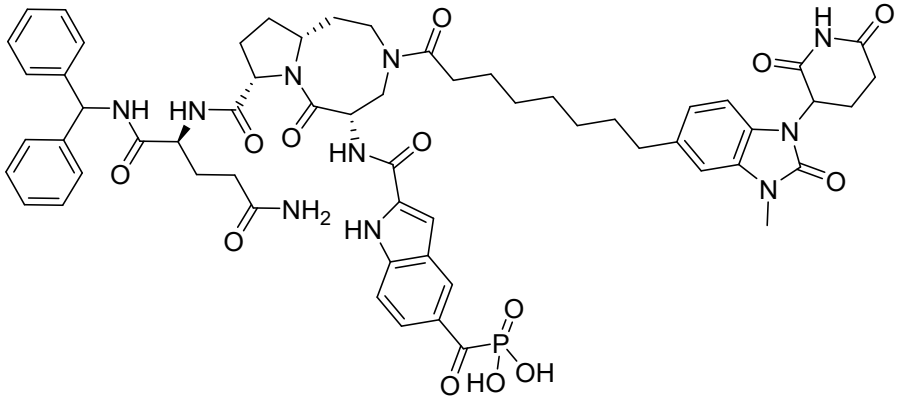
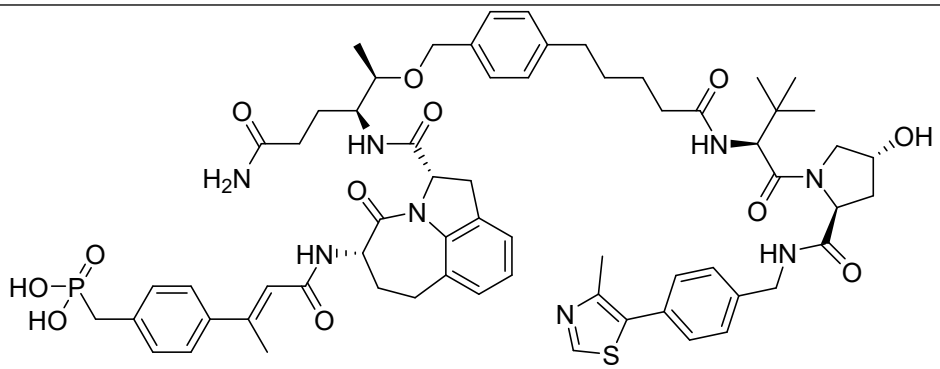
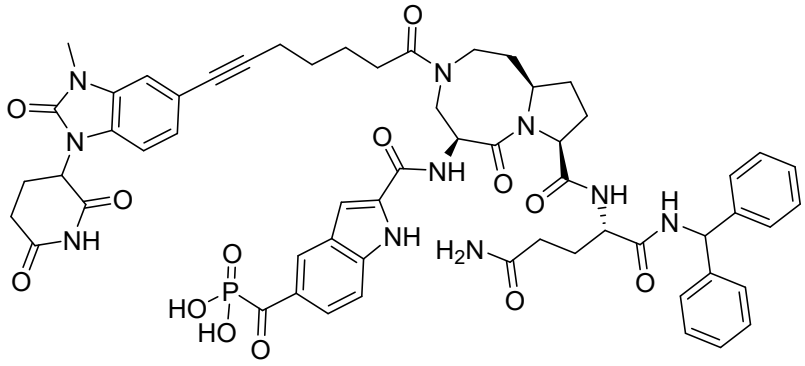
I-71	
I-80	
I-81	

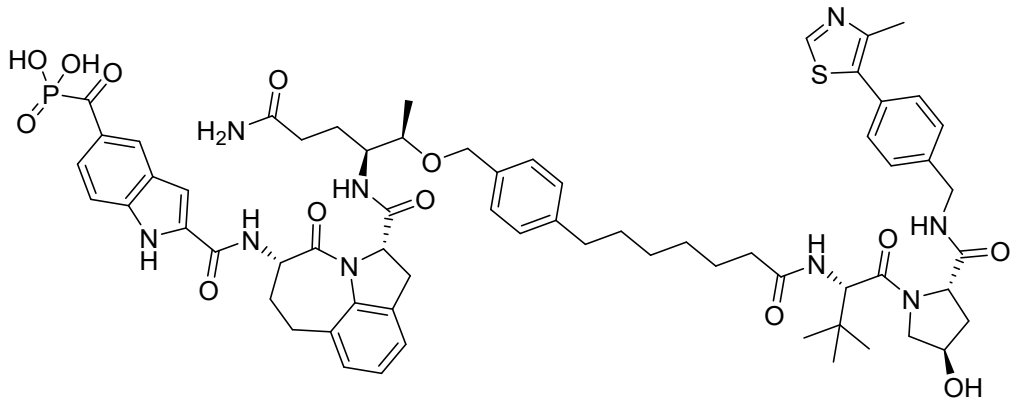
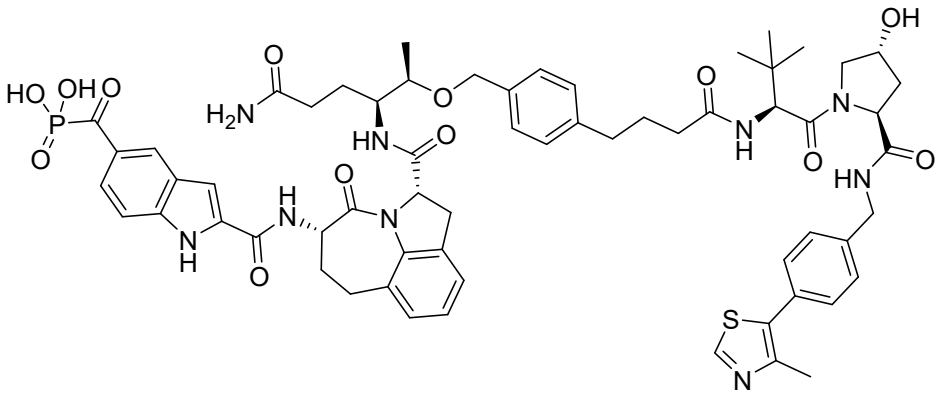
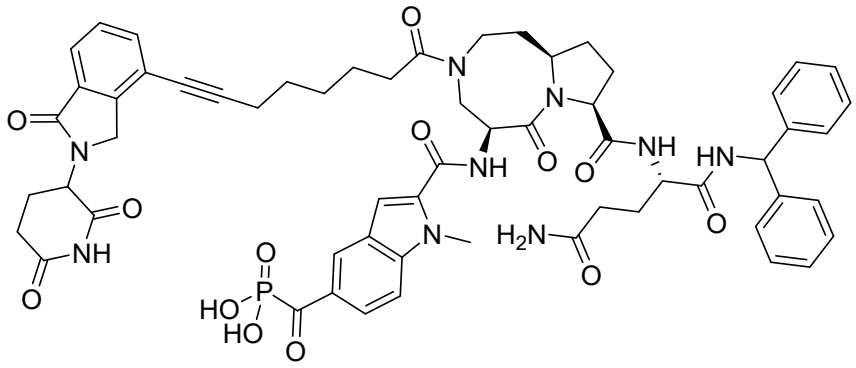
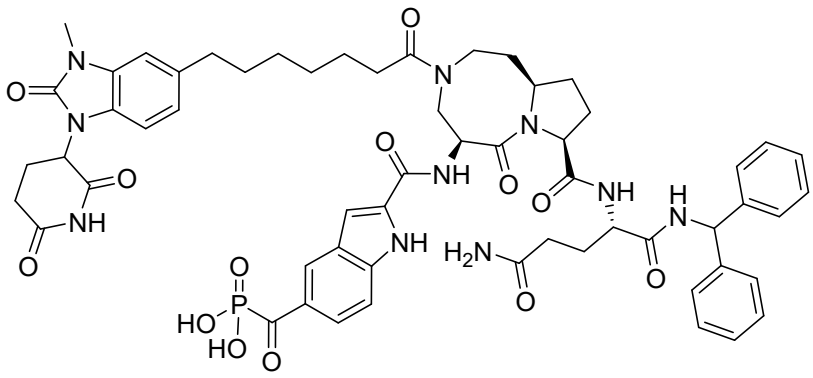
I-82	
I-83	
I-84	
I-85	

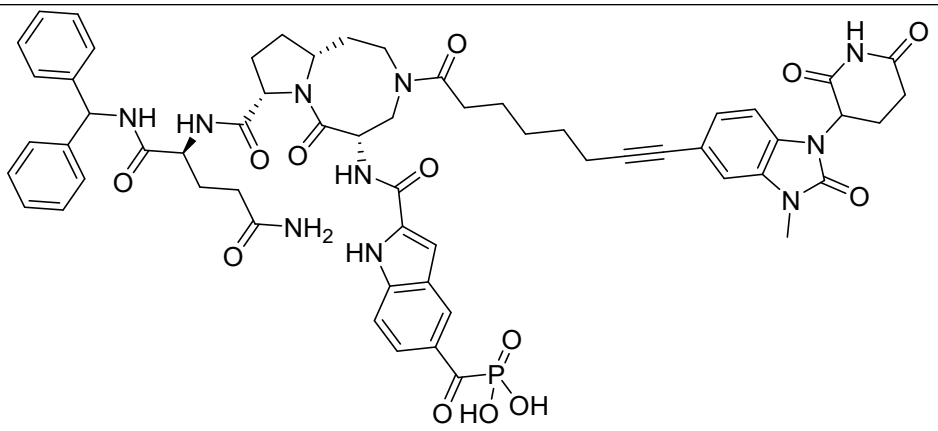
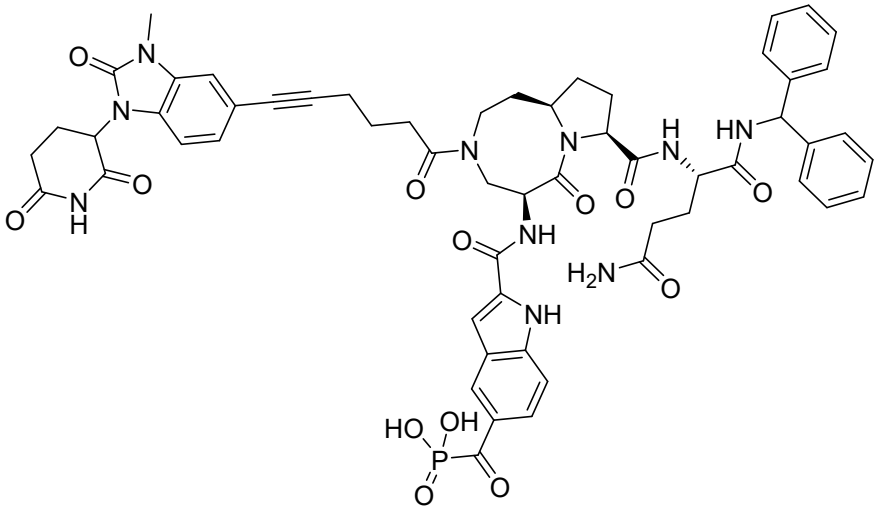
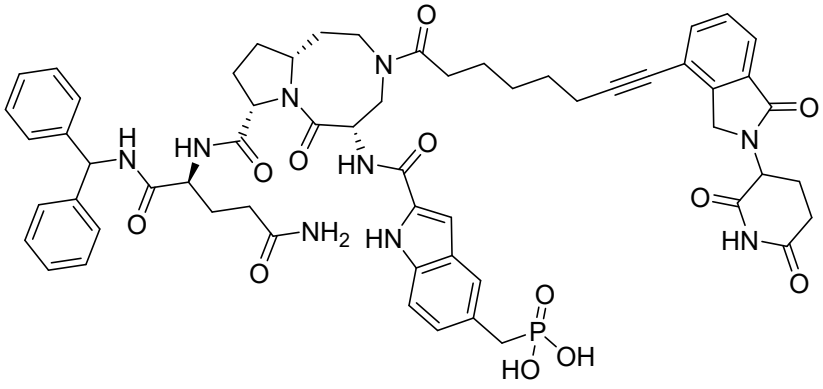
I-86	
I-87	
I-88	

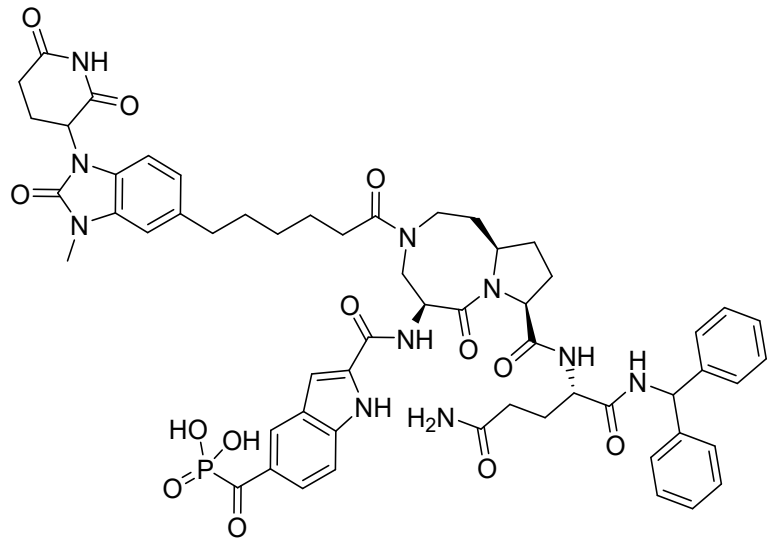
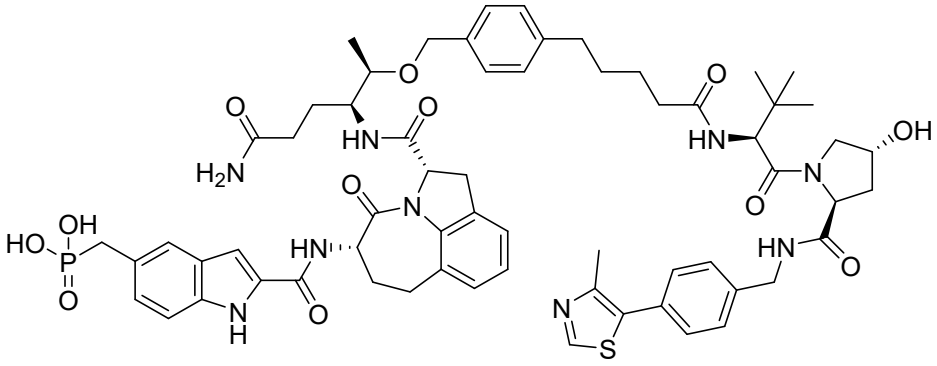
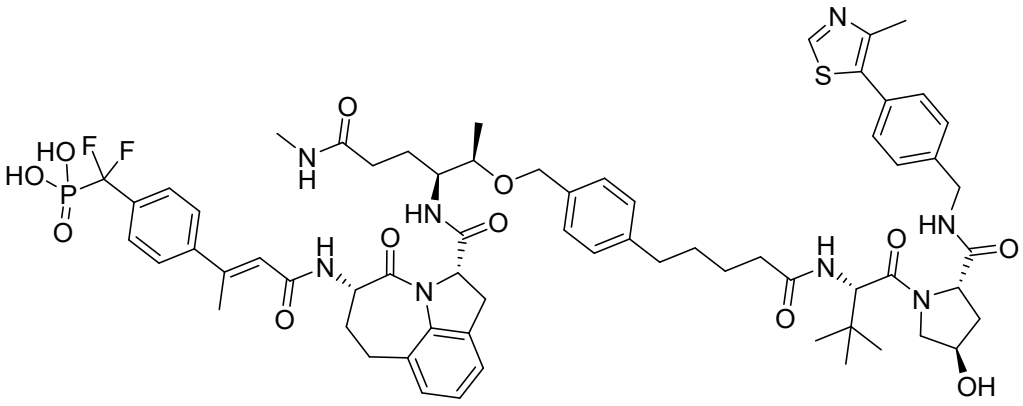
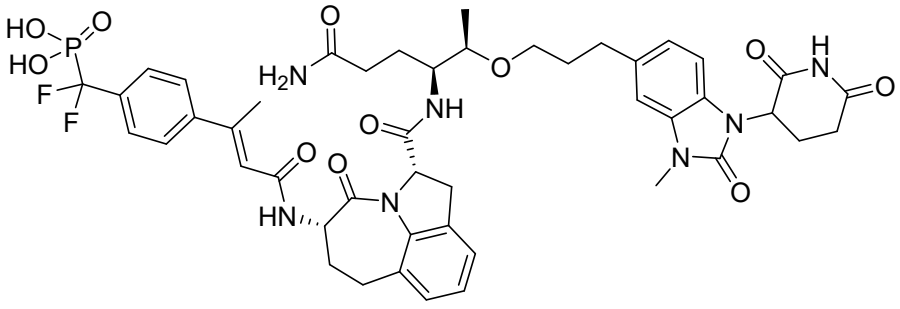
I-89	
I-90	
I-91	
I-92	

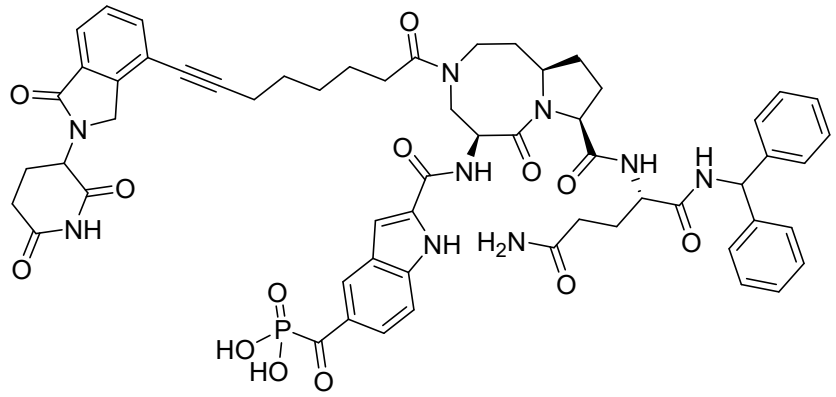
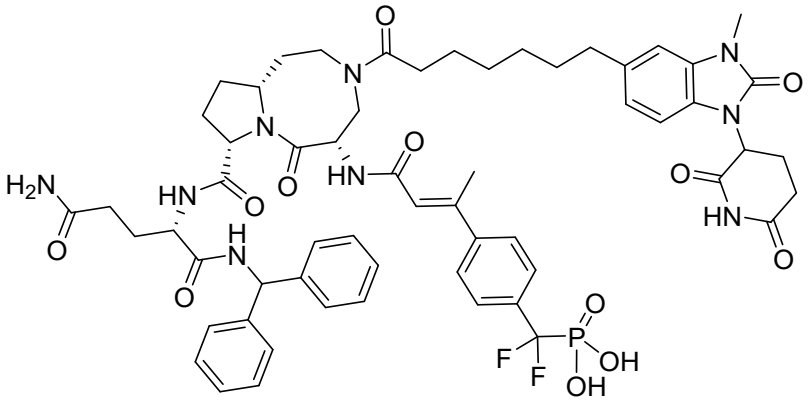
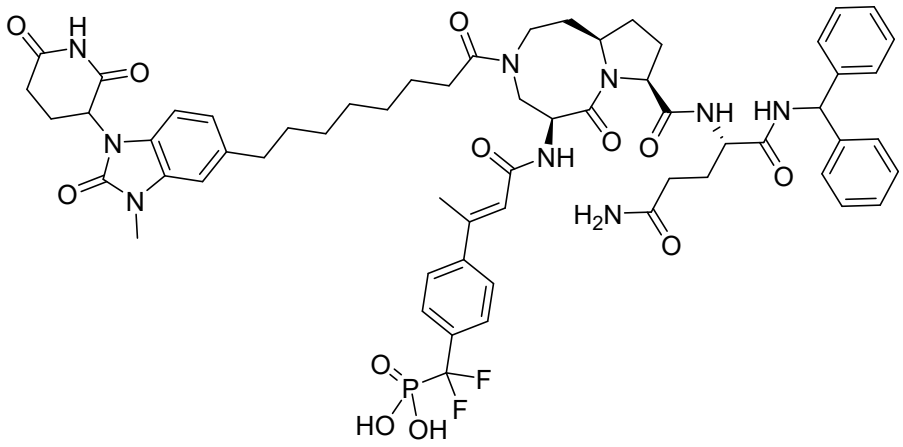
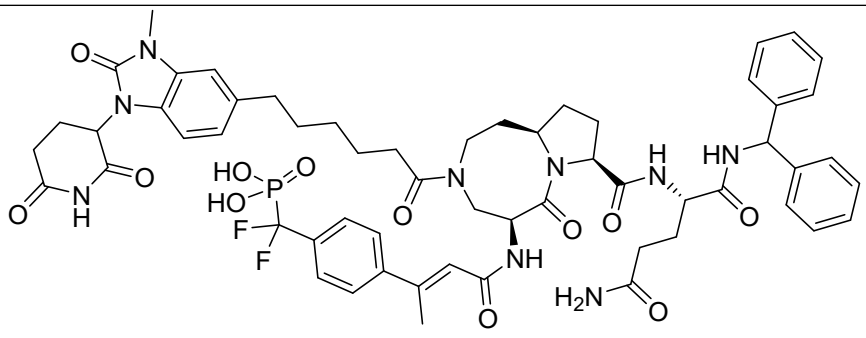
I-93	
I-94	
I-95	

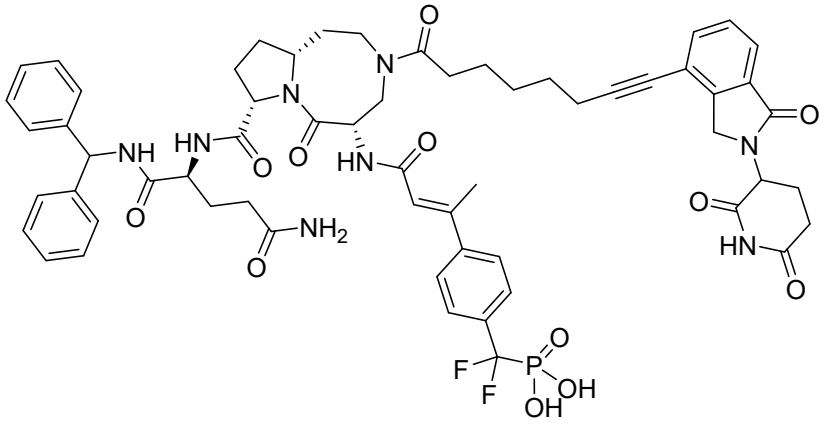
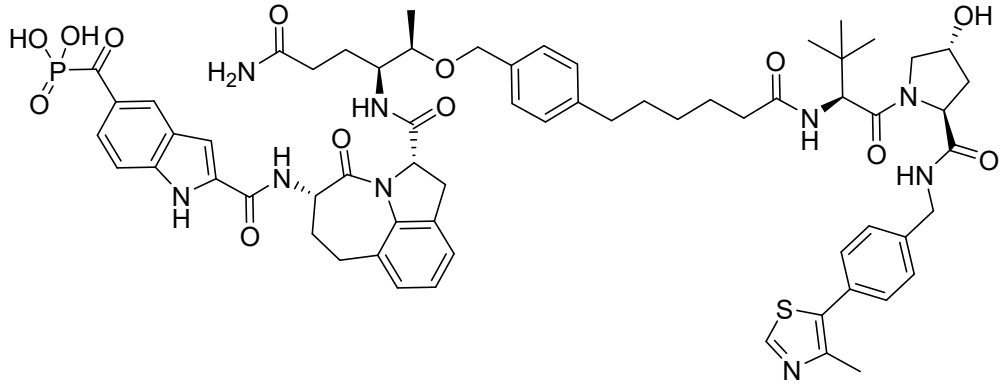
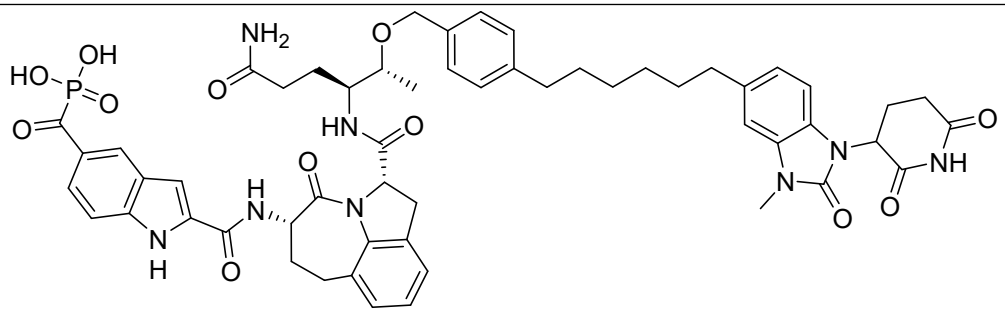
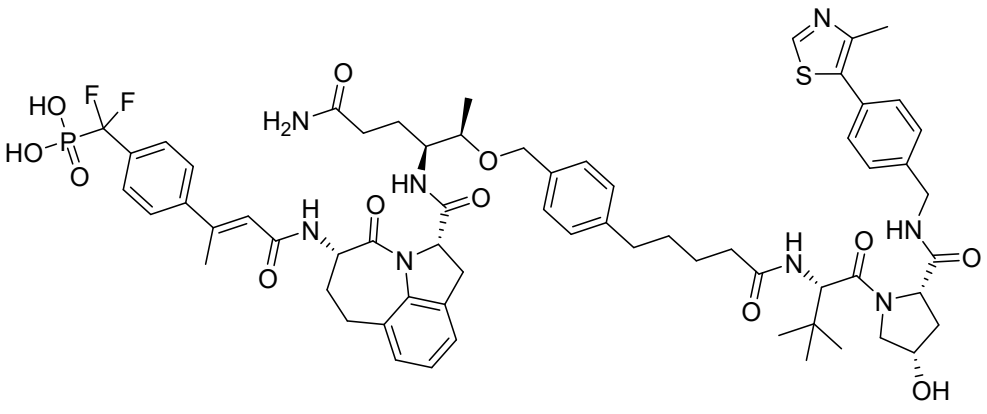
I-96	
I-97	
I-98	
I-99	

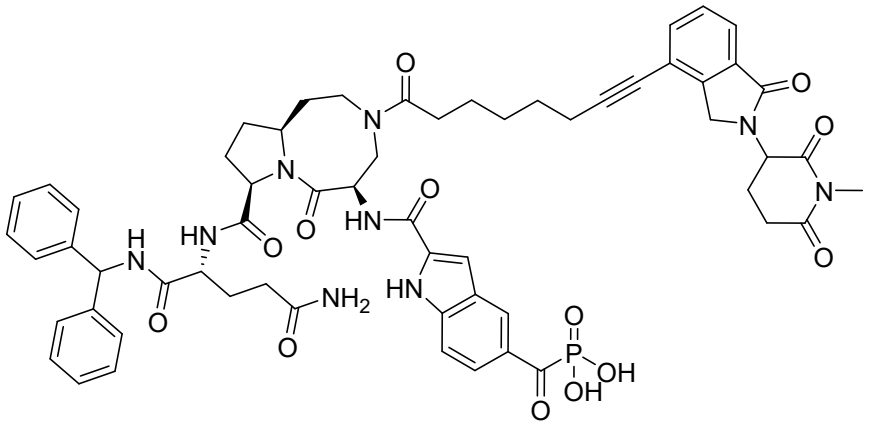
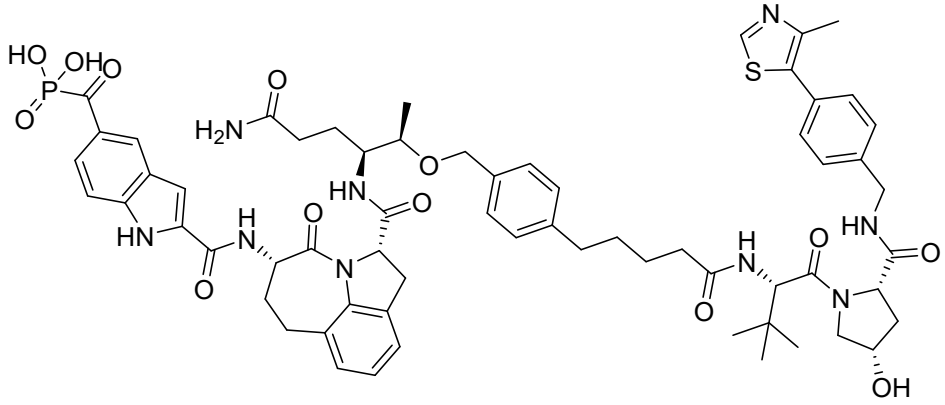
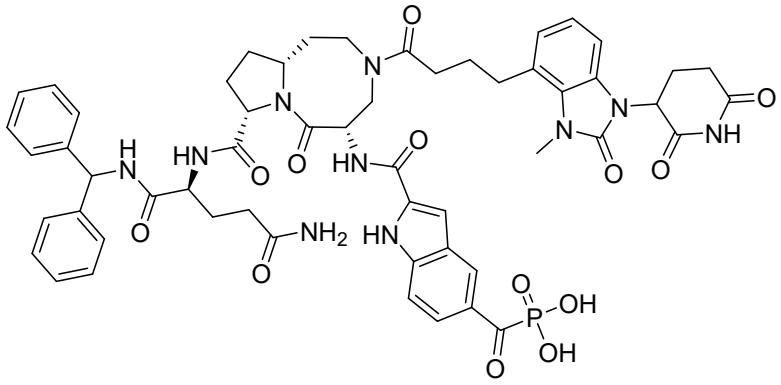
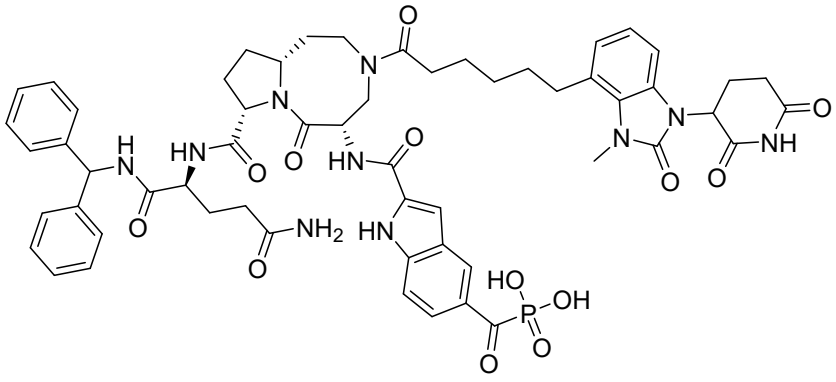
I-100	
I-101	
I-102	
I-103	

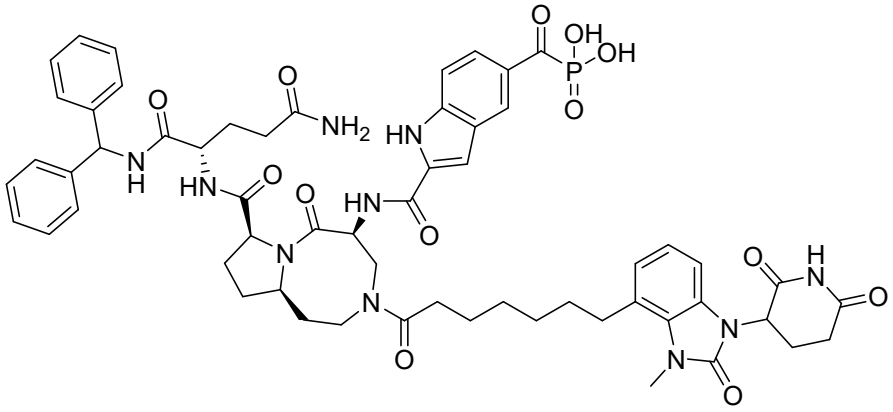
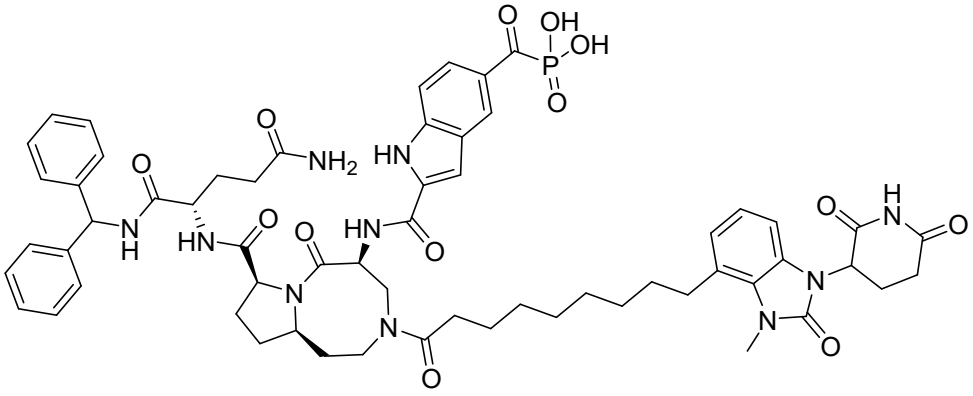
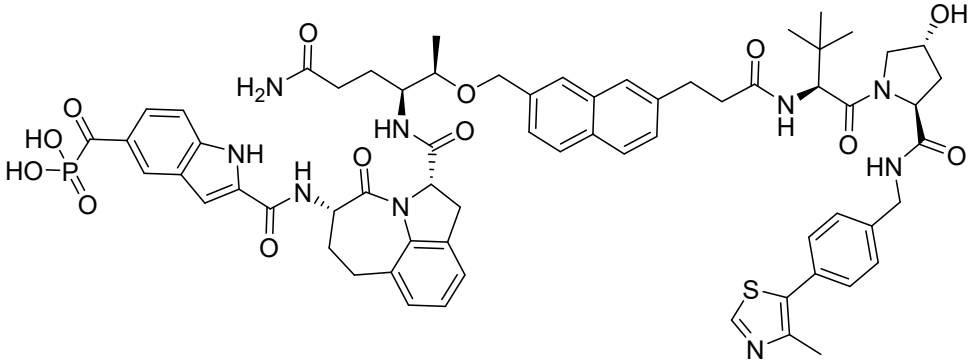
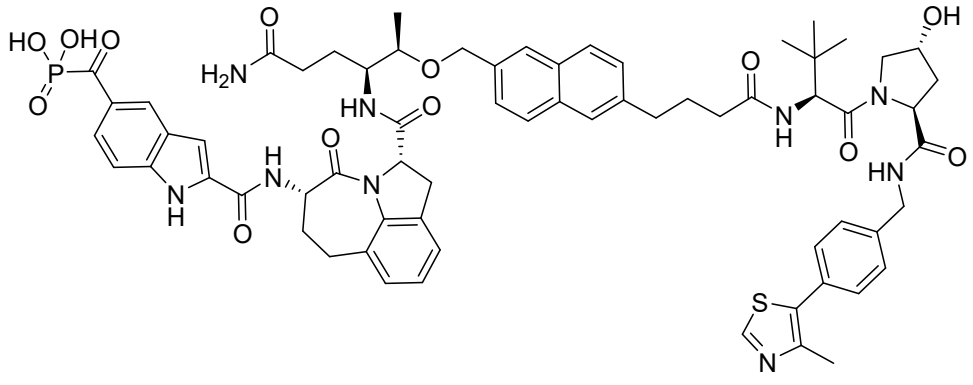
I-104	
I-105	
I-106	

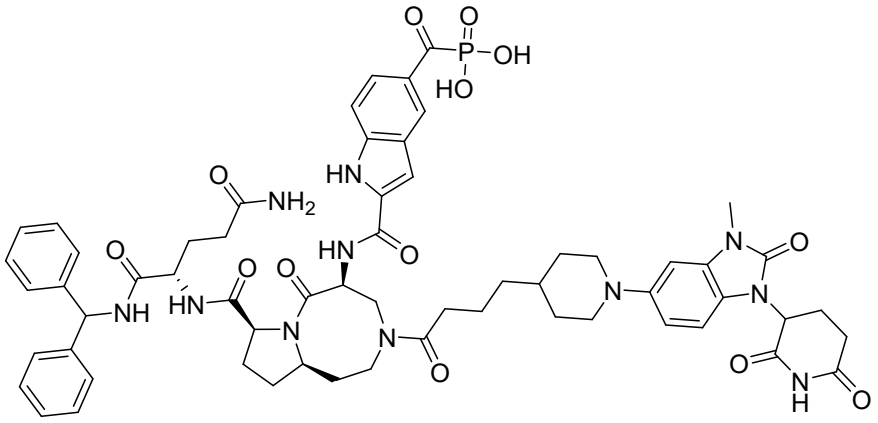
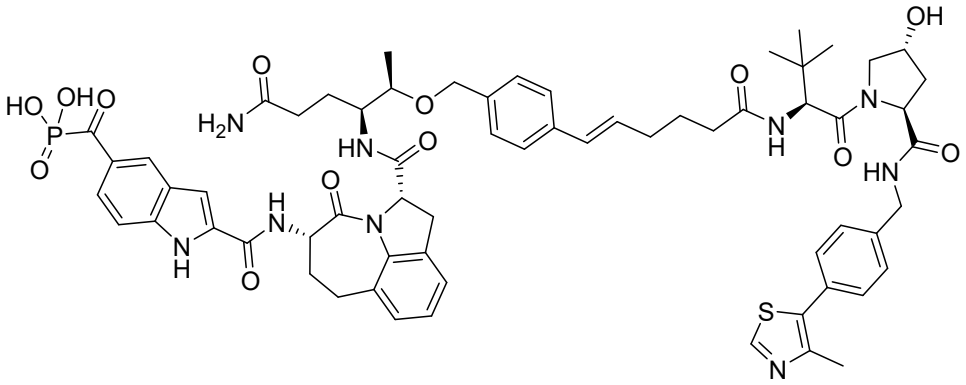
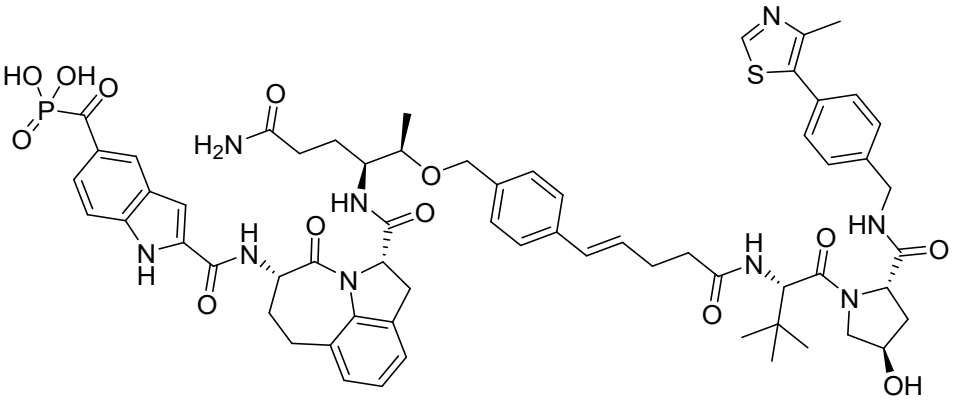
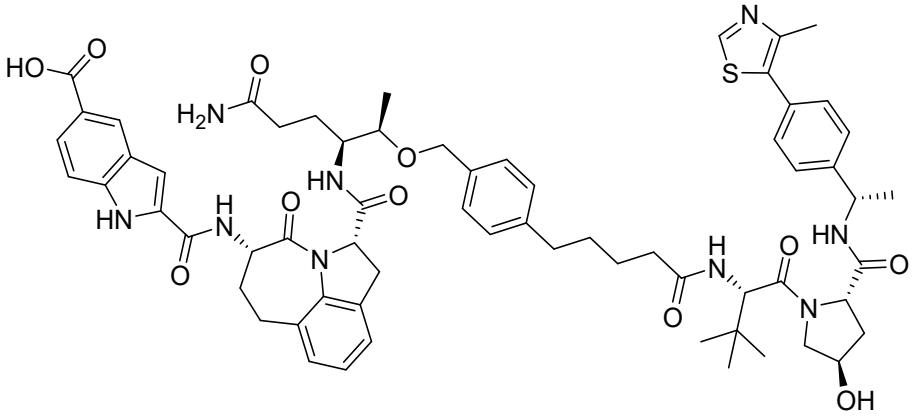
I-107	
I-108	
I-109	
I-110	

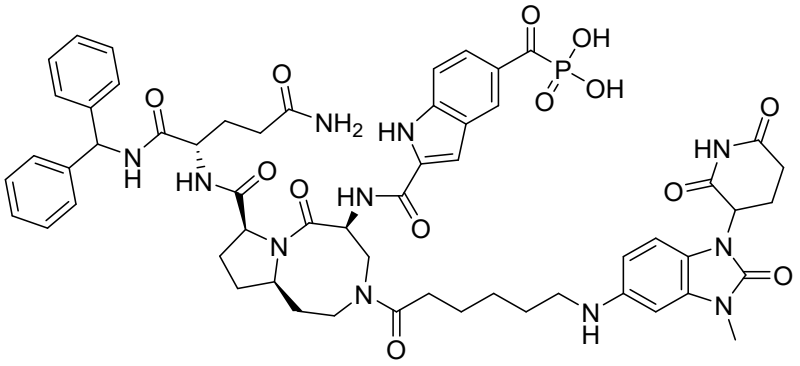
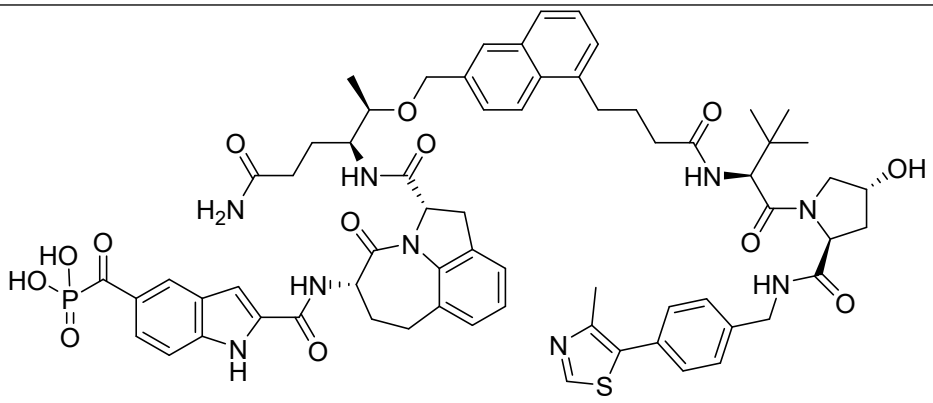
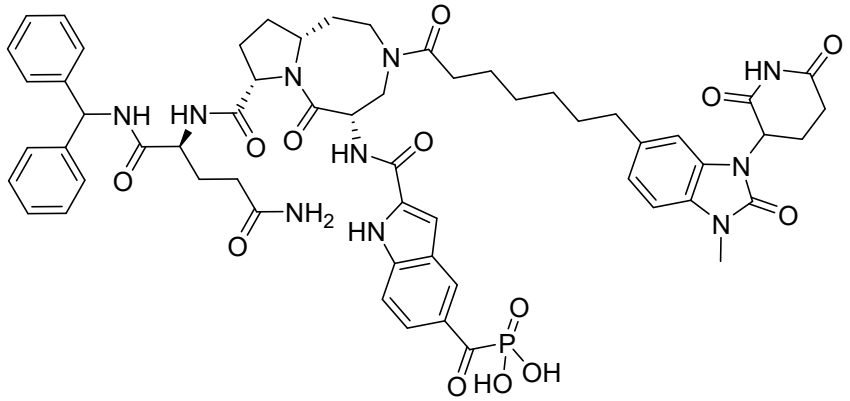
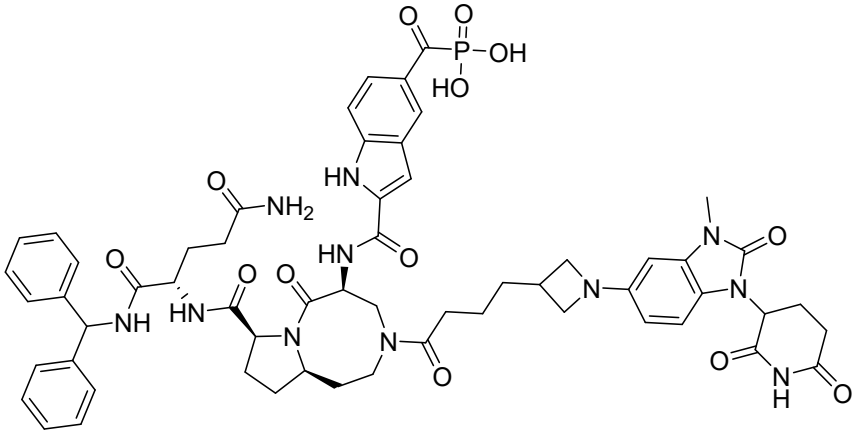
I-111	
I-112	
I-113	
I-114	

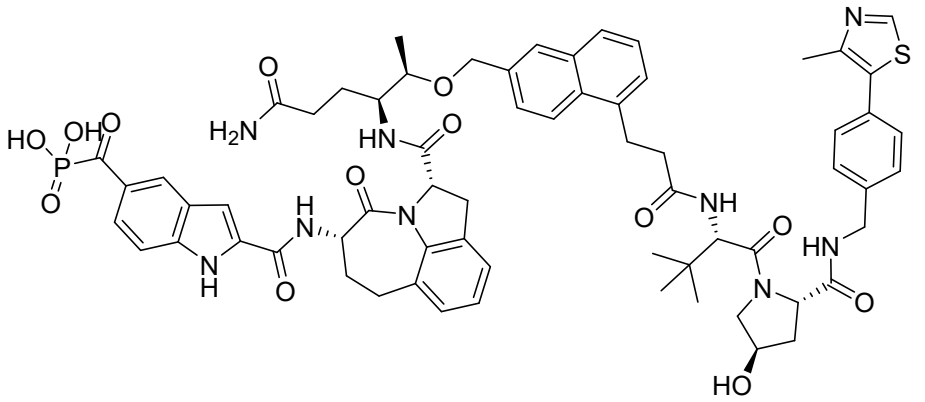
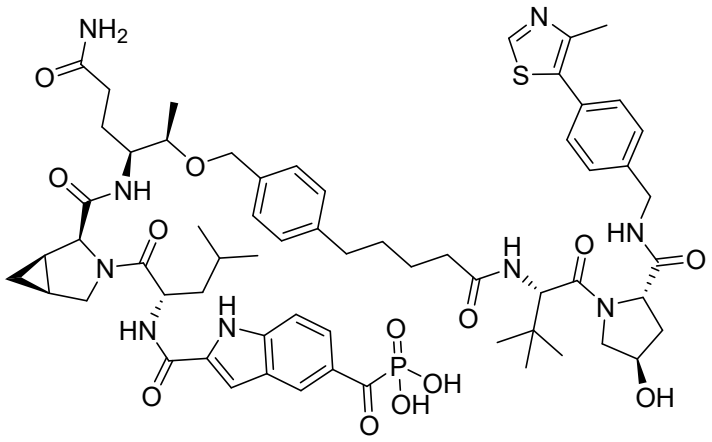
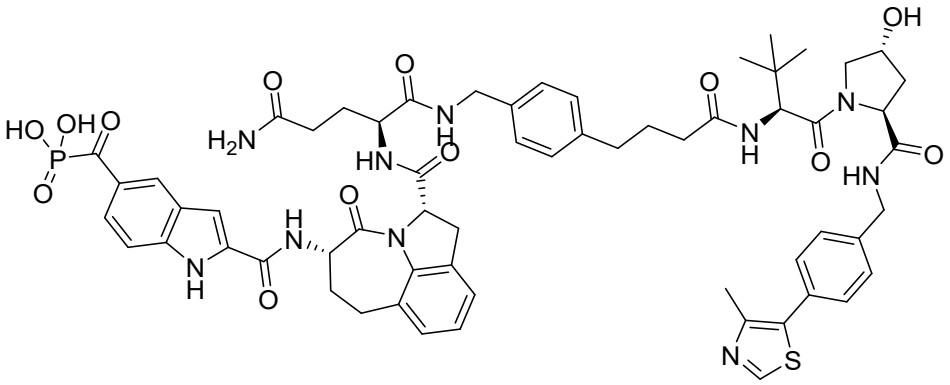
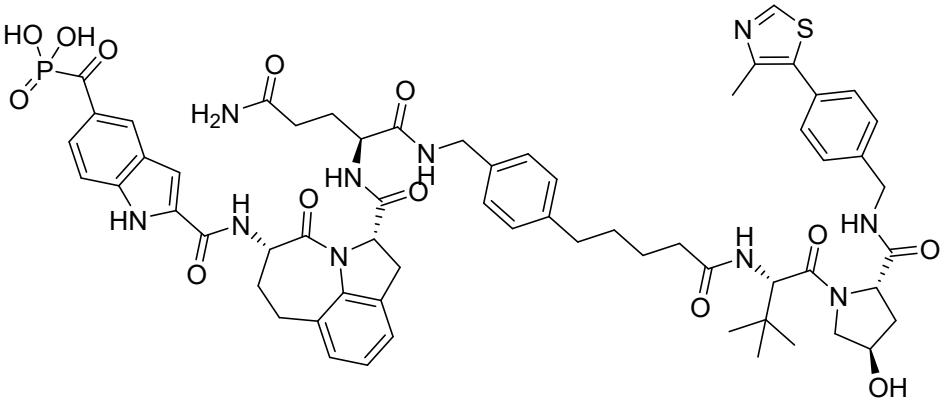
I-115	
I-117	
I-118	
I-119	

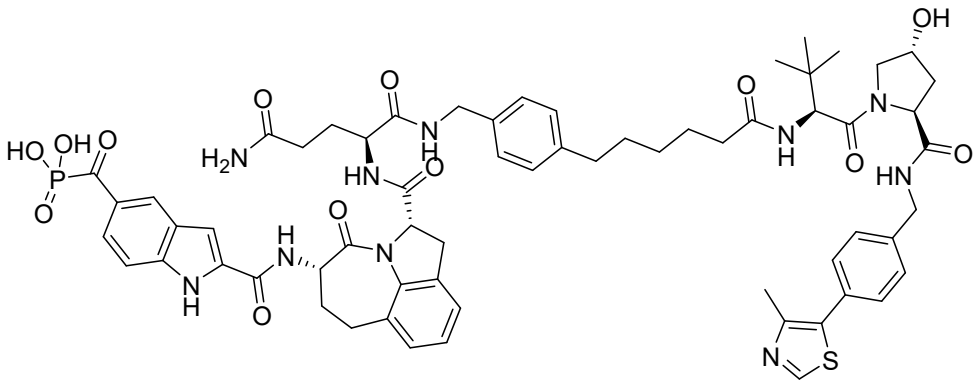
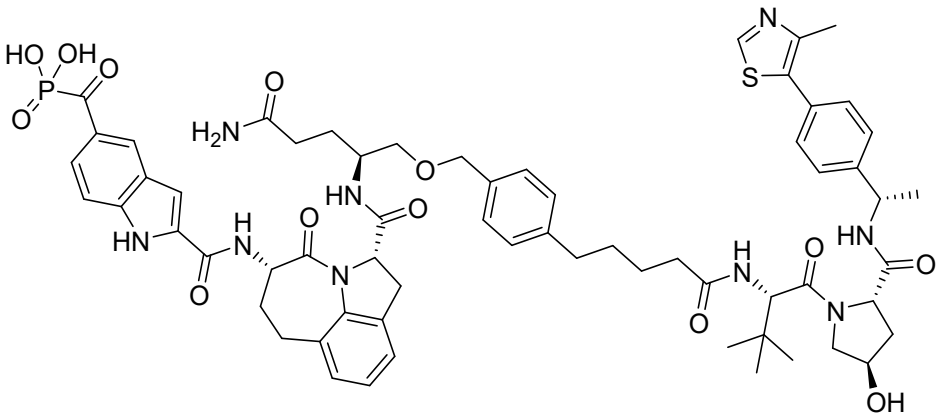
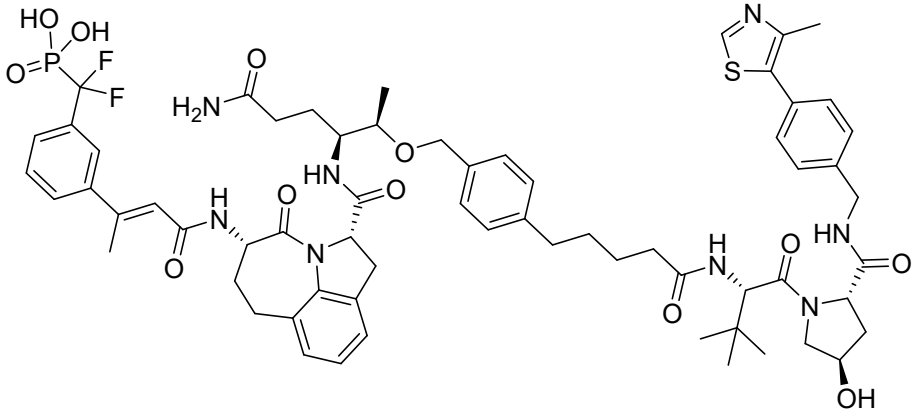
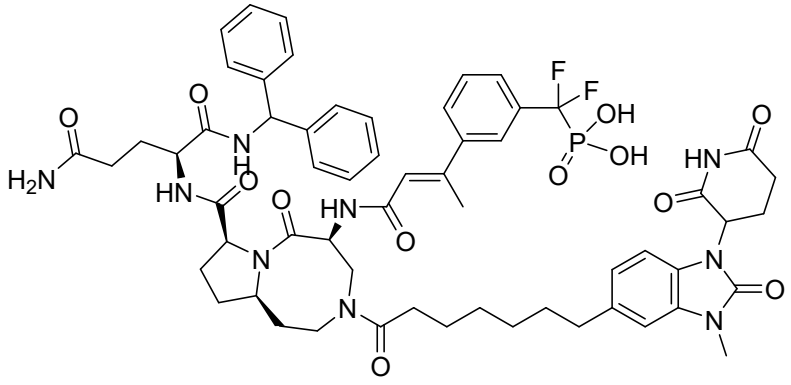
I-120	
I-121	
I-122	
I-123	

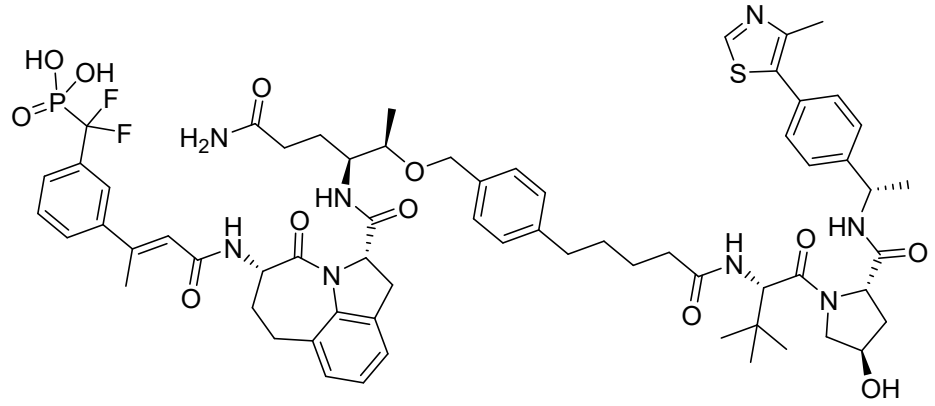
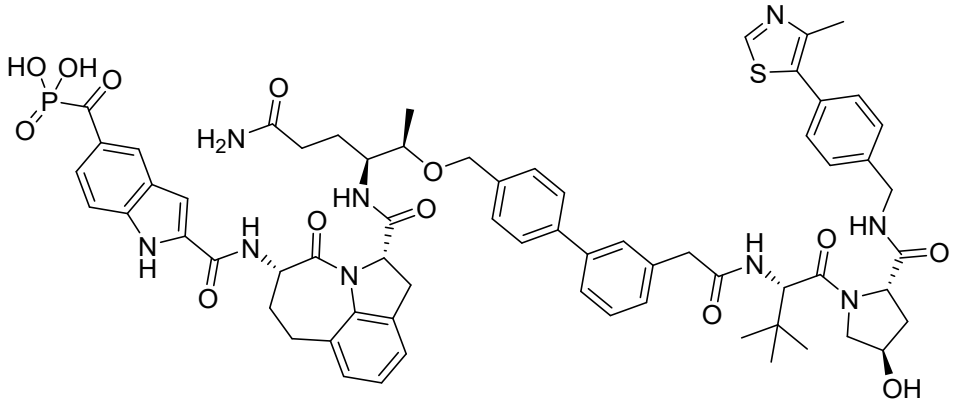
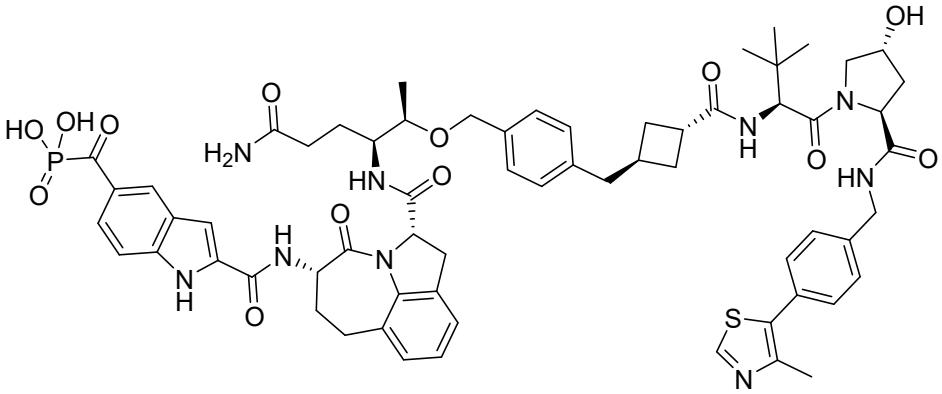
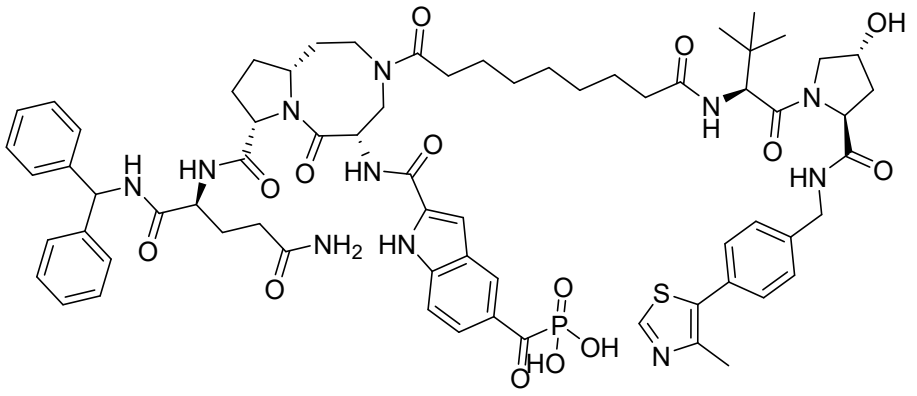
I-124	
I-125	
I-126	
I-127	

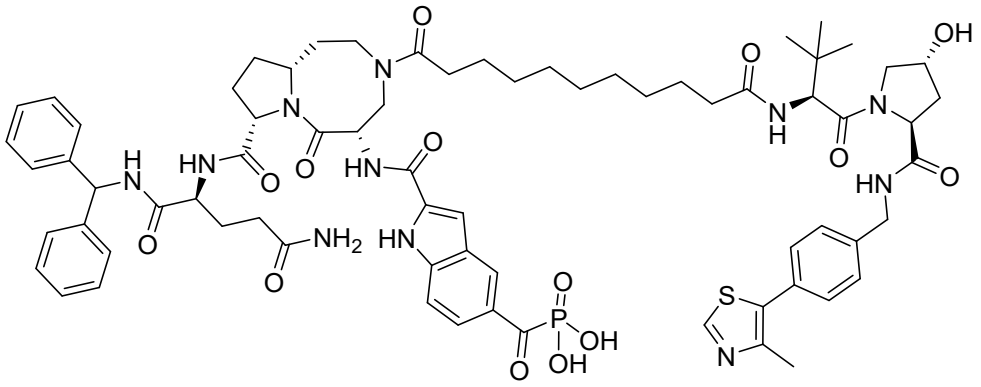
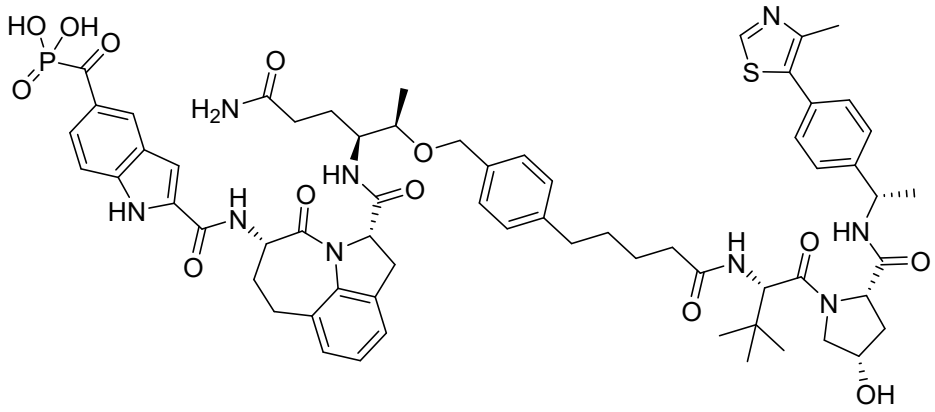
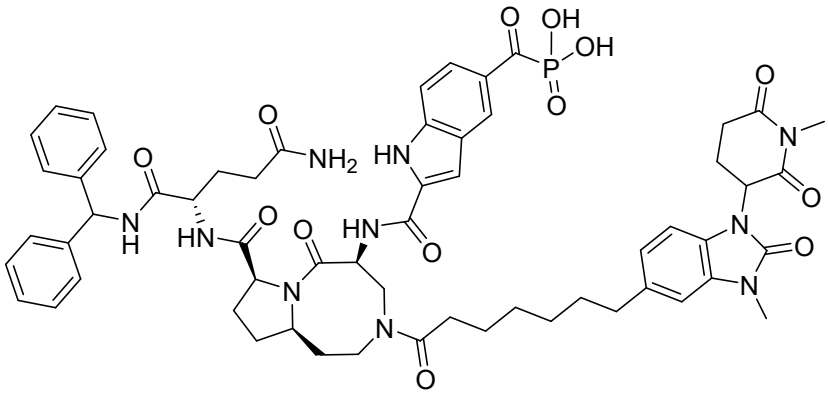
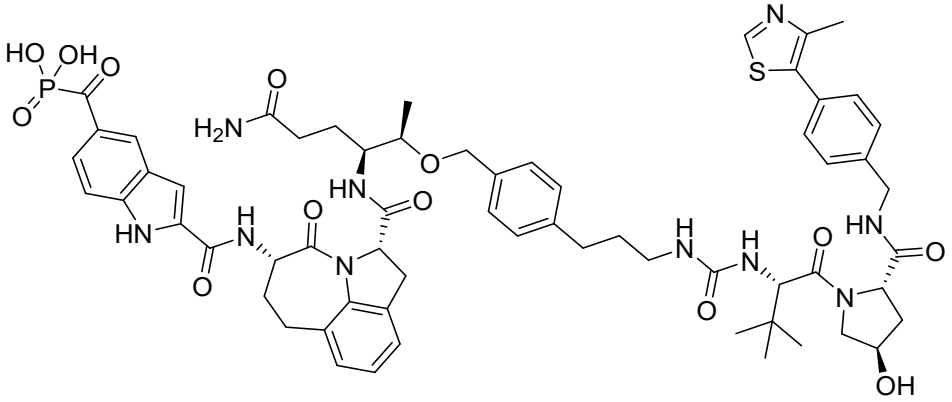
I-128	
I-129	
I-130	
I-131	

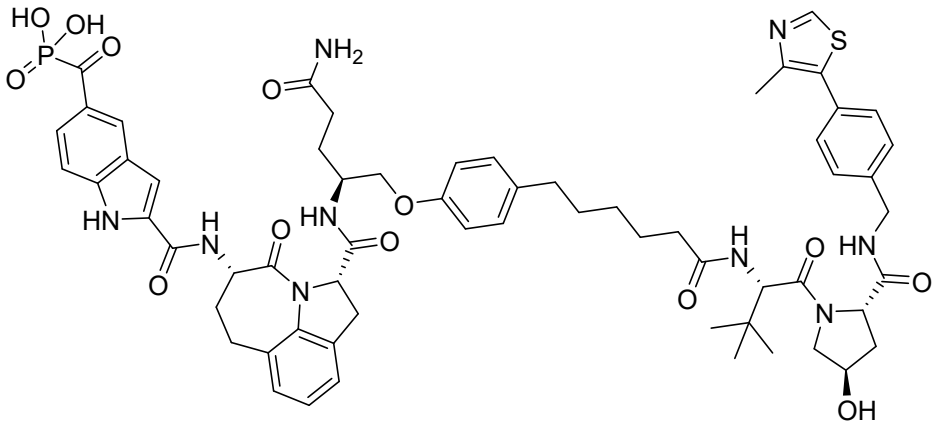
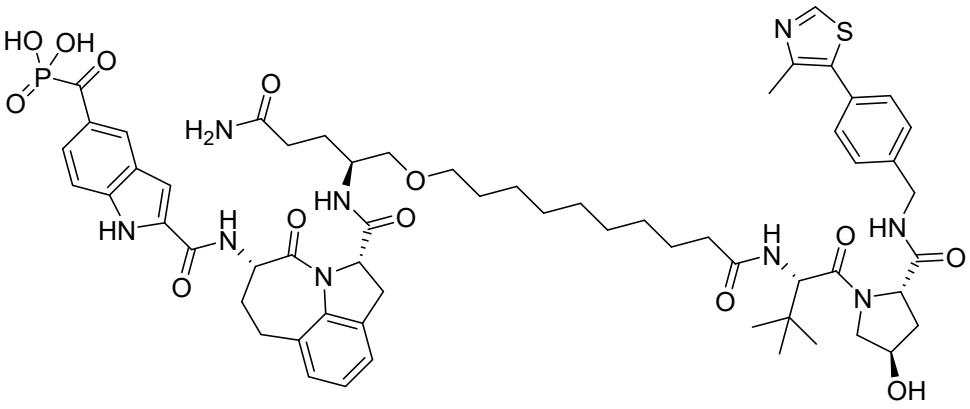
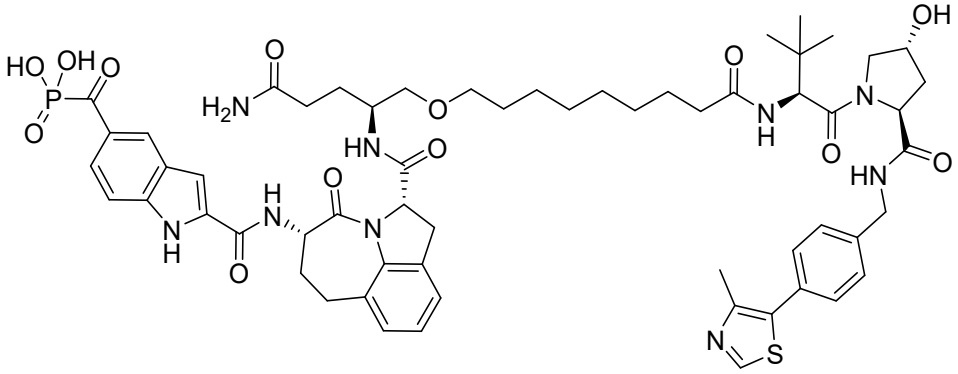
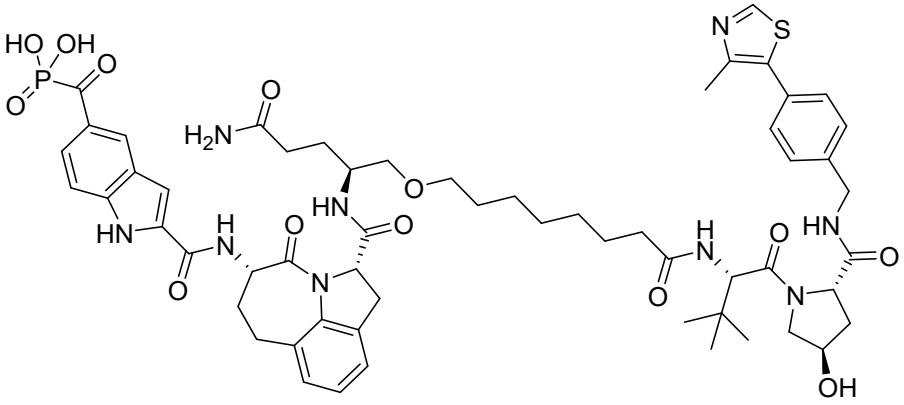
I-132	
I-133	
I-134	
I-135	

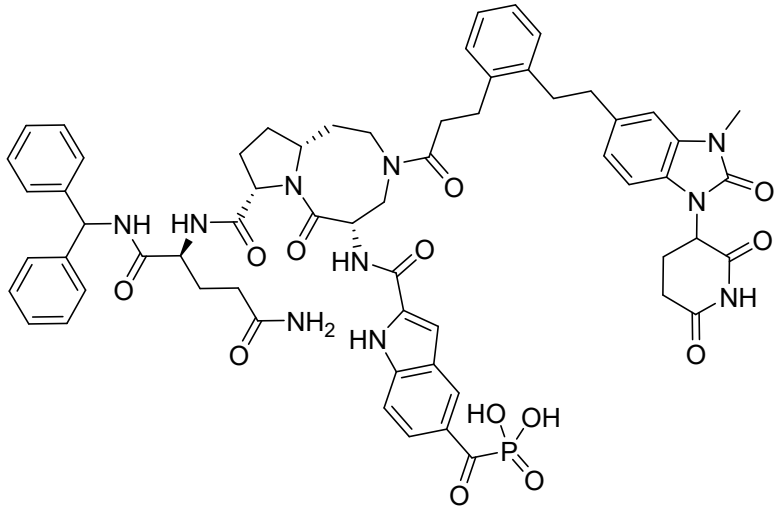
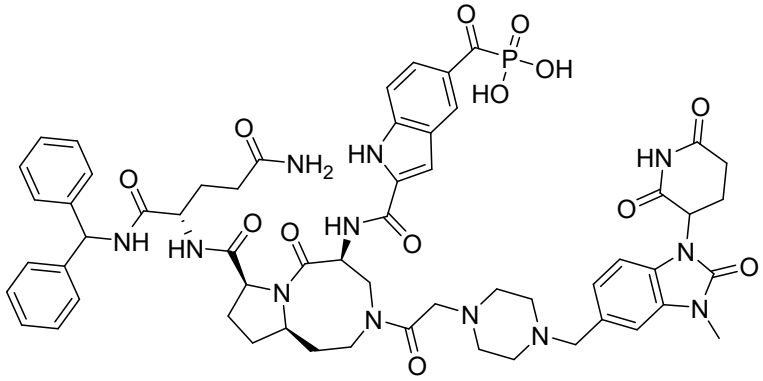
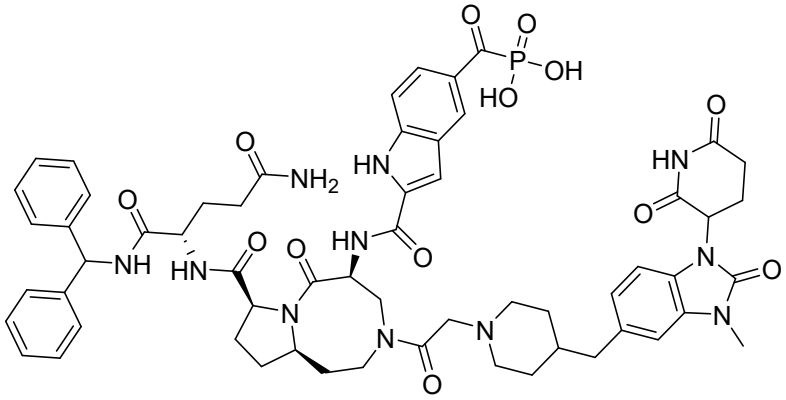
I-136	
I-137	
I-138	
I-139	

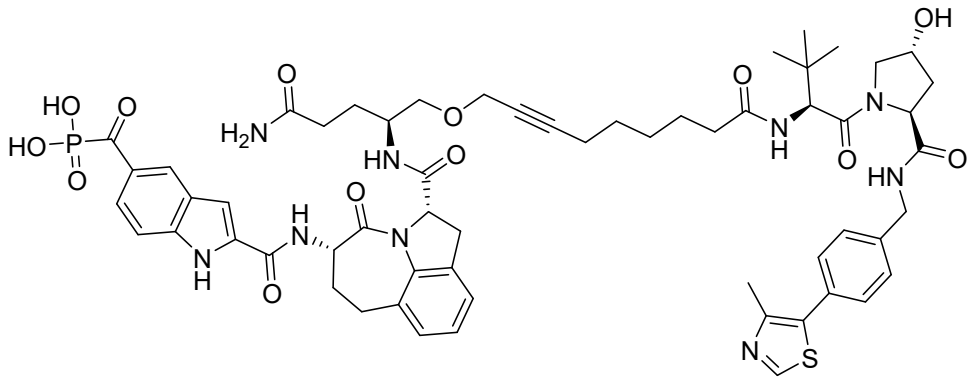
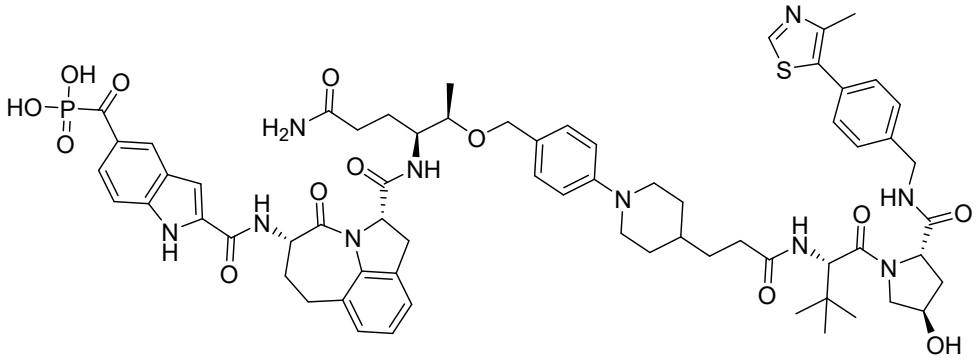
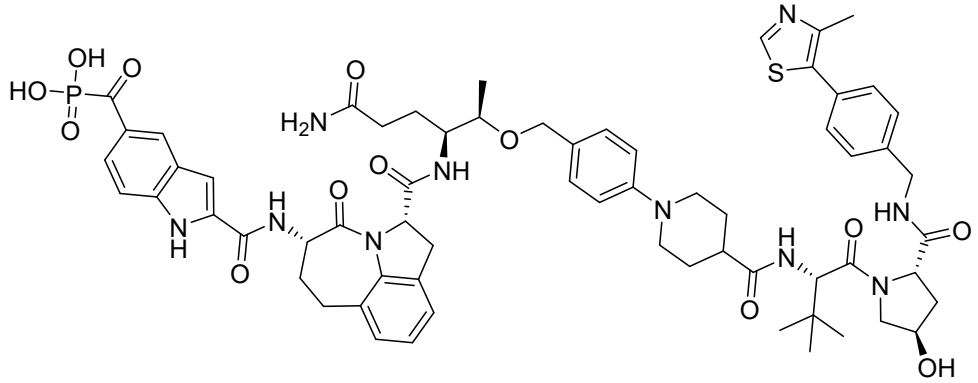
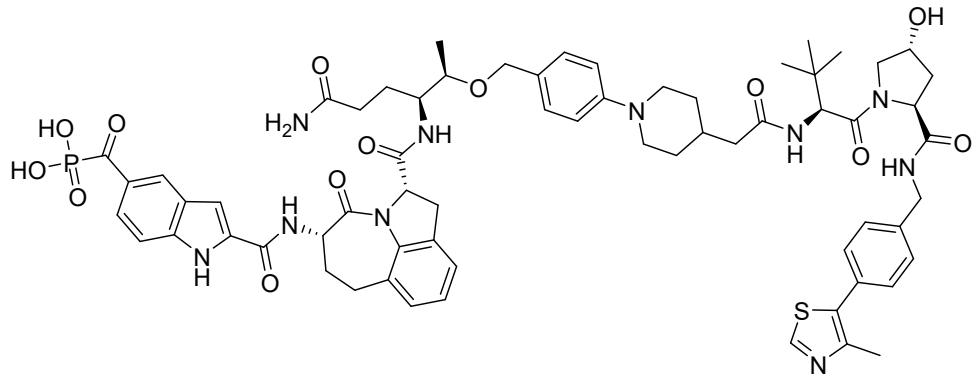
I-140	
I-141	
I-142	
I-143	

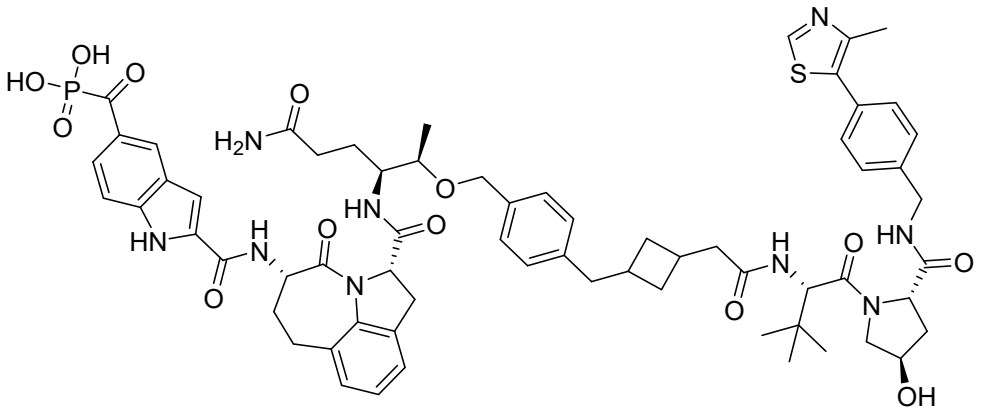
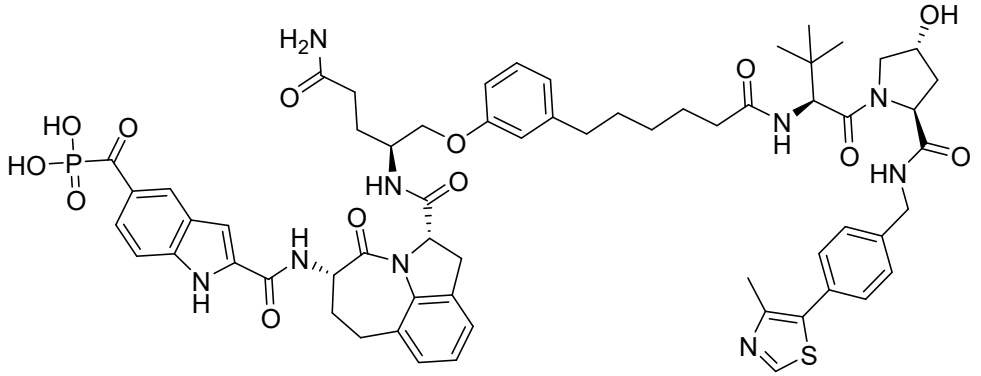
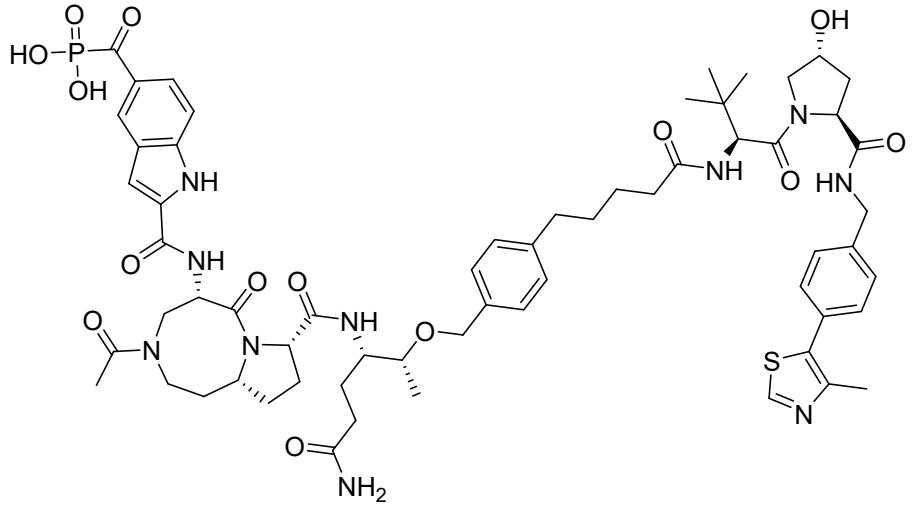
I-144	
I-145	
I-146	
I-147	

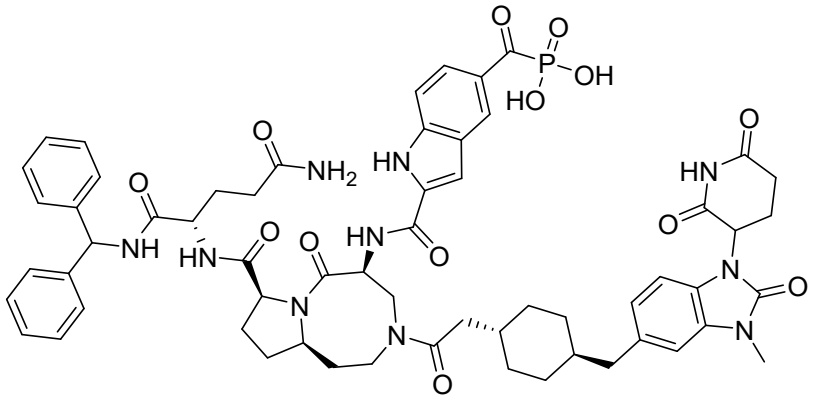
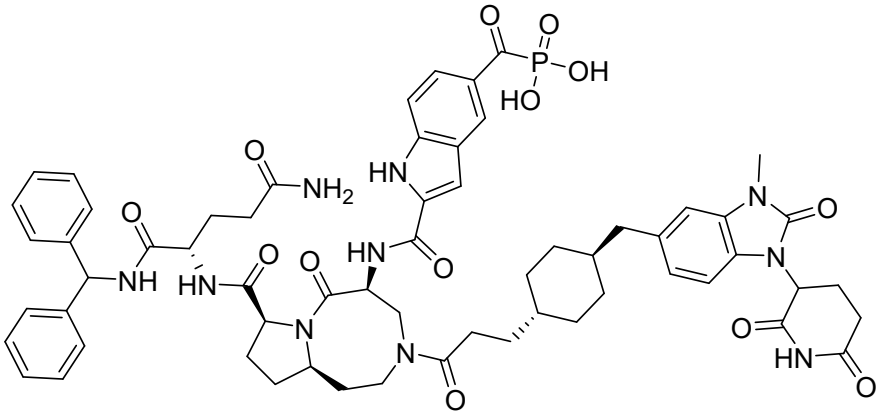
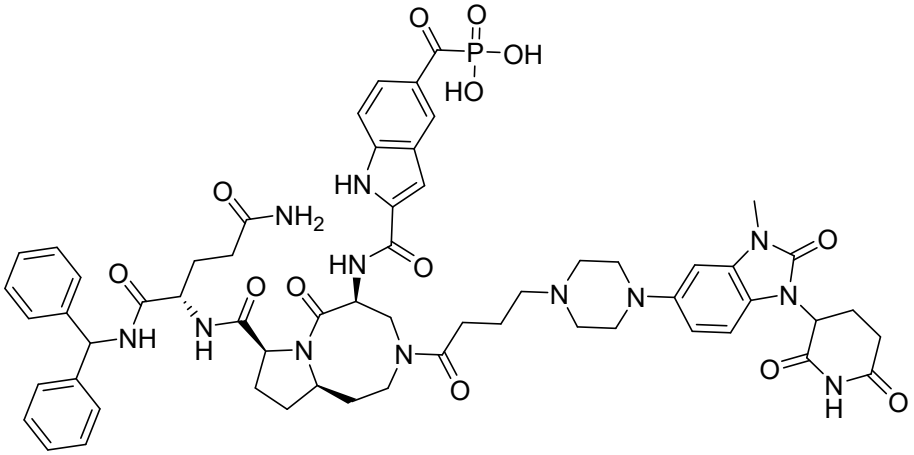
I-148	
I-149	
I-150	
I-151	

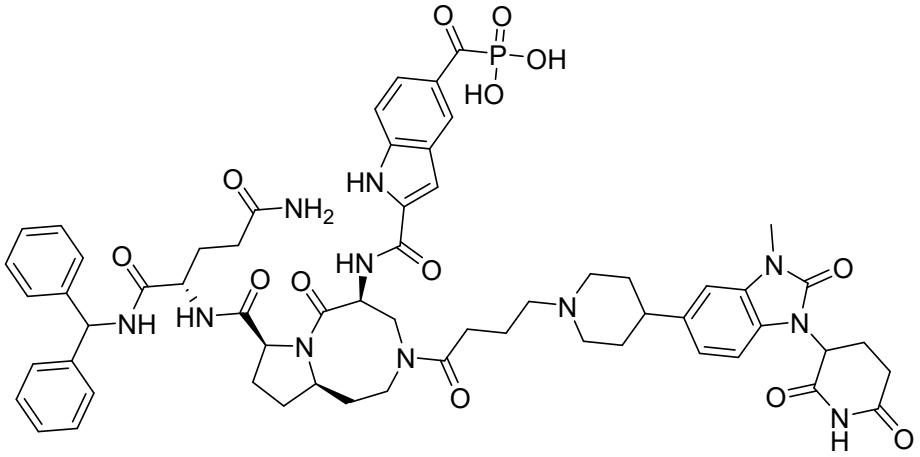
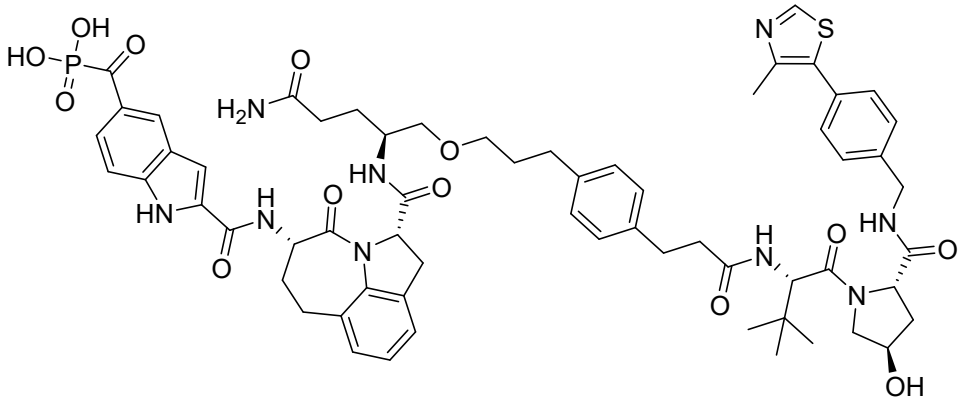
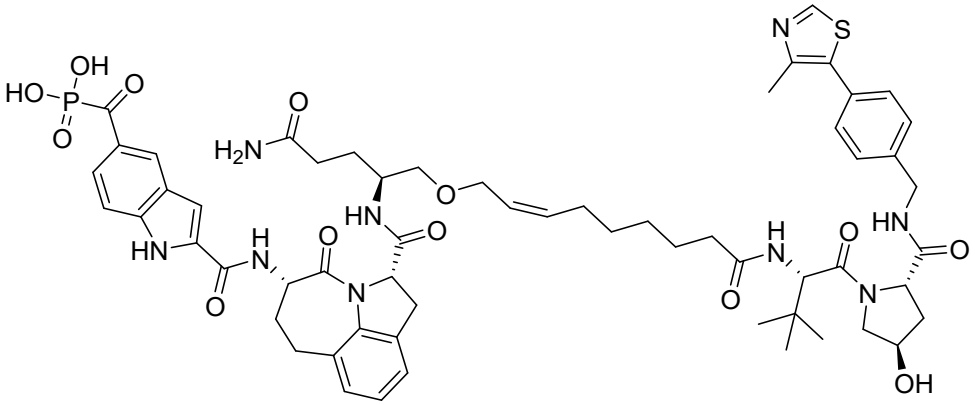
I-152	
I-153	
I-154	
I-155	

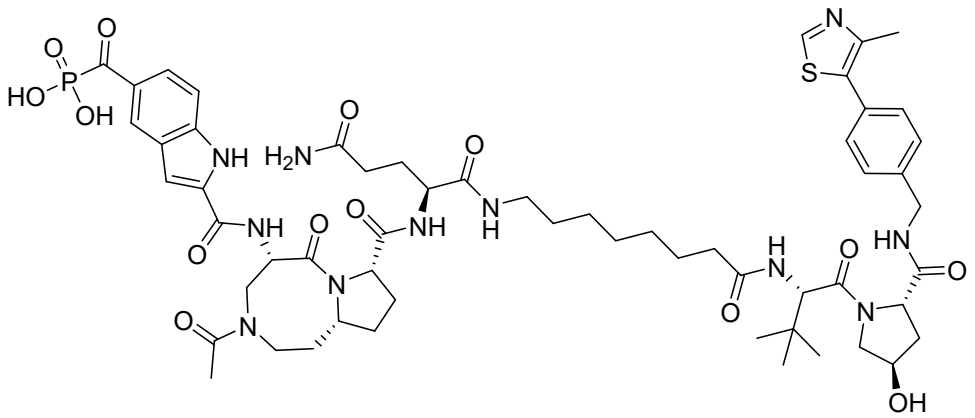
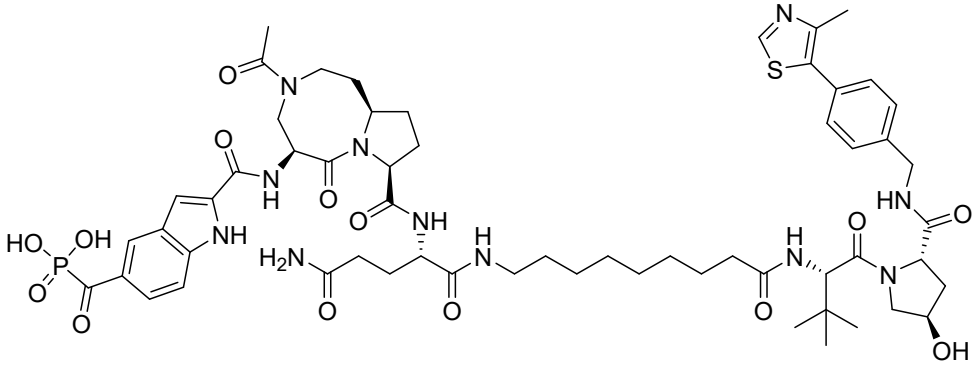
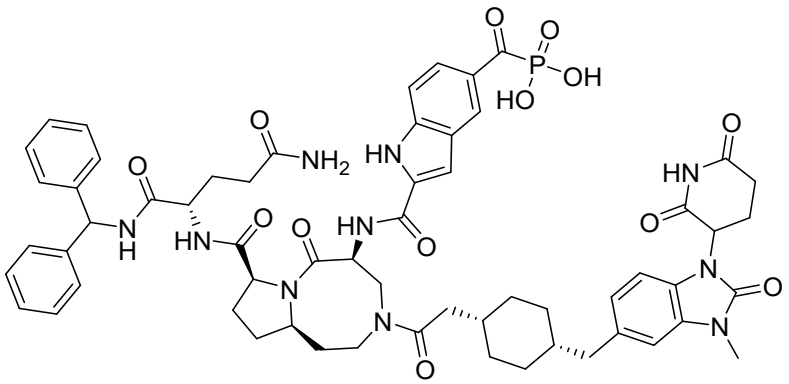
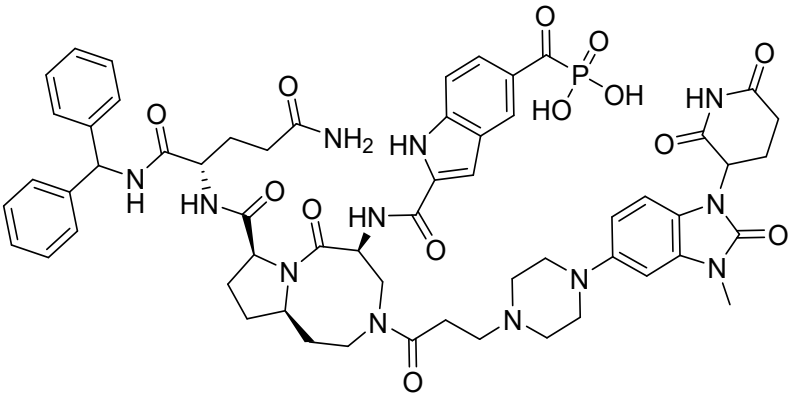
I-156	
I-157	
I-158	

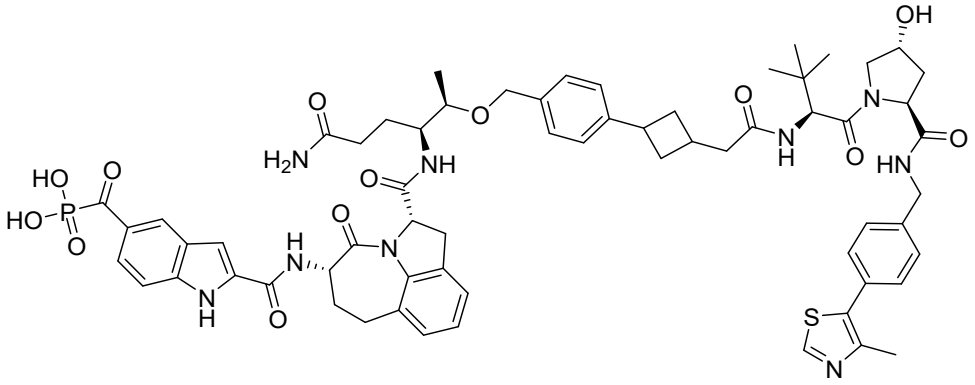
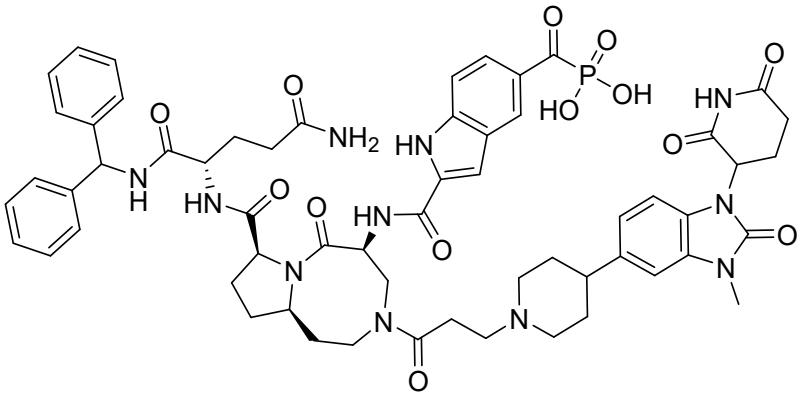
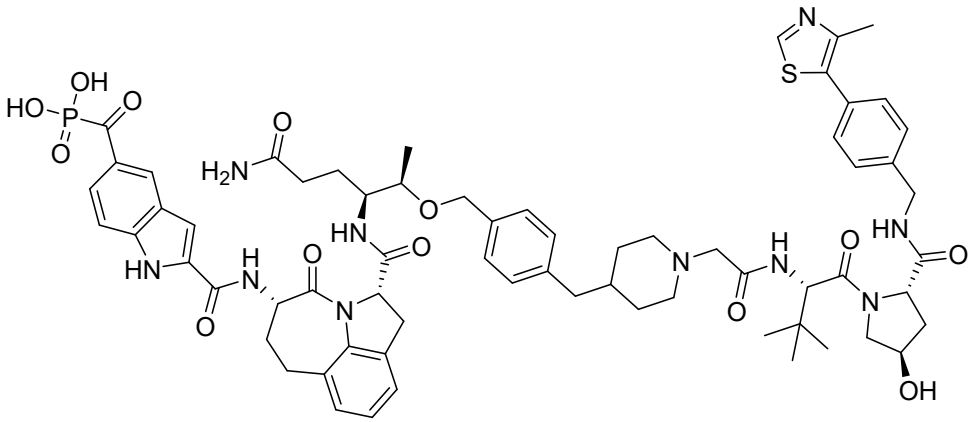
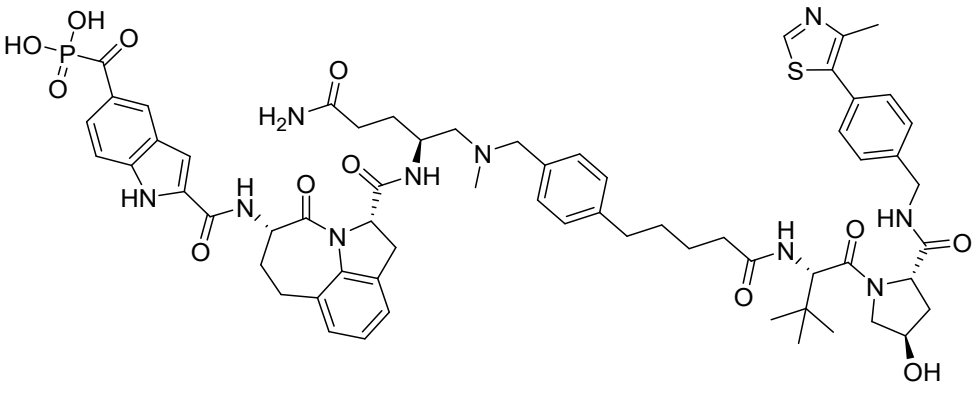
I-159	
I-160	
I-161	
I-162	

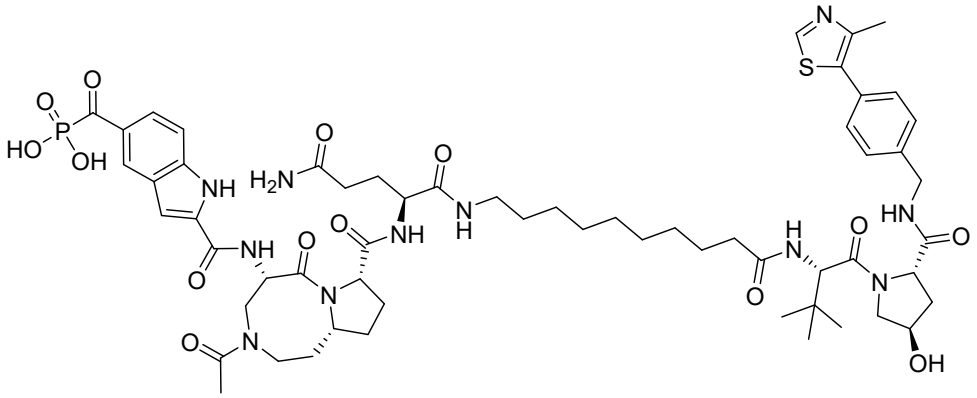
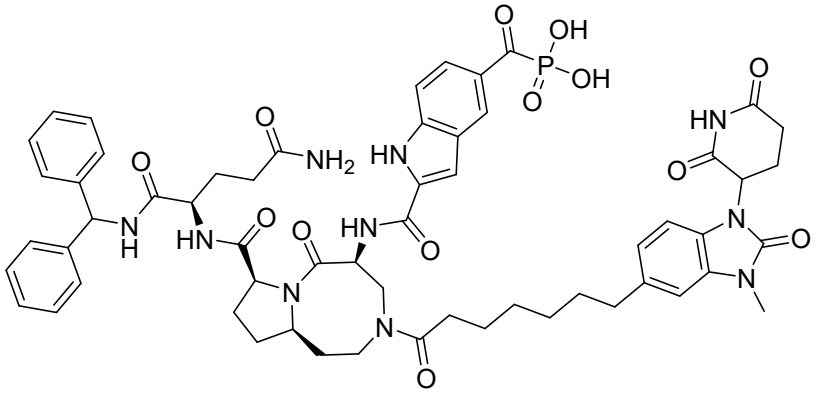
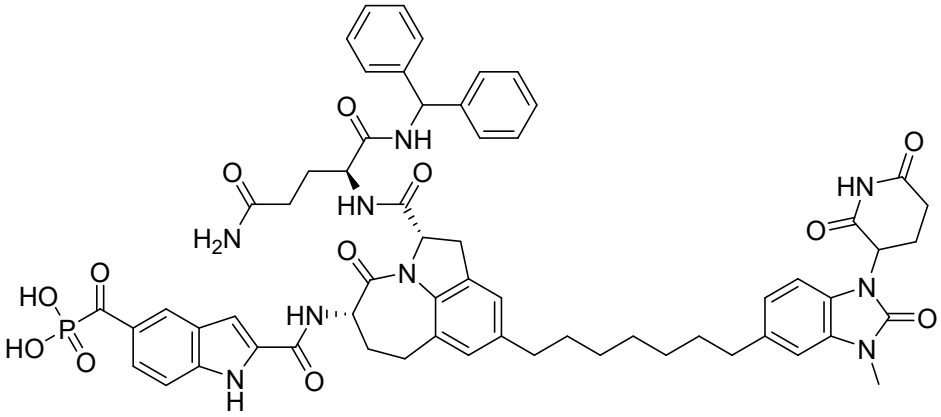
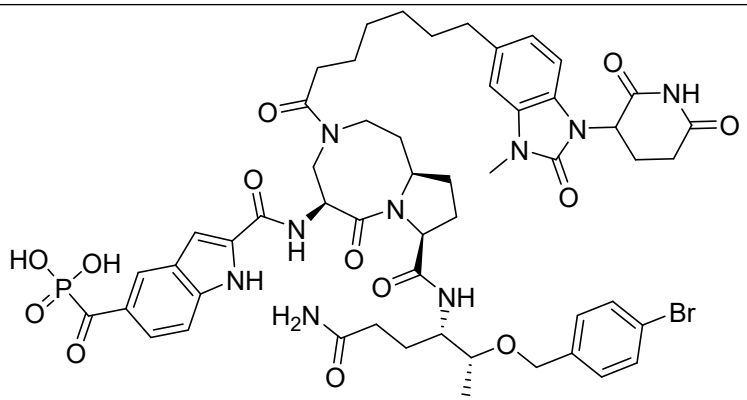
I-163	
I-164	
I-165	

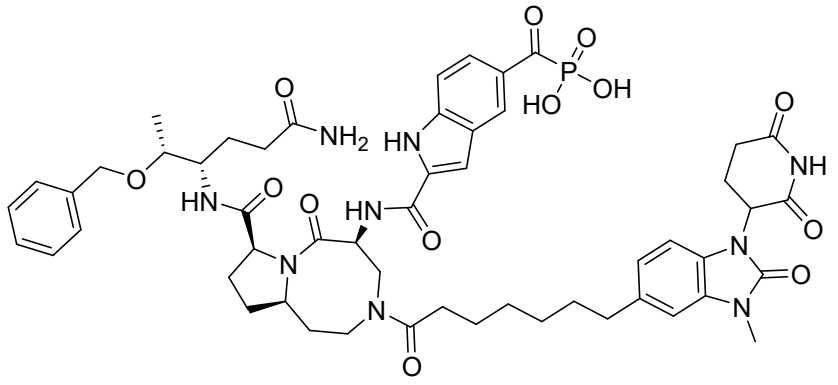
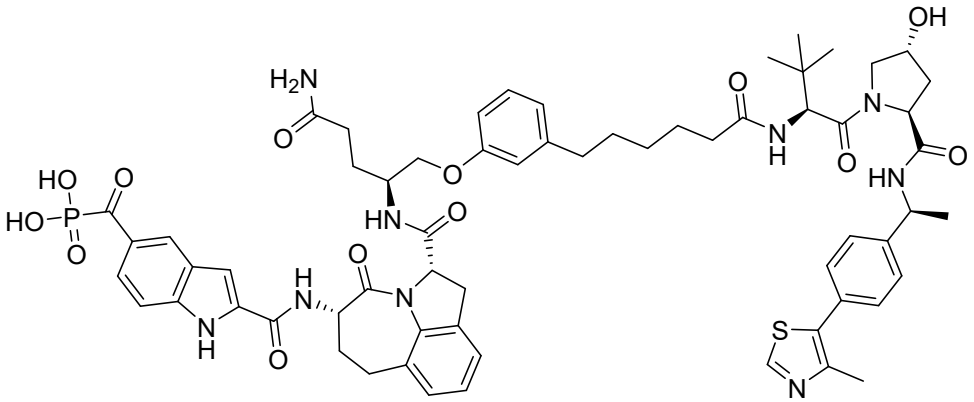
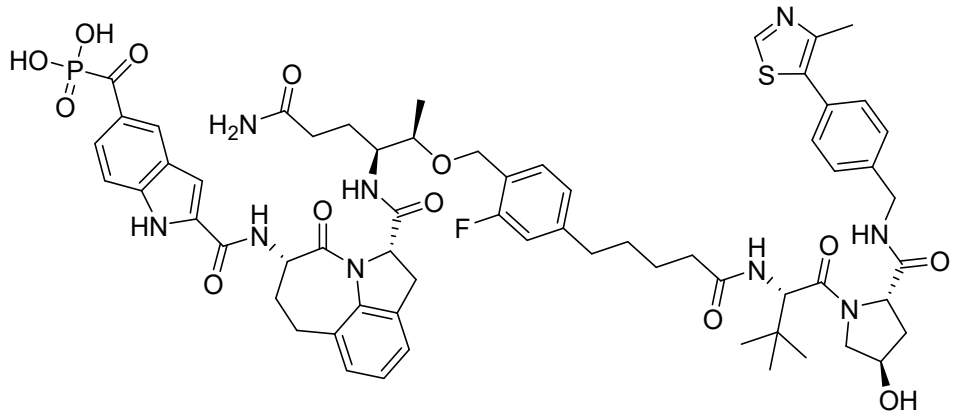
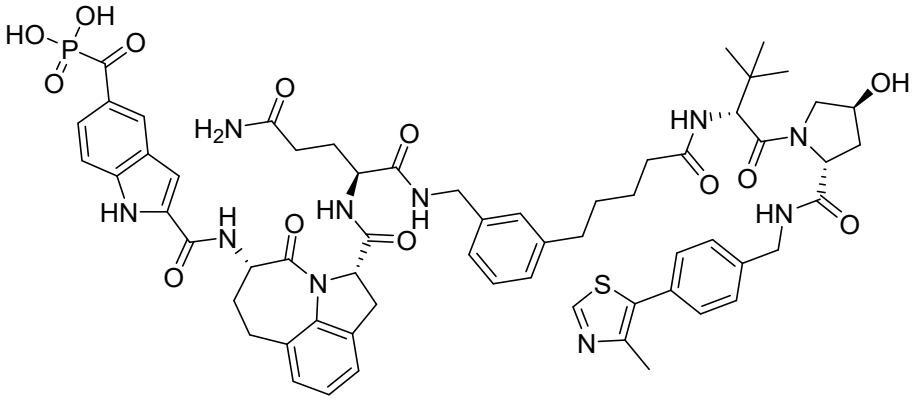
I-166	
I-167	
I-168	

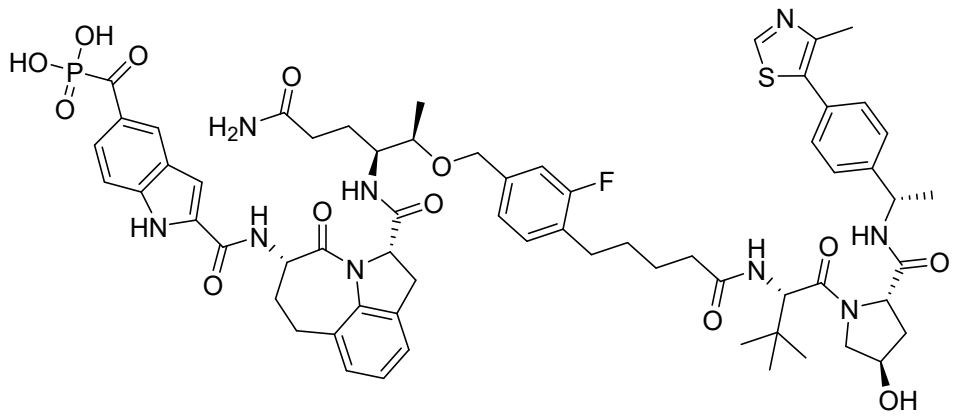
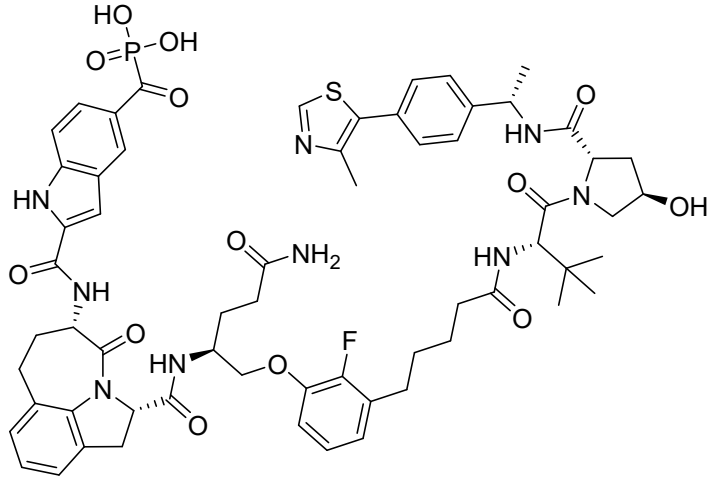
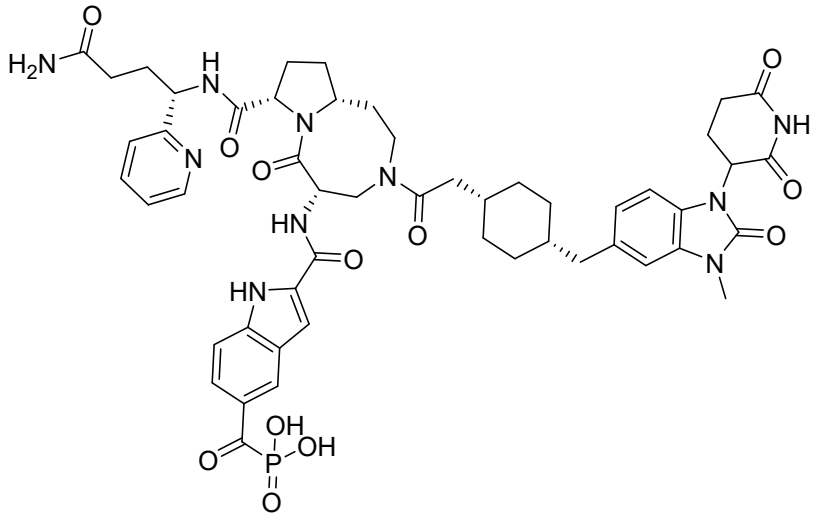
I-169	
I-170	
I-171	

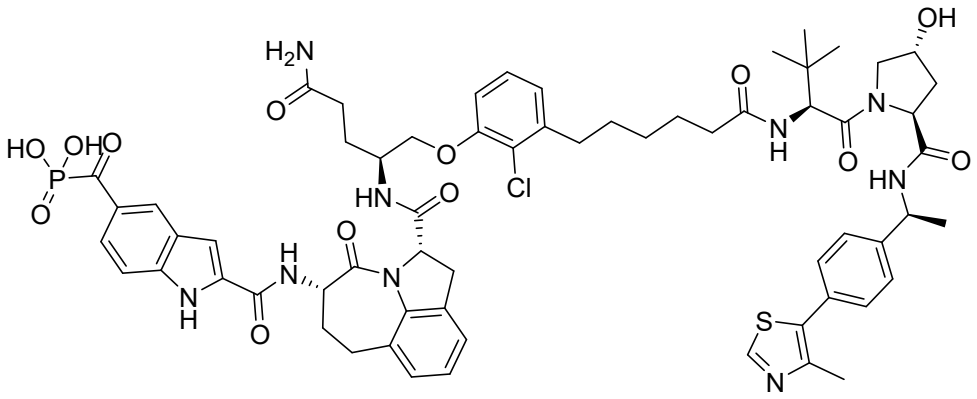
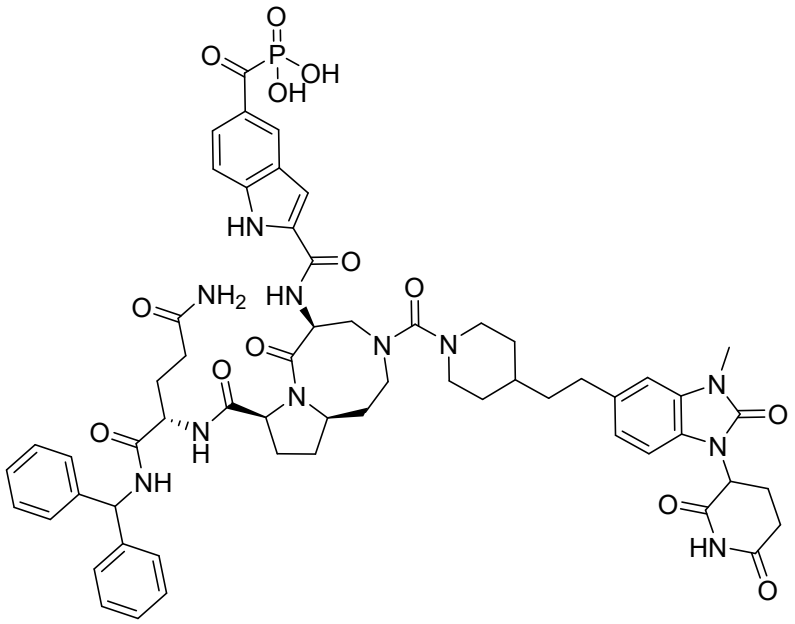
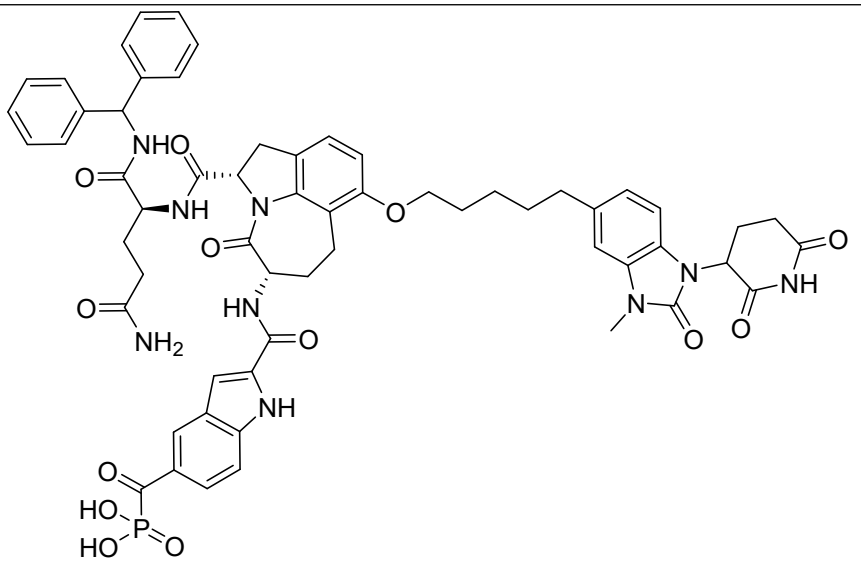
I-172	
I-173	
I-174	
I-175	

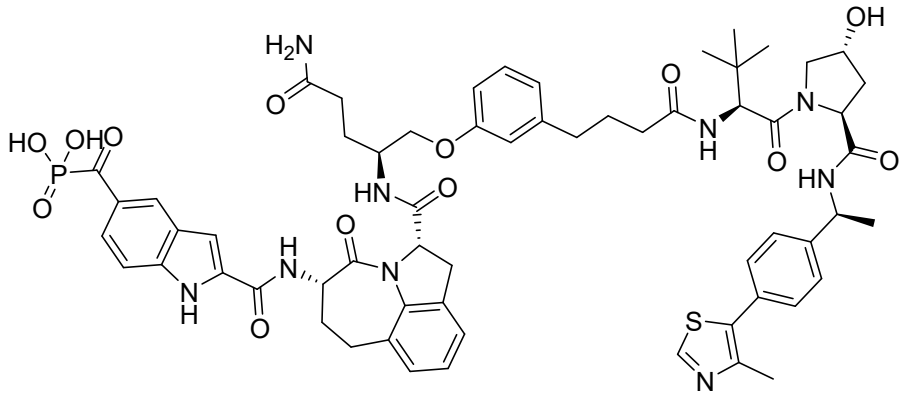
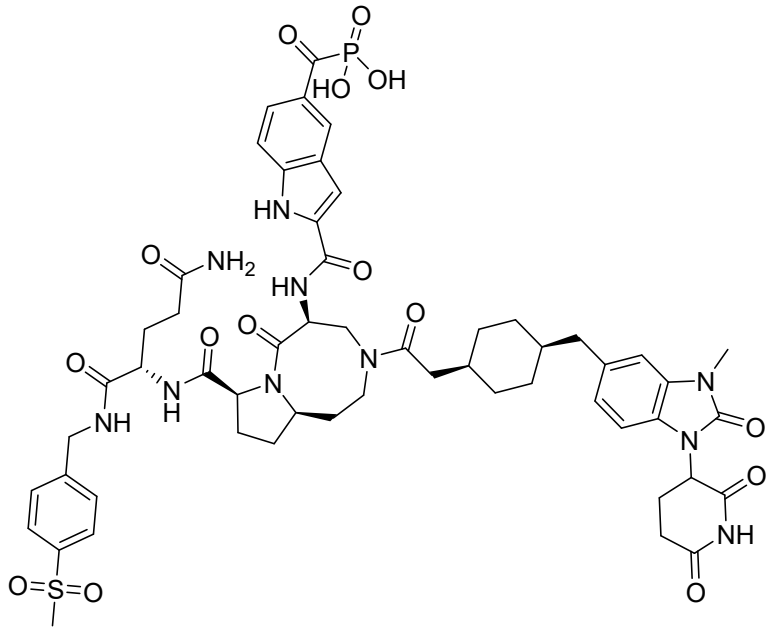
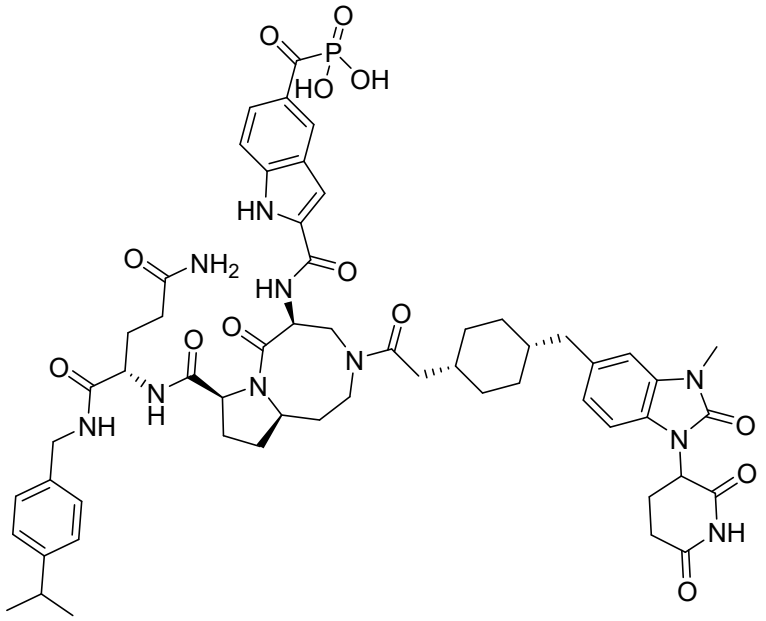
I-176	
I-177	
I-178	
I-179	

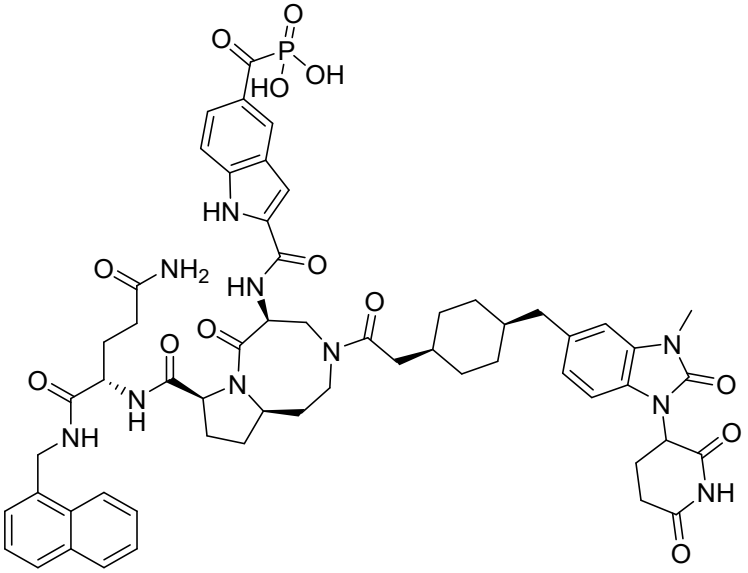
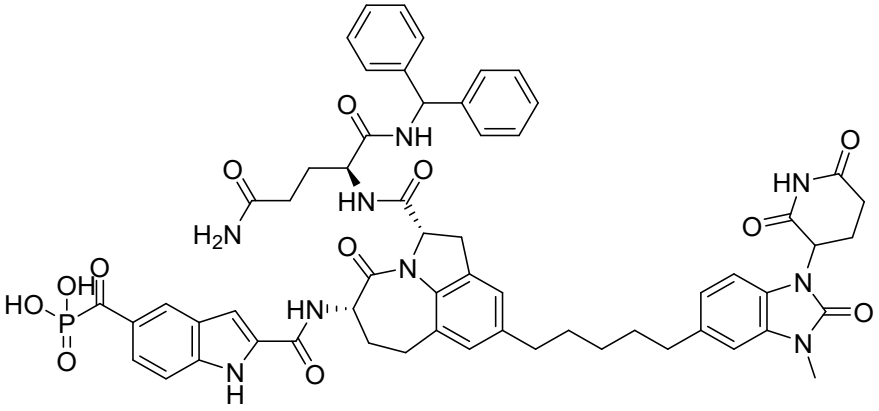
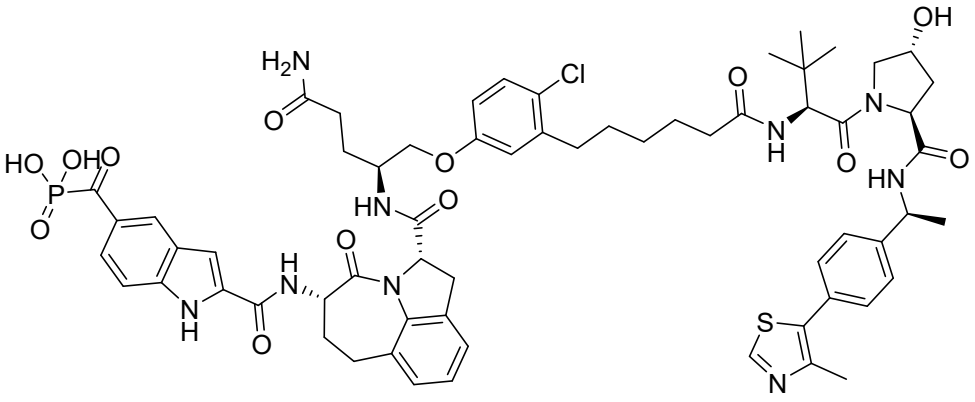
I-180	
I-181	
I-182	
I-183	

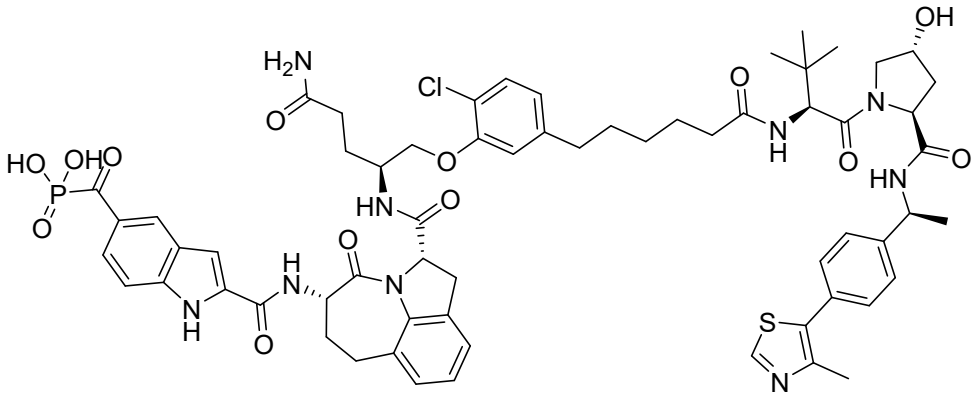
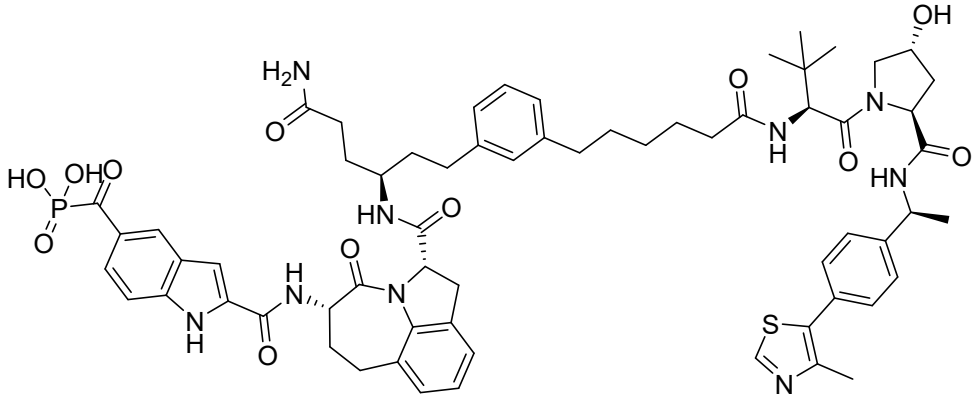
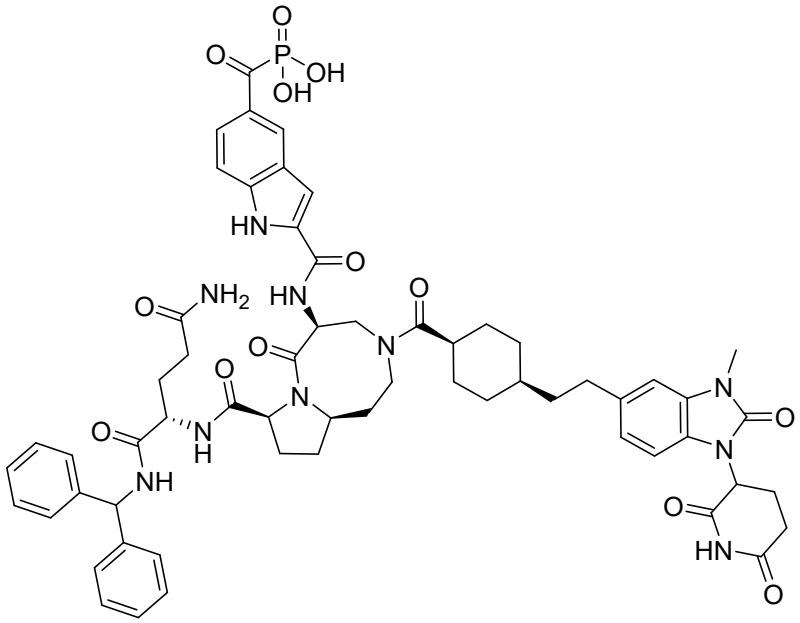
I-184	
I-185	
I-186	
I-187	

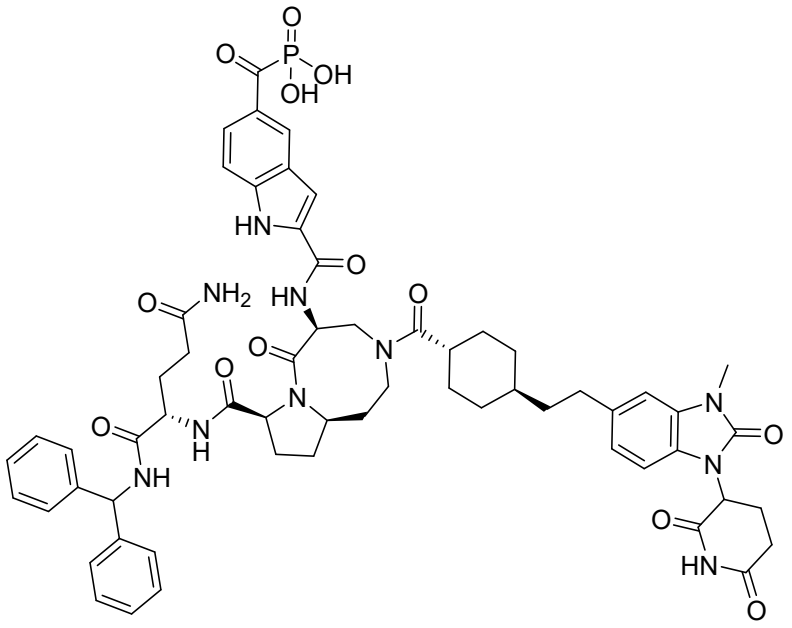
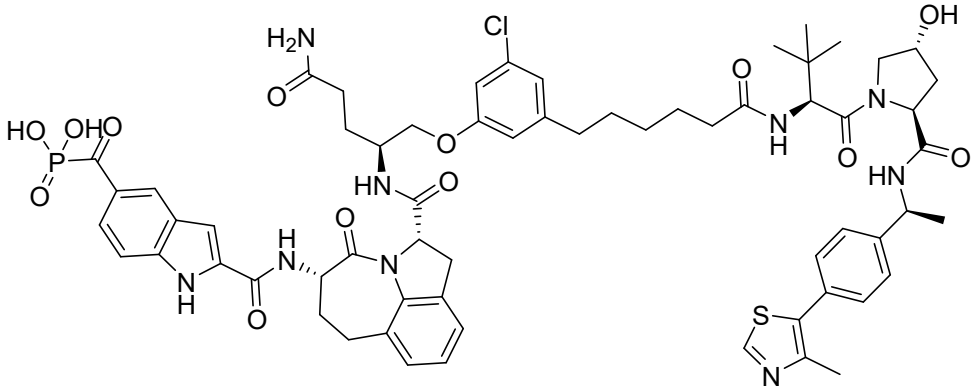
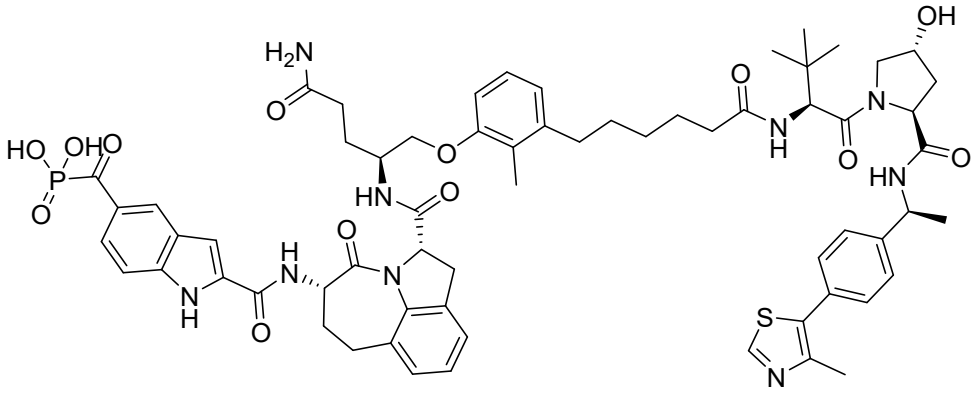
I-188	
I-189	
I-190	

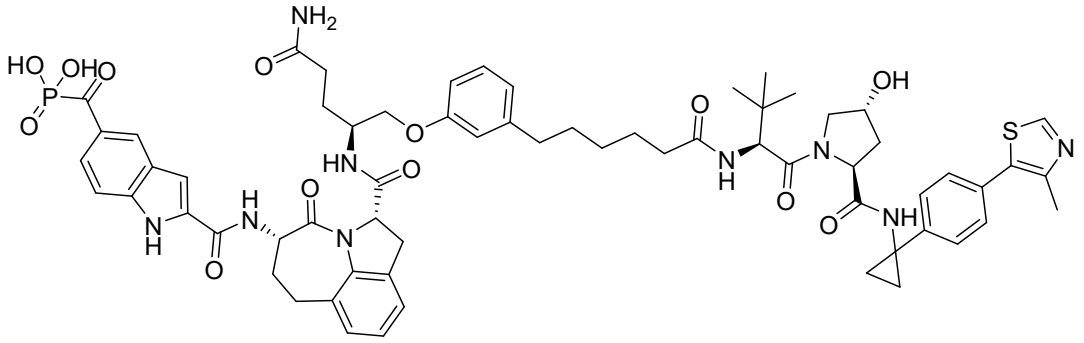
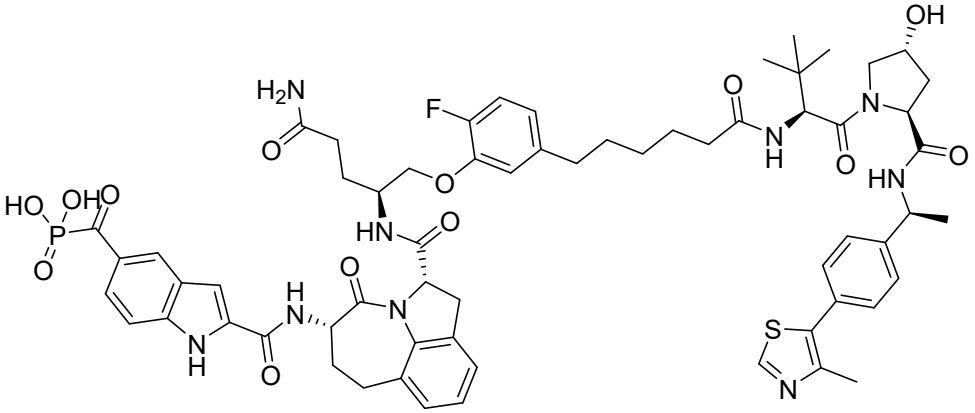
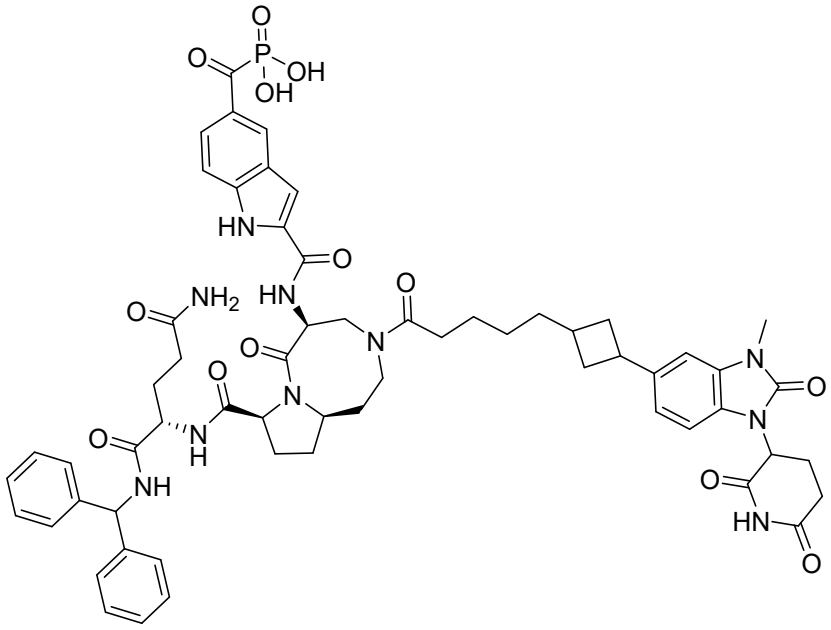
I-191	
I-192	
I-193	

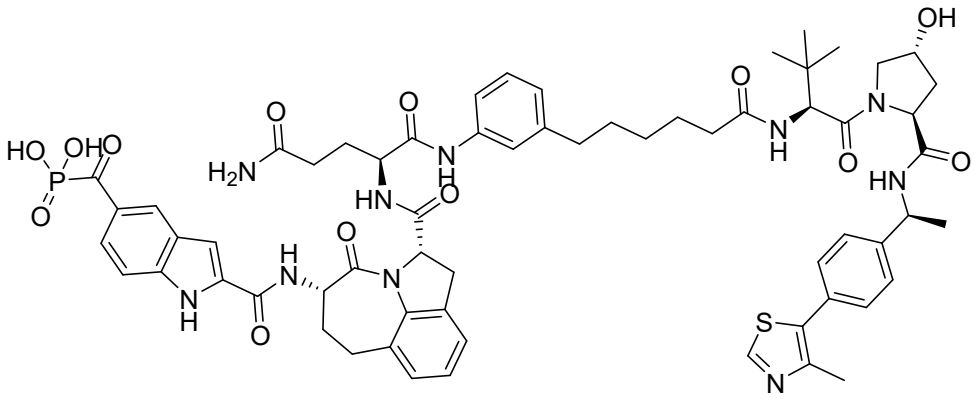
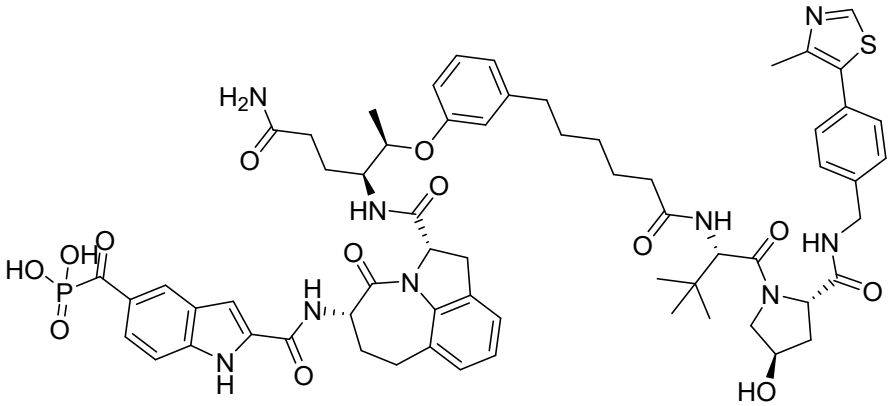
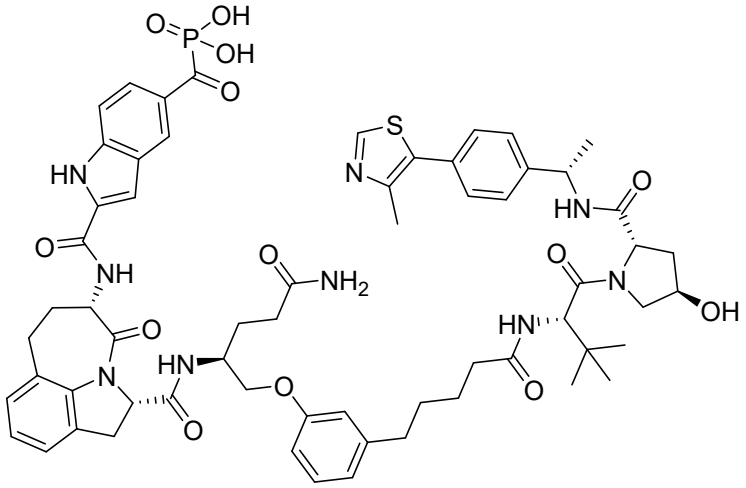
I-194	
I-195	
I-196	

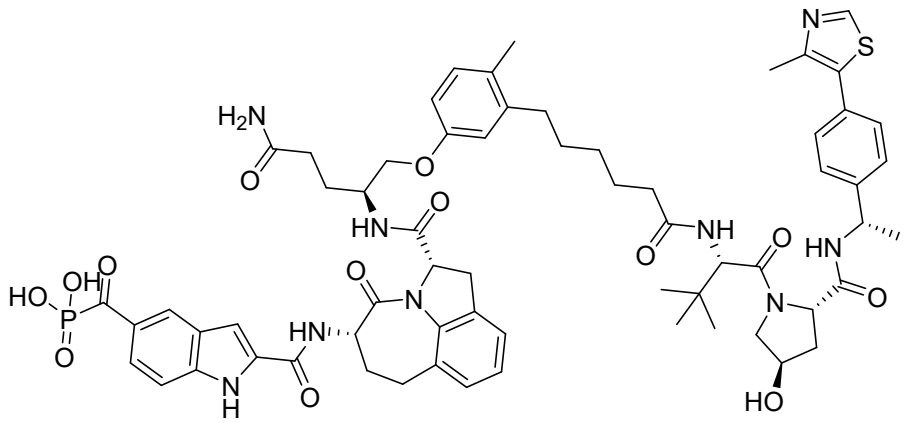
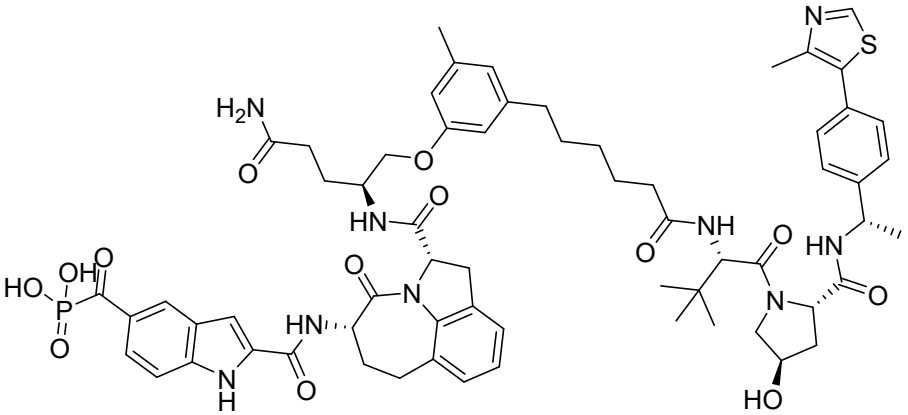
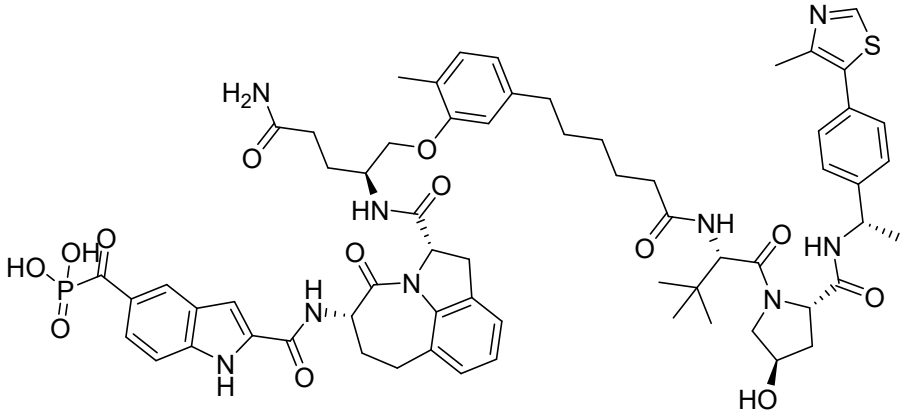
I-197	
I-198	
I-199	

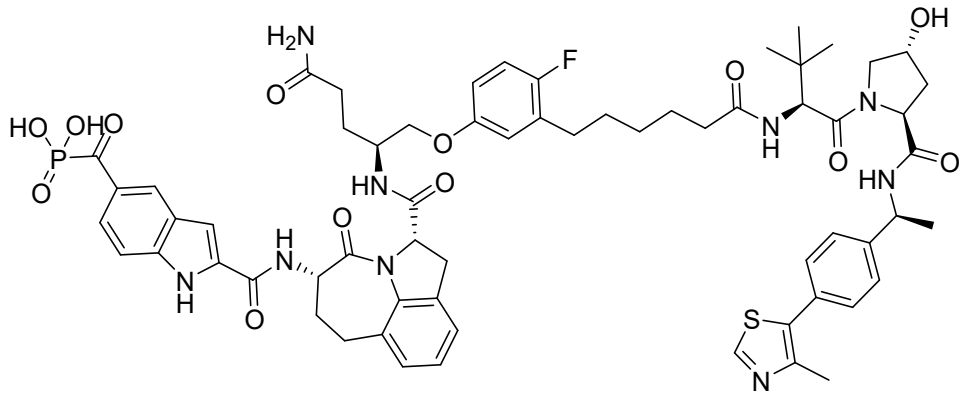
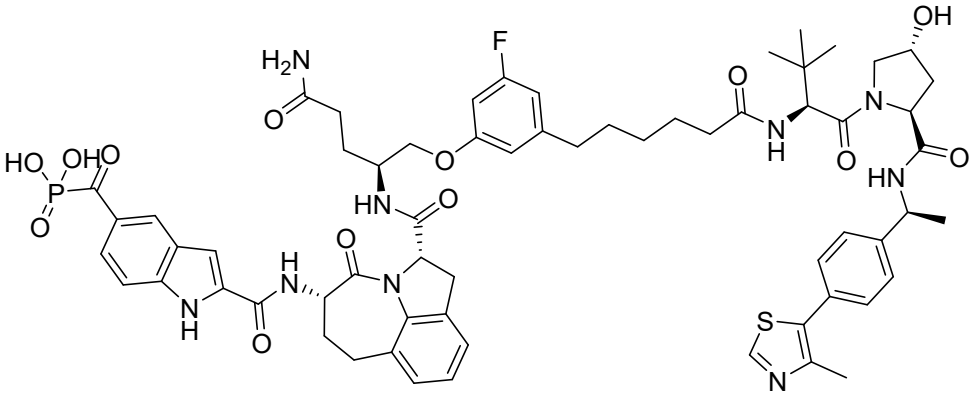
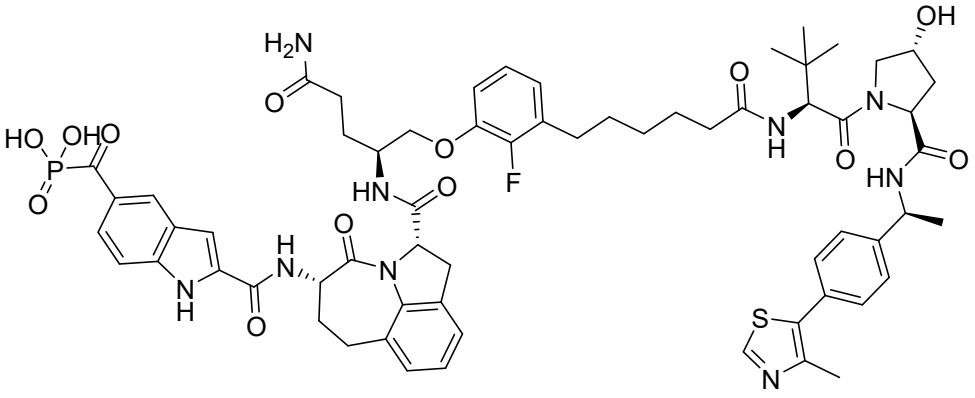
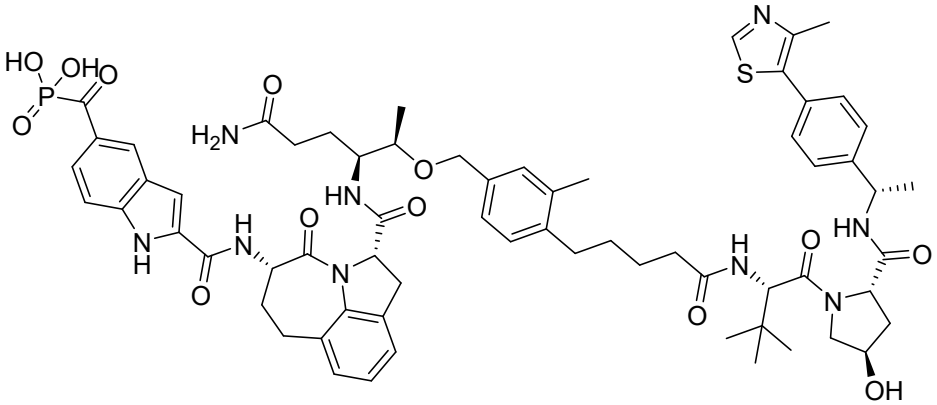
I-200	
I-201	
I-202	

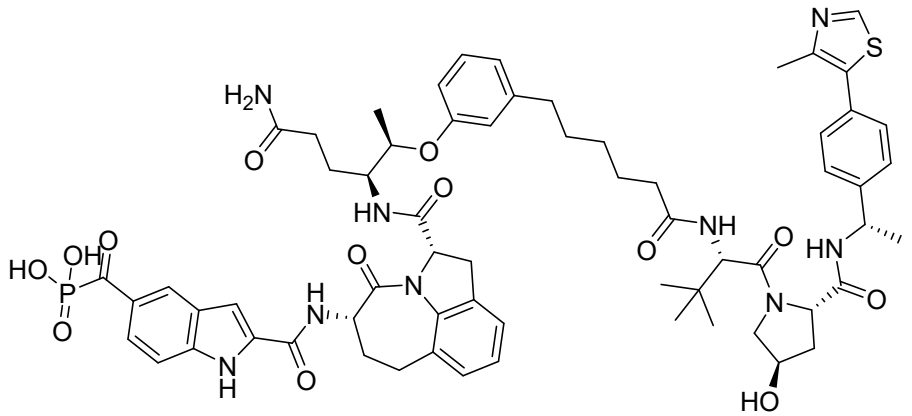
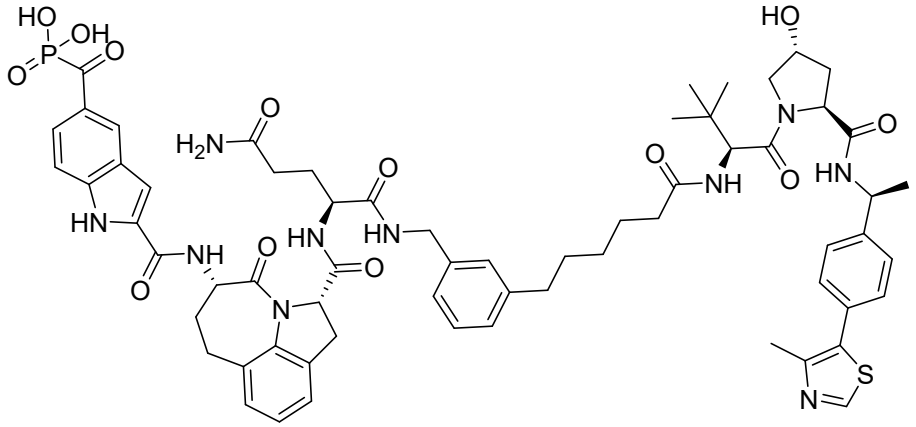
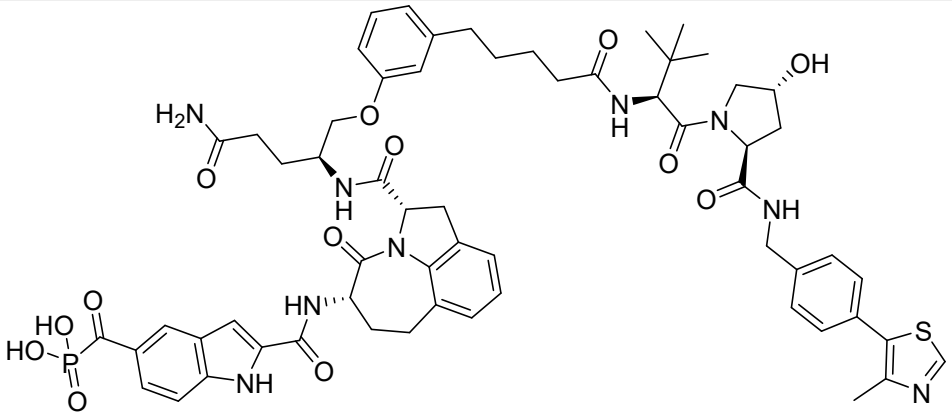
I-203	
I-204	
I-205	

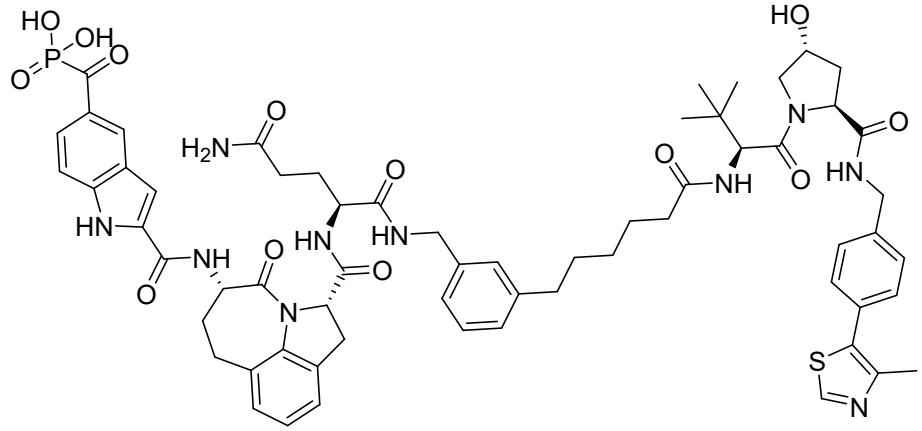
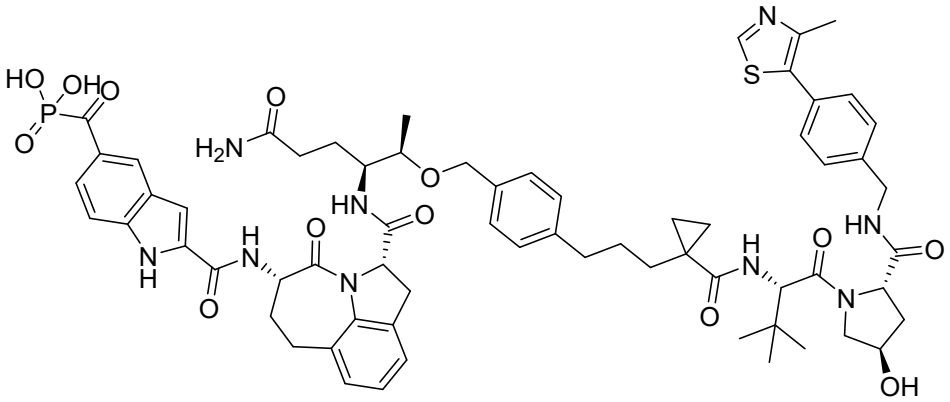
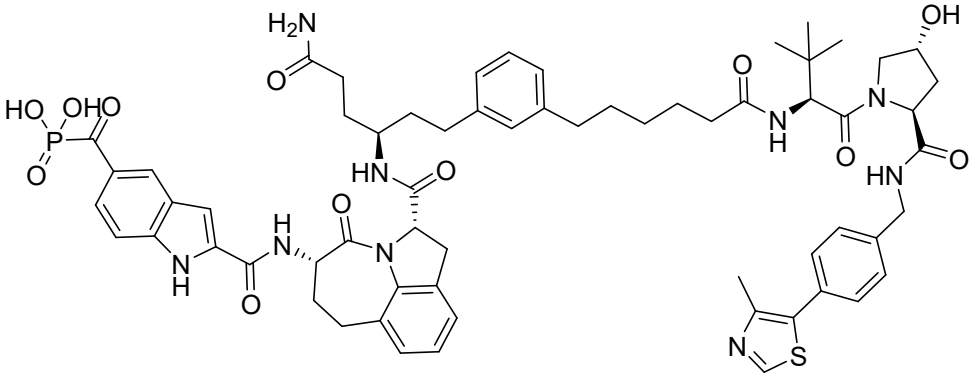
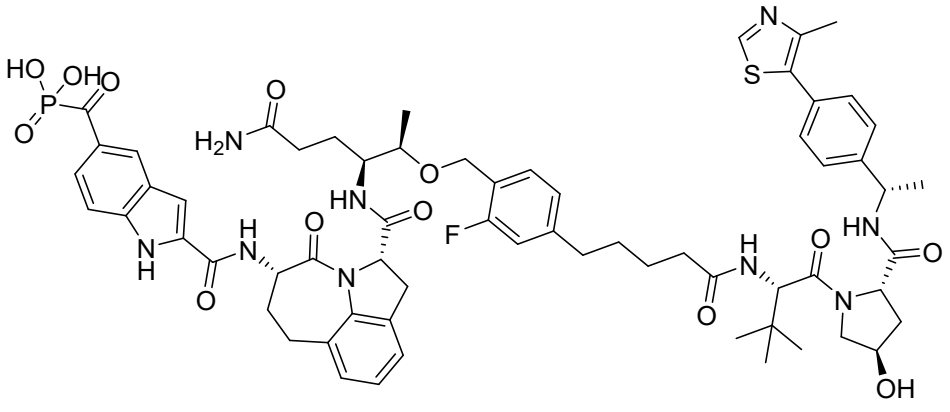
I-206	
I-207	
I-208	

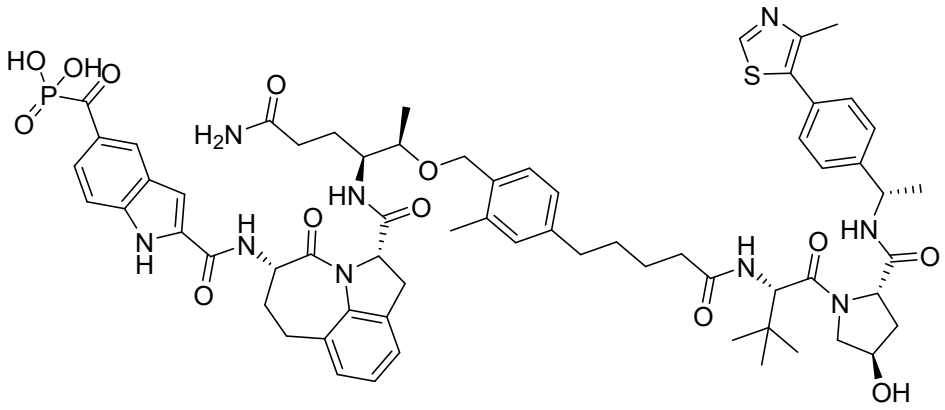
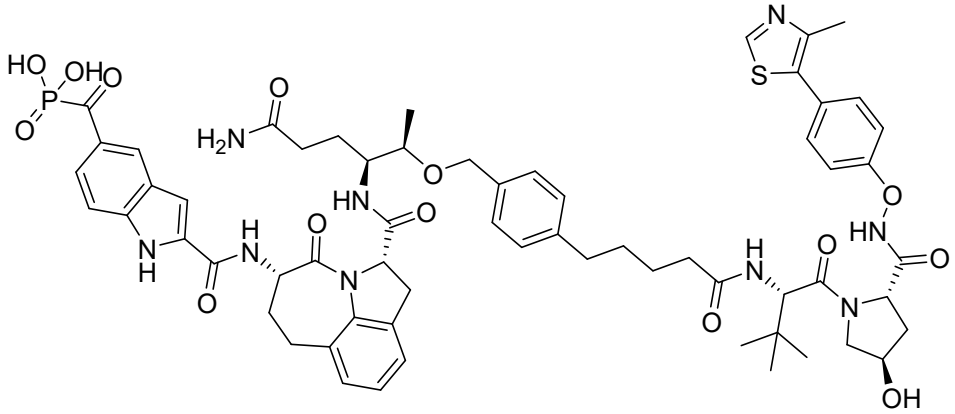
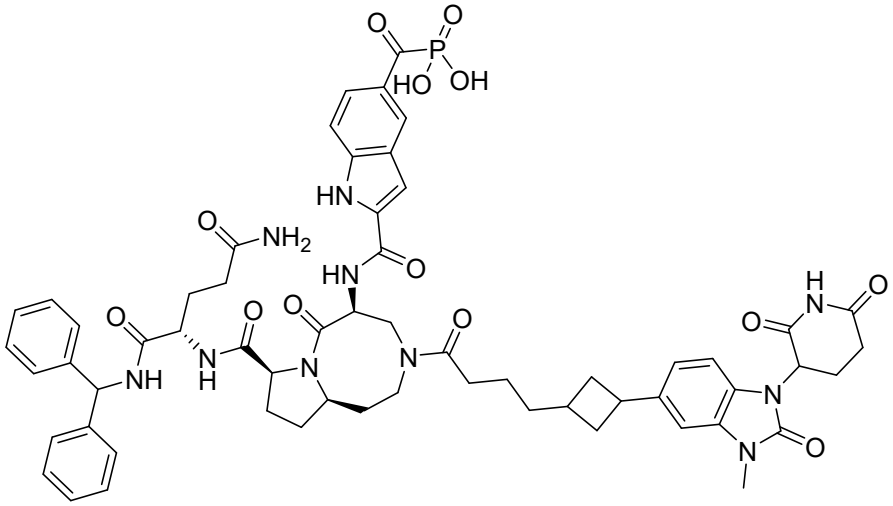
I-209	
I-210	
I-211	

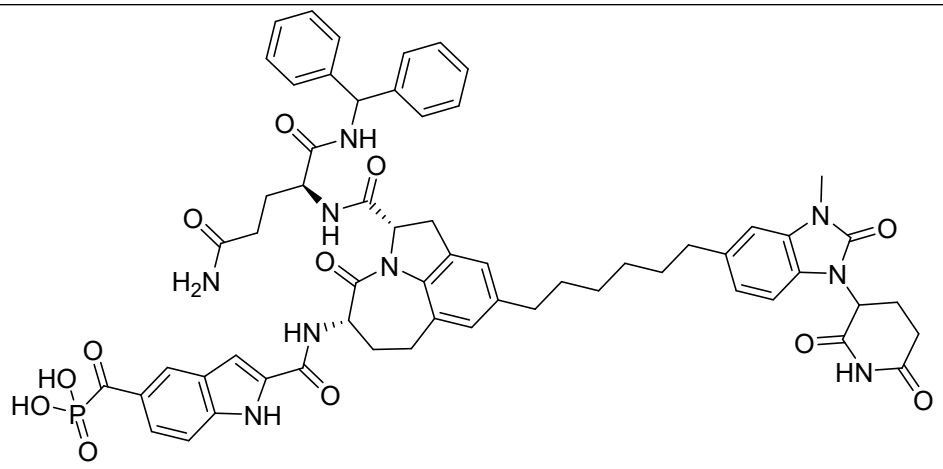
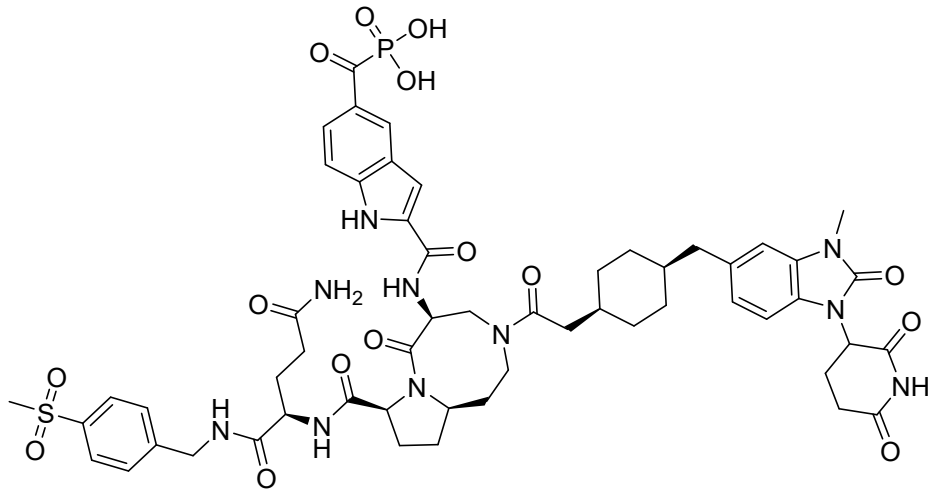
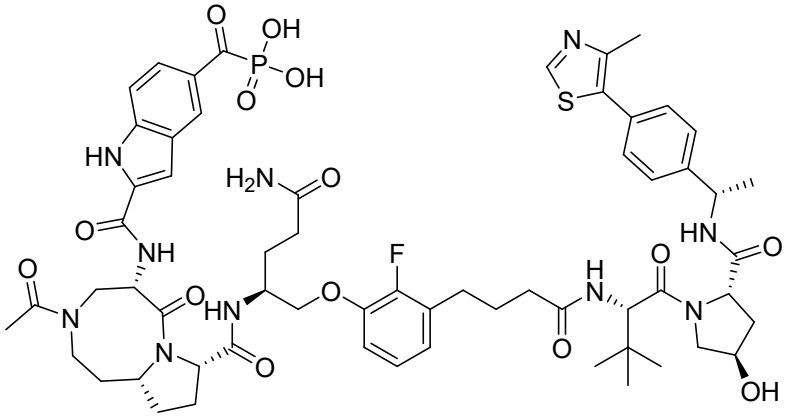
I-212	
I-213	
I-214	

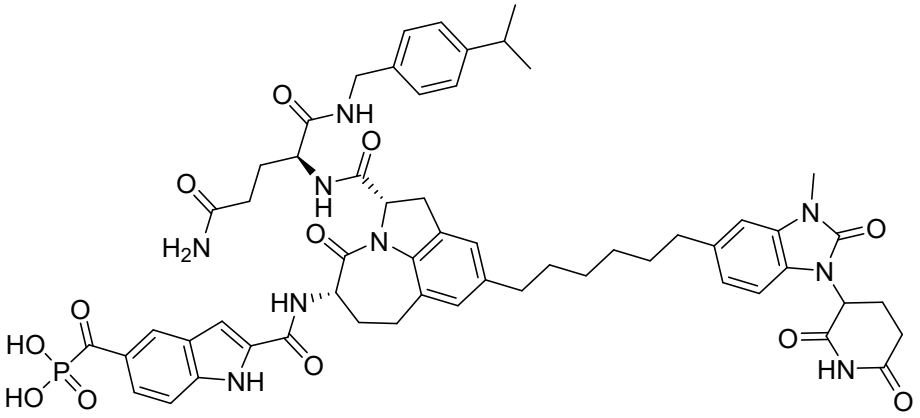
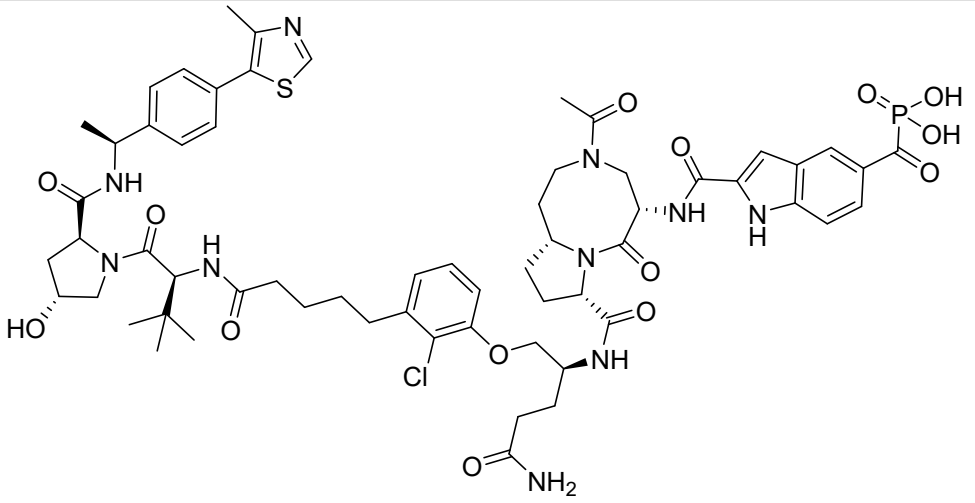
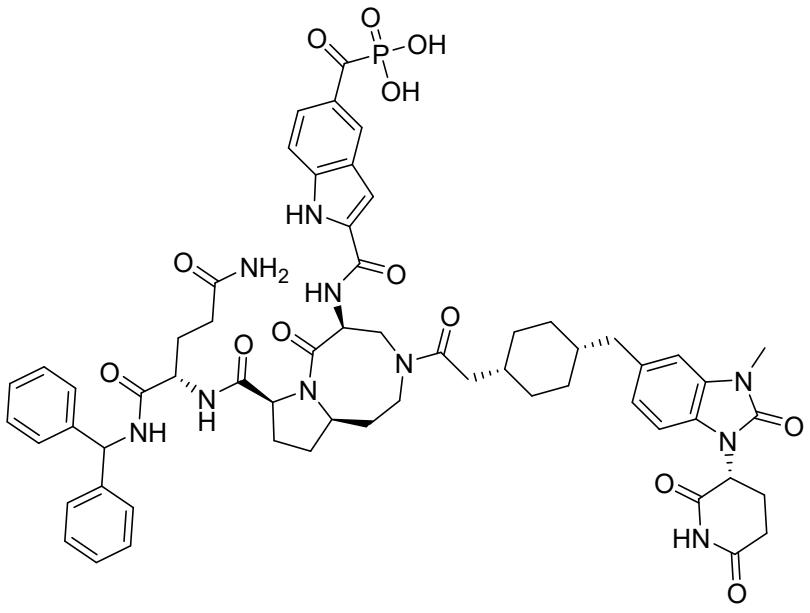
I-215	
I-216	
I-217	
I-218	

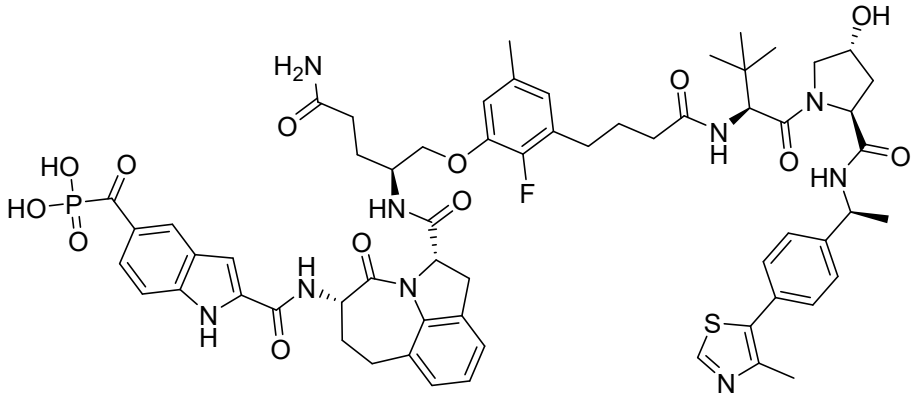
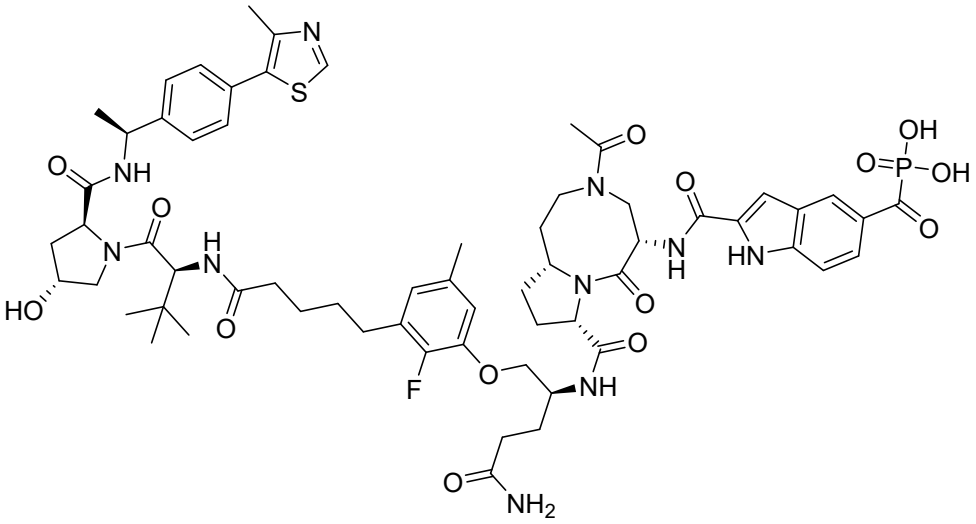
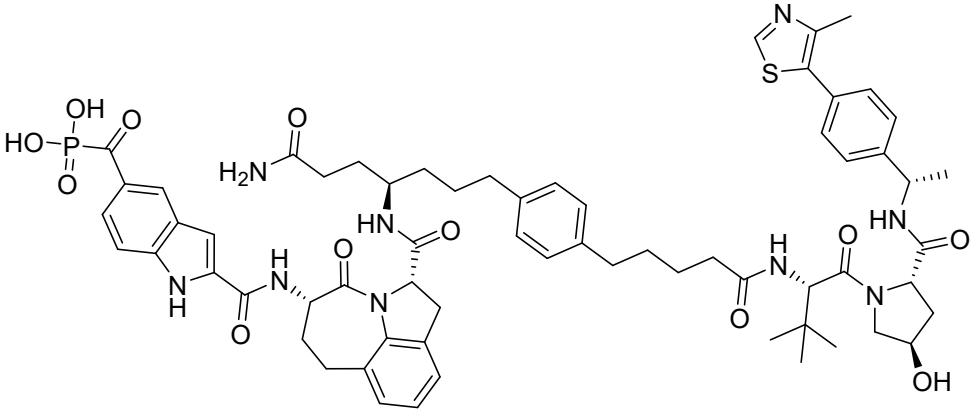
I-219	
I-220	
I-221	

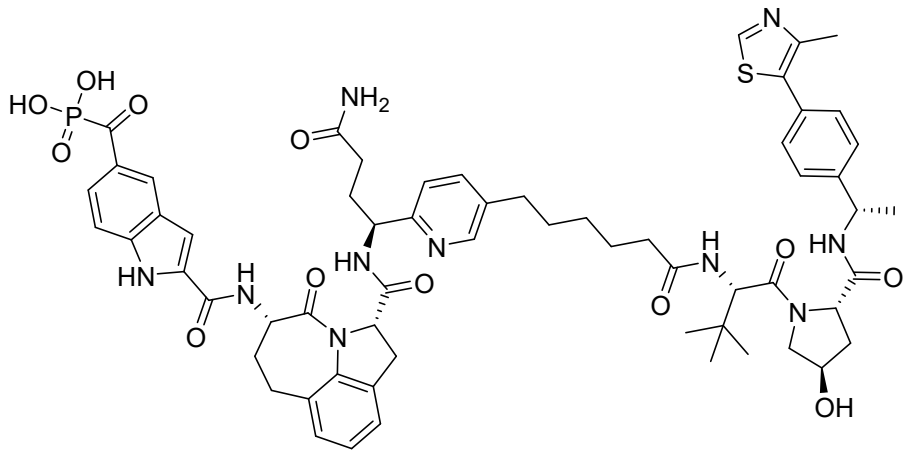
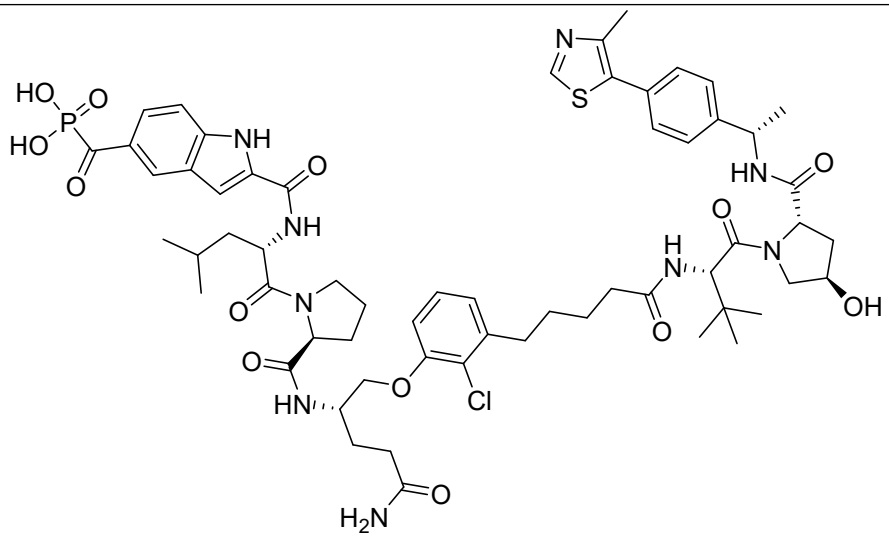
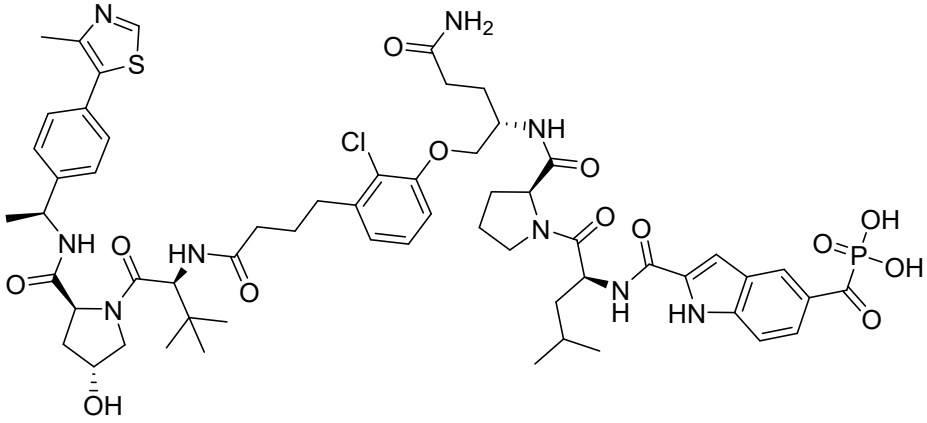
I-222	
I-223	
I-224	
I-225	

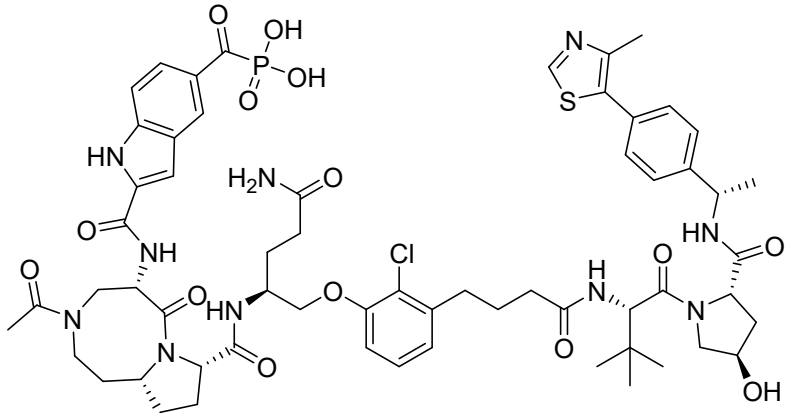
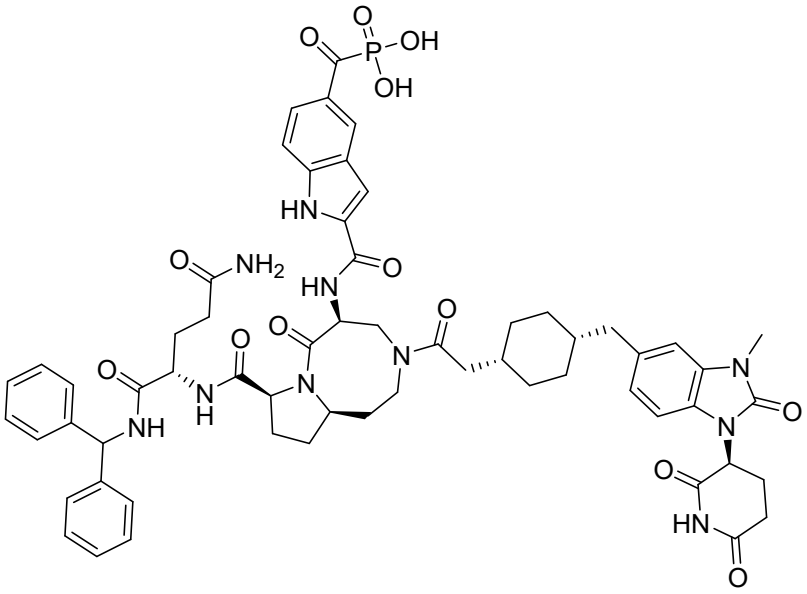
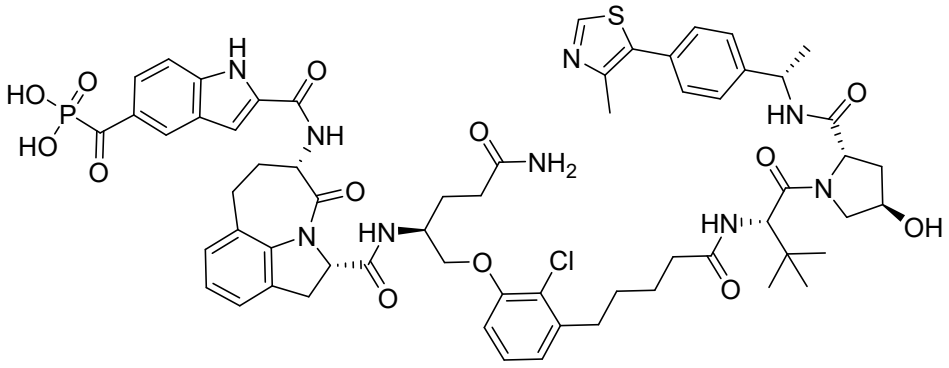
I-226	
I-227	
I-228	

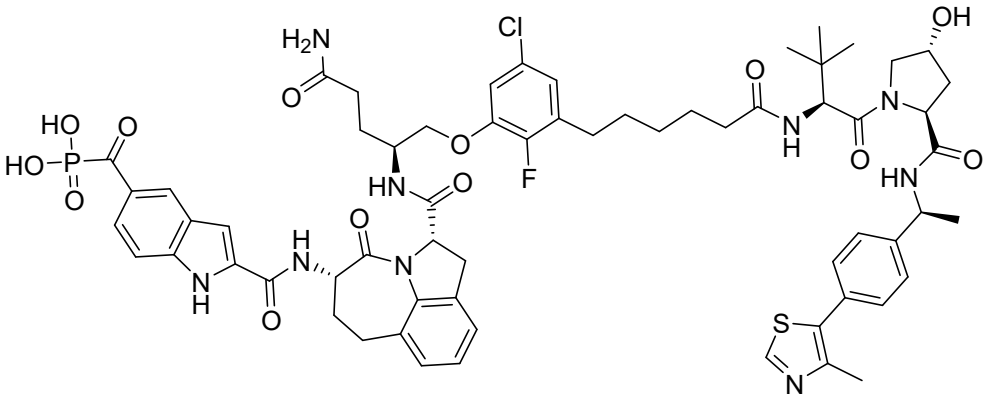
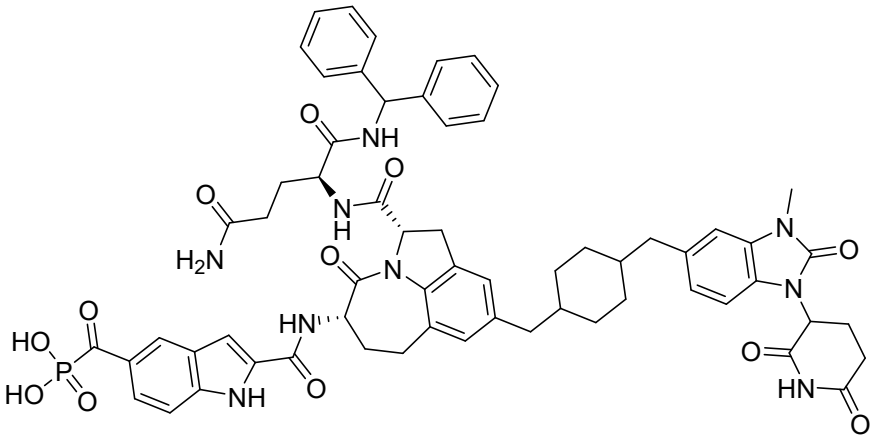
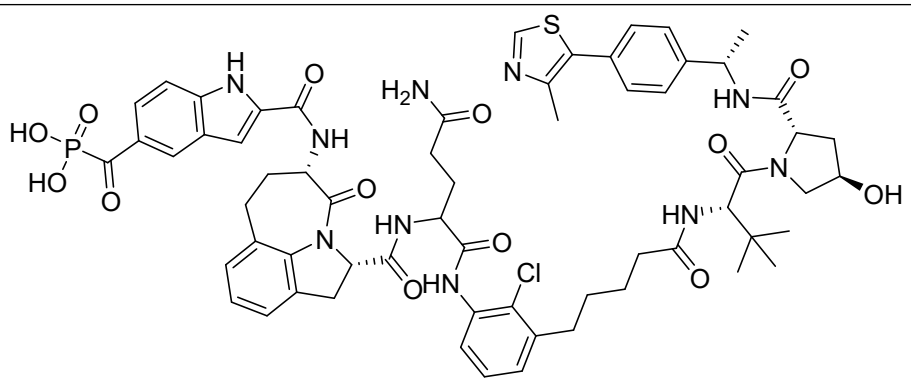
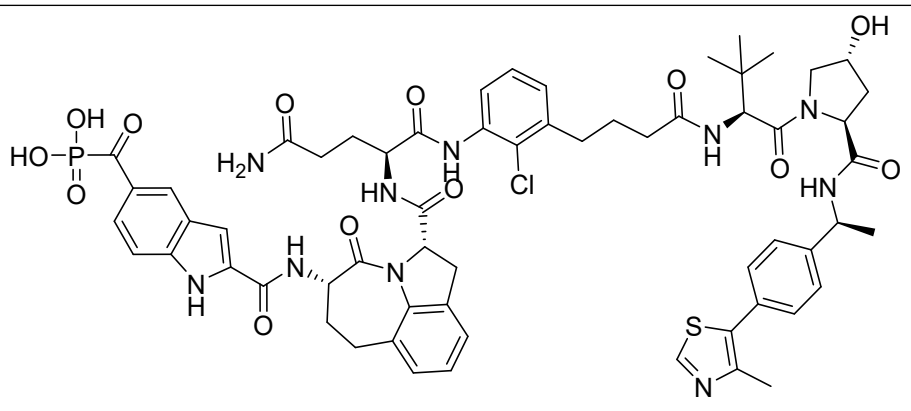
I-229	
I-230	
I-231	

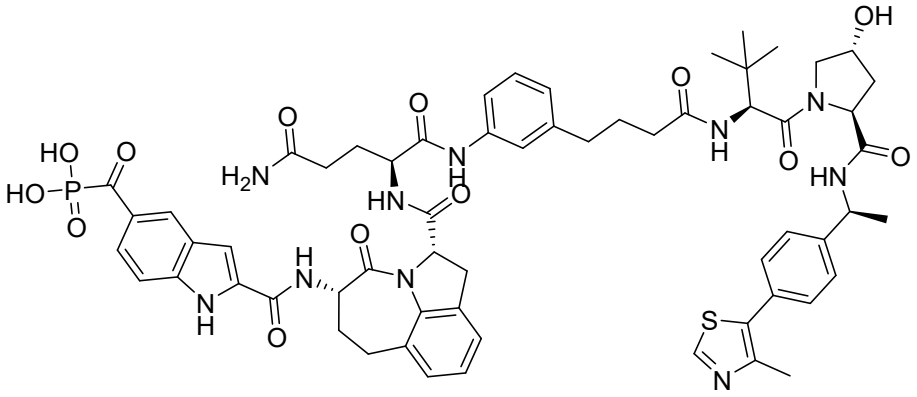
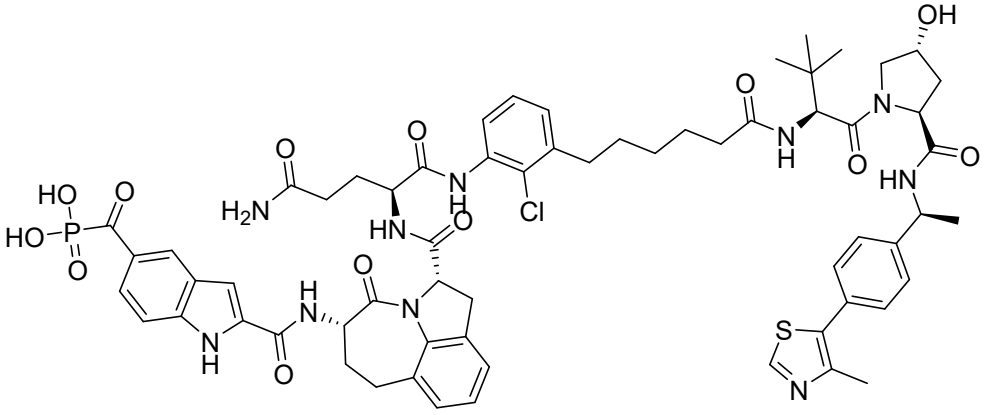
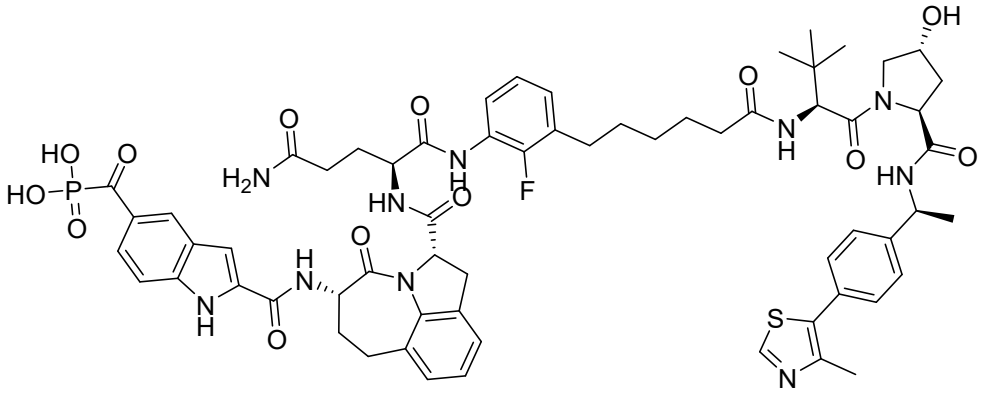
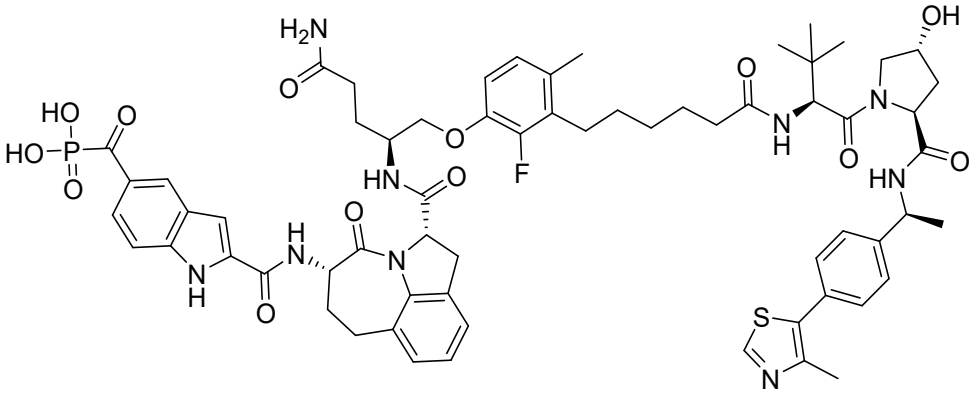
I-232	
I-233	
I-234	

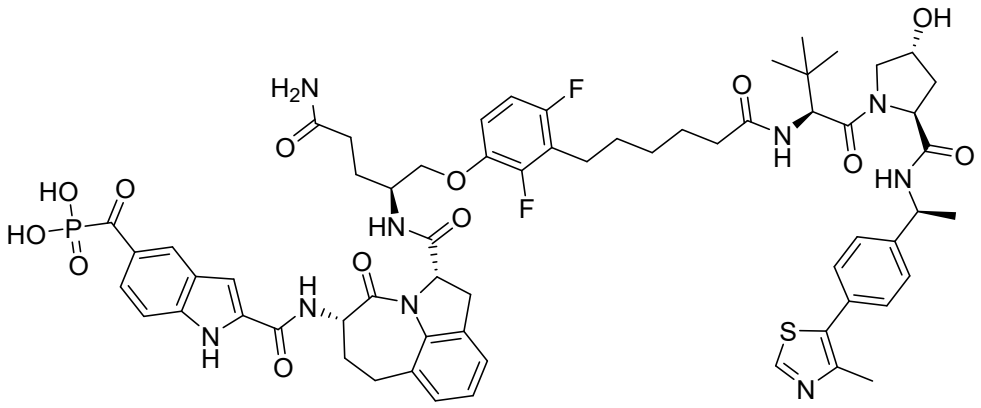
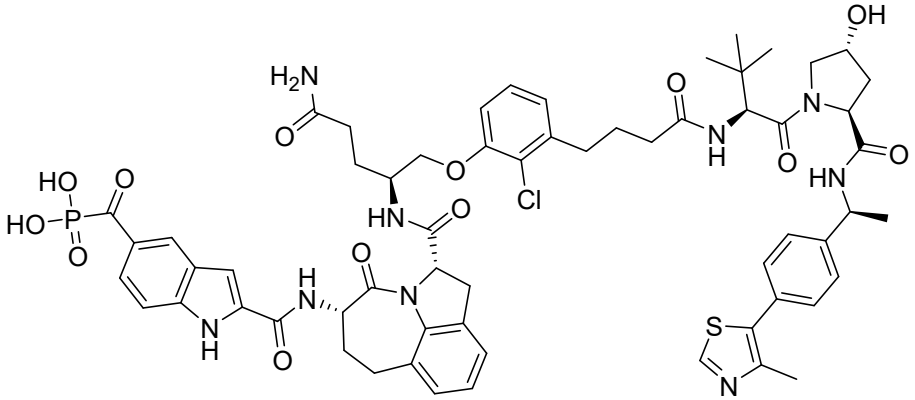
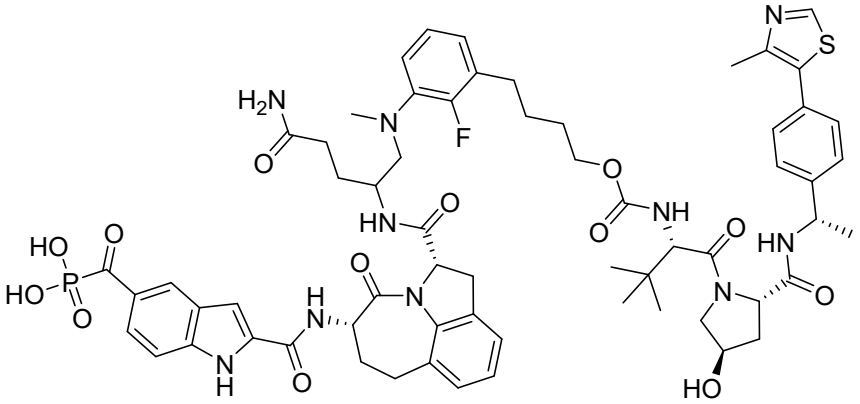
I-235	
I-236	
I-237	

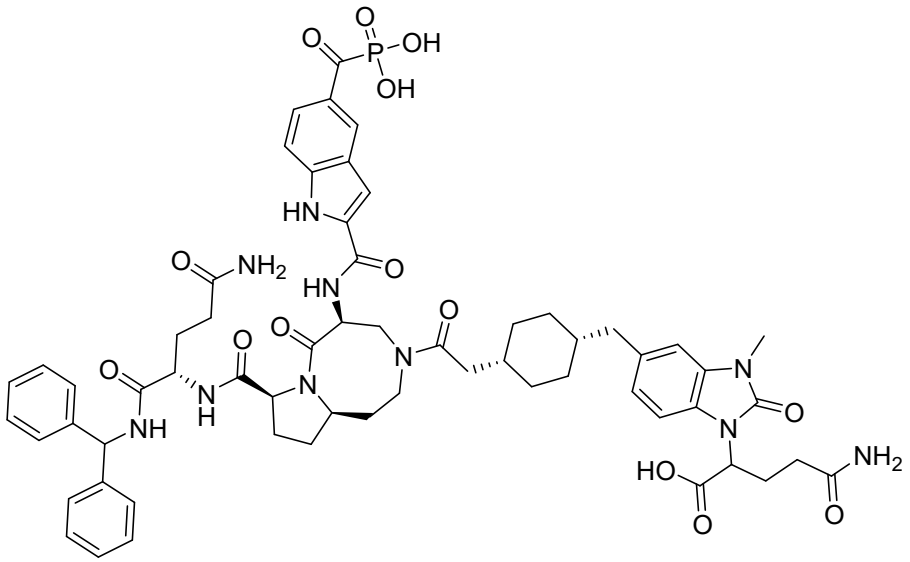
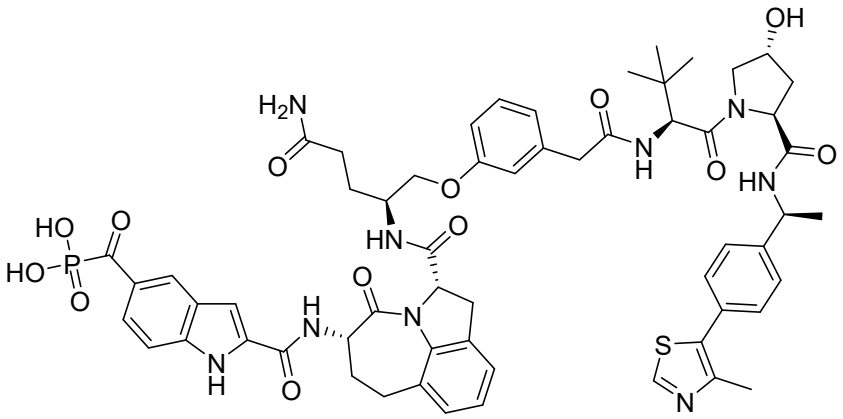
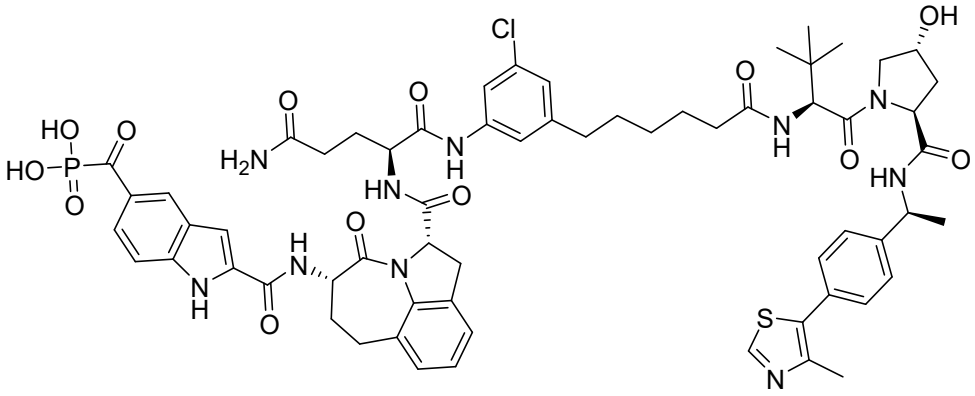
I-238	
I-239	
I-240	

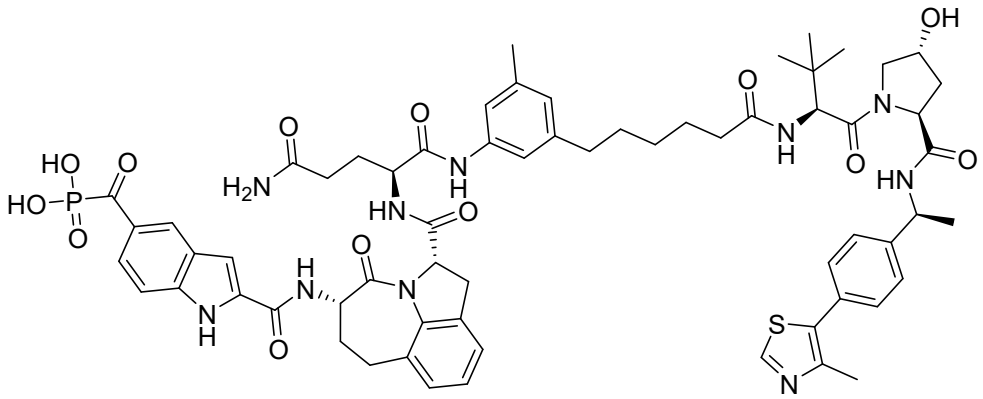
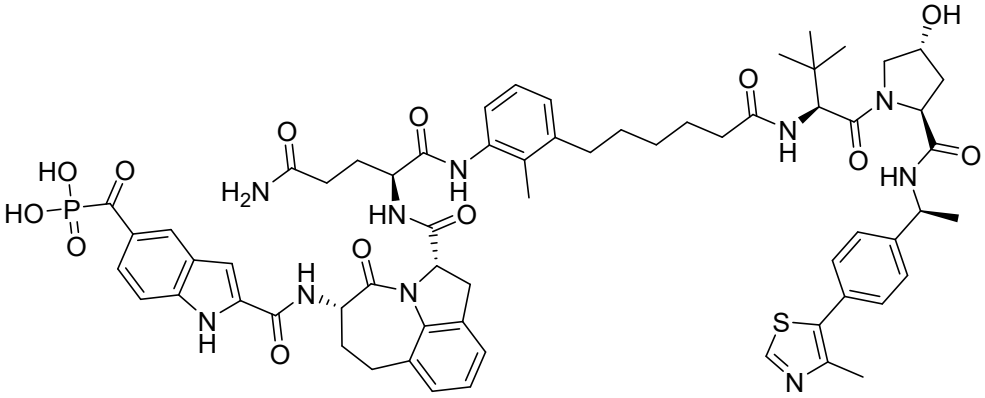
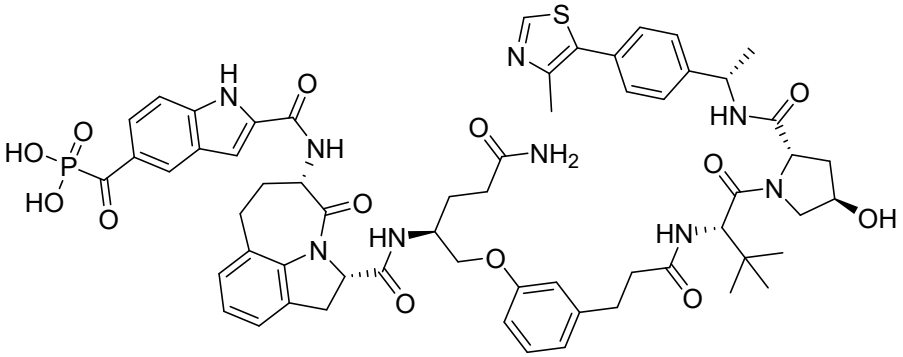
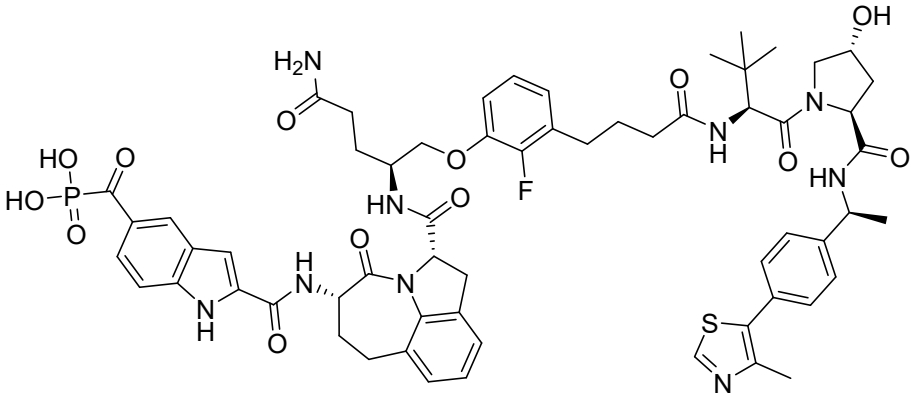
I-241	
I-242	
I-243	

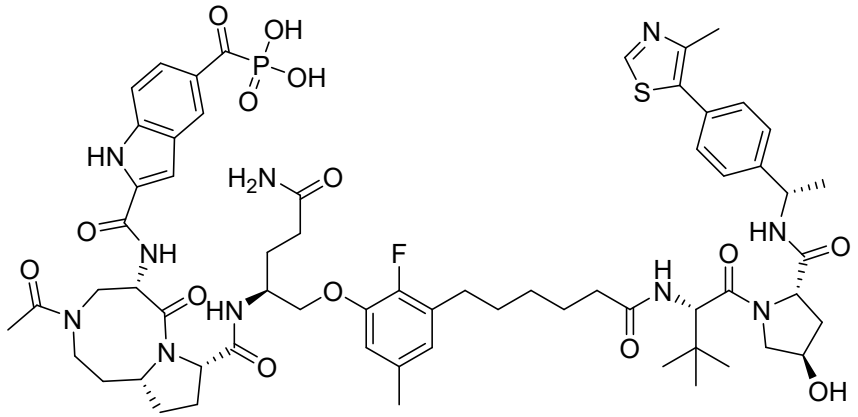
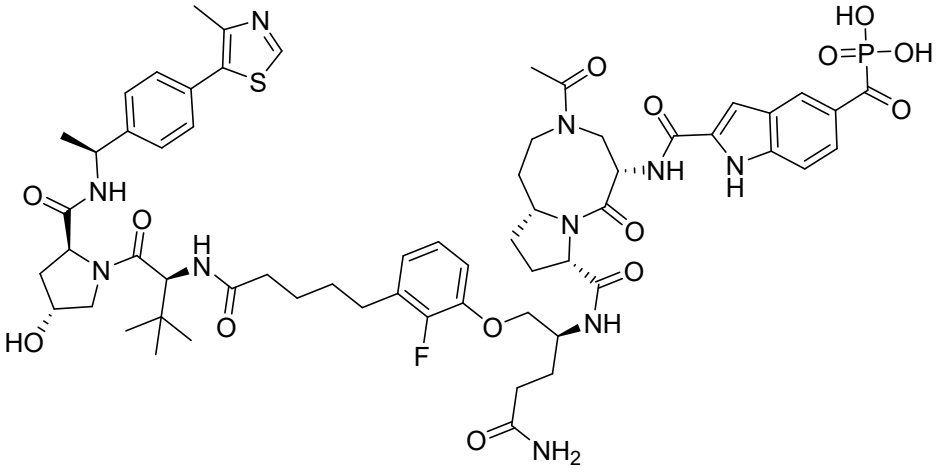
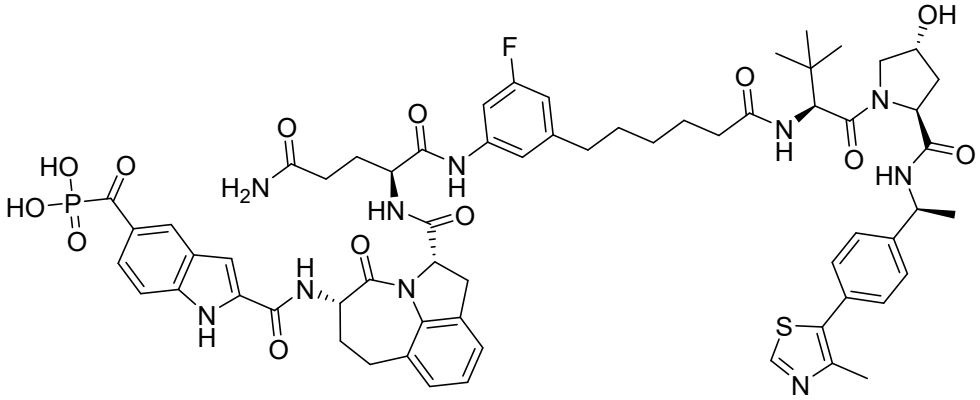
I-244	
I-245	
I-246	
I-247	

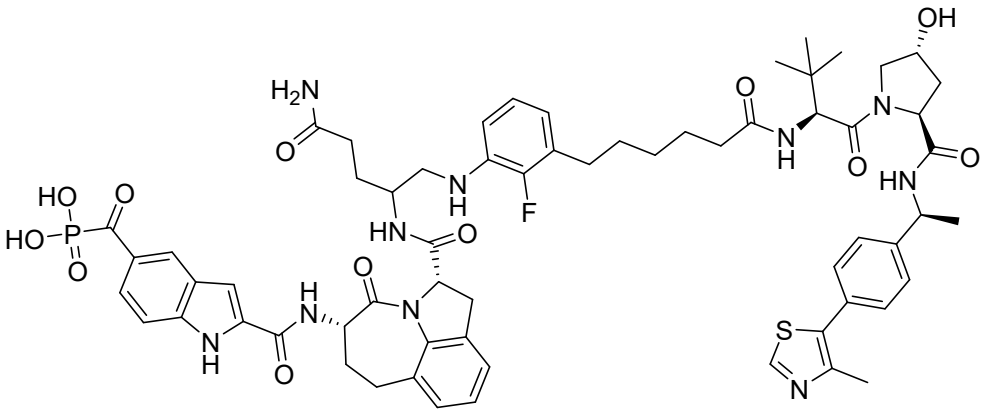
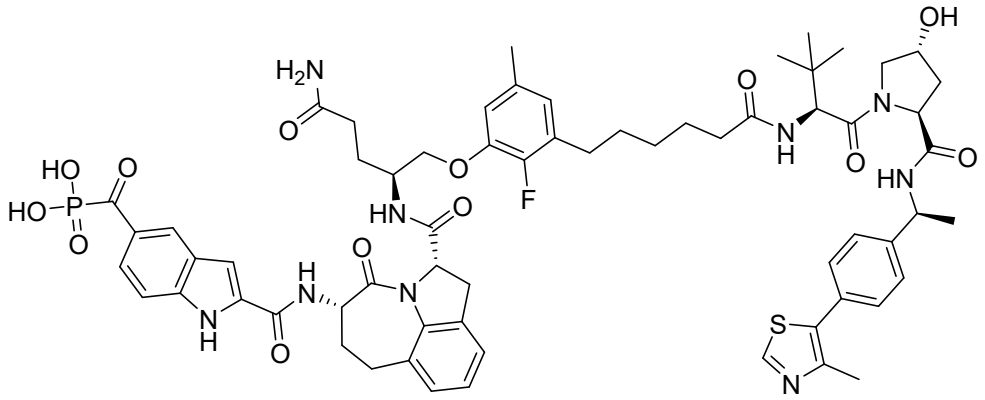
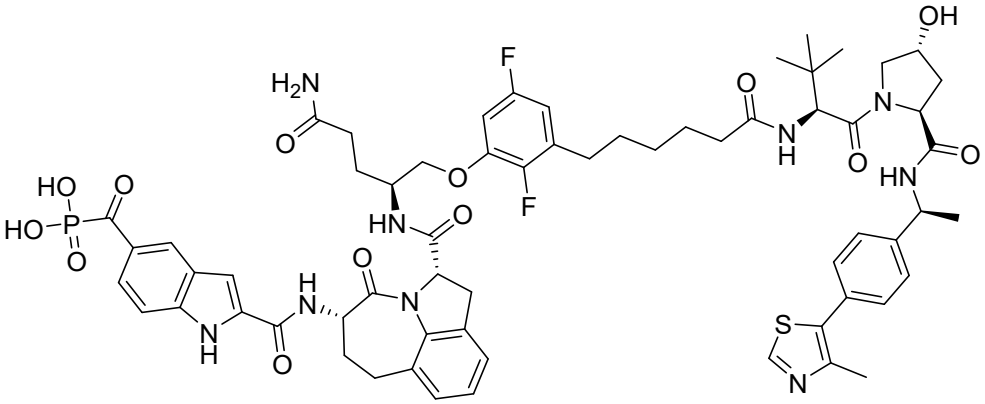
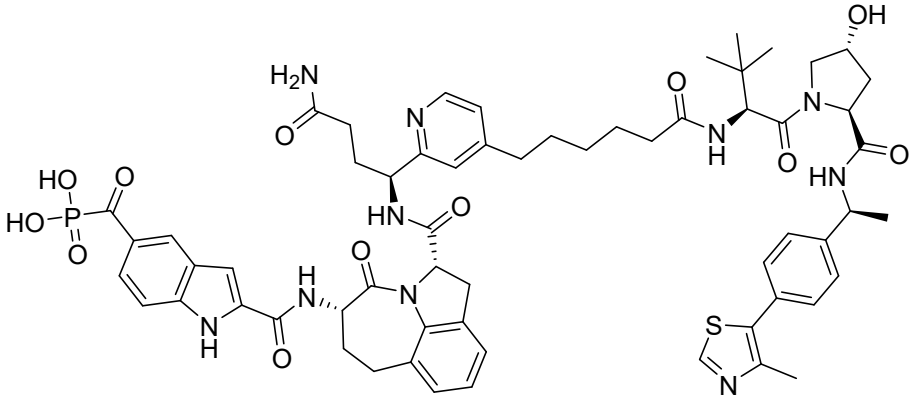
I-248	
I-249	
I-250	
I-251	

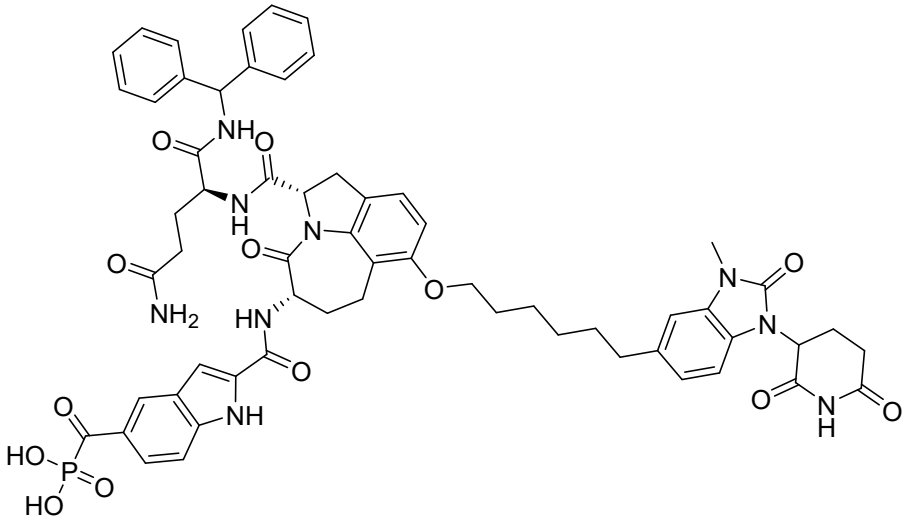
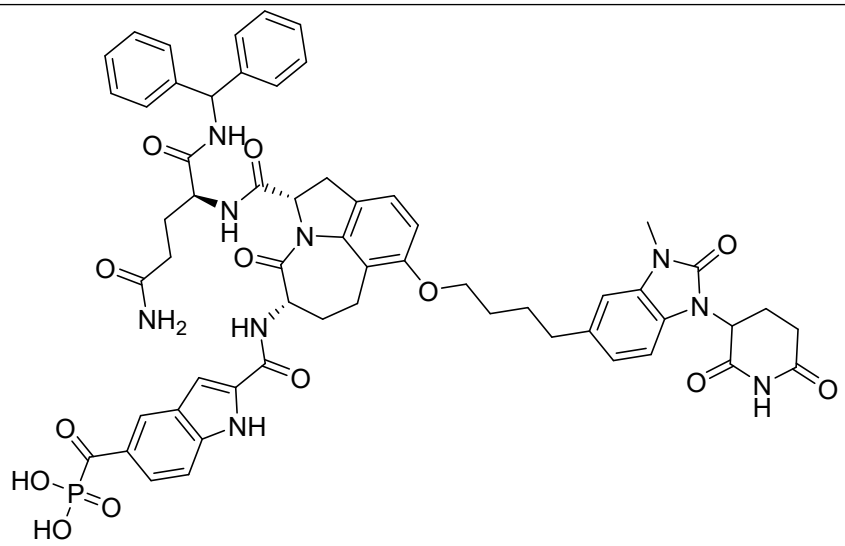
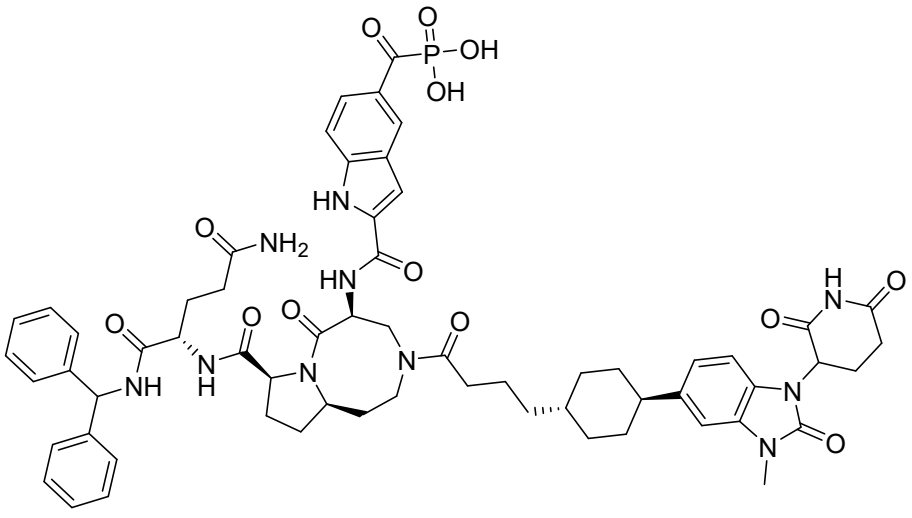
I-252	
I-253	
I-254	

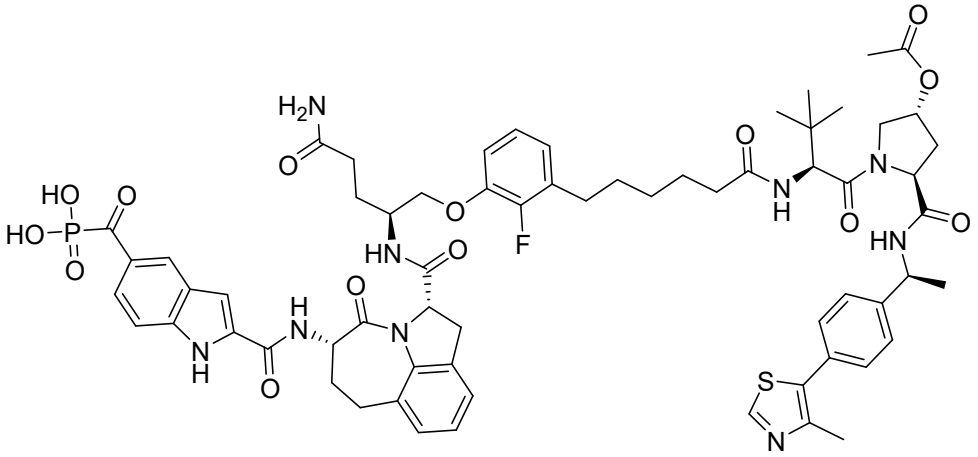
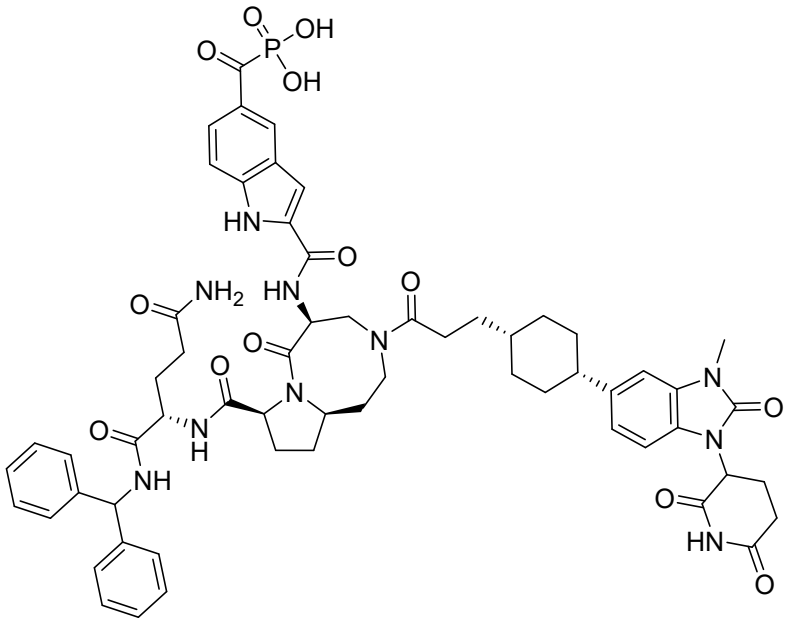
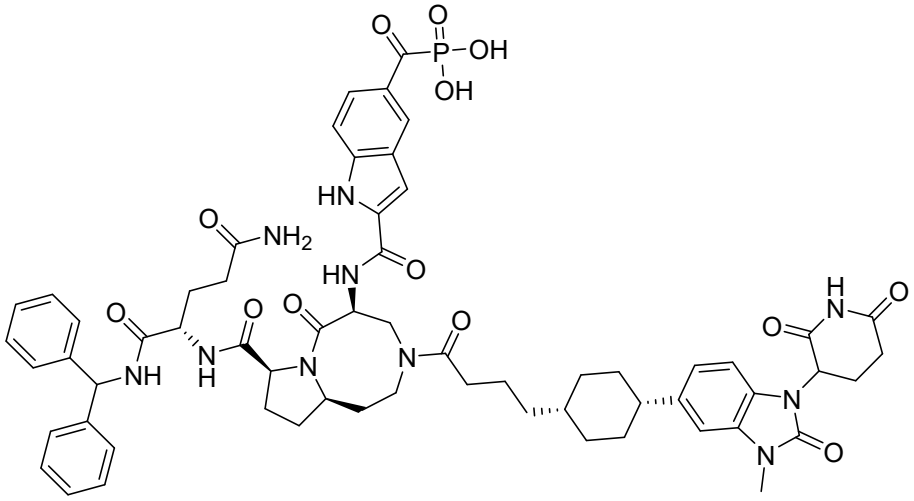
I-255	
I-256	
I-257	

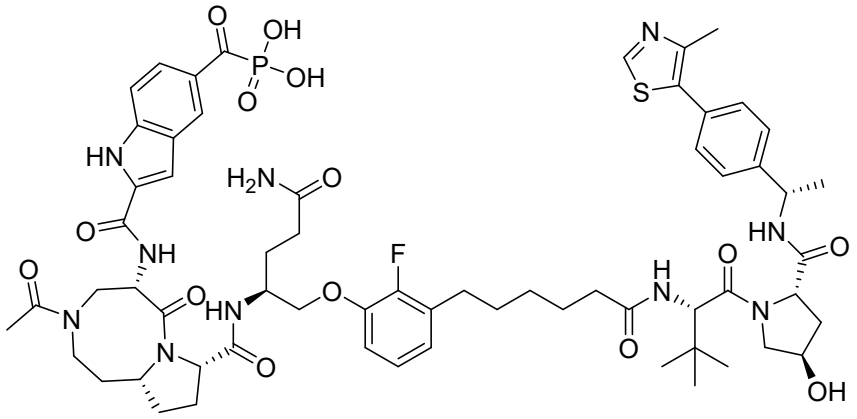
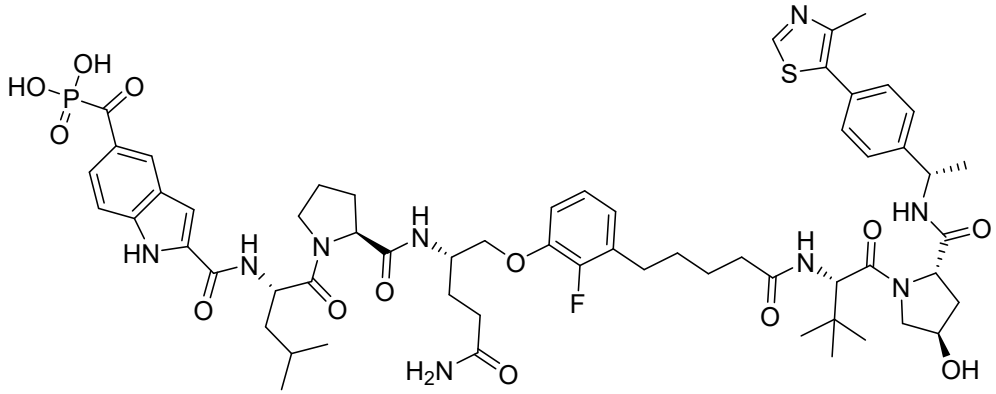
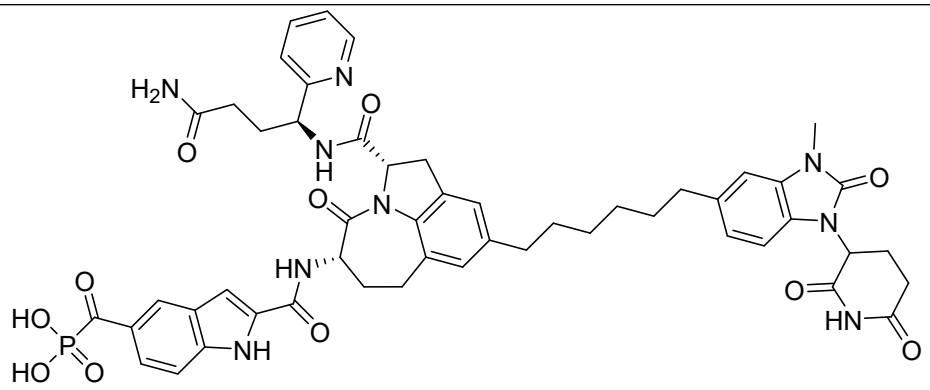
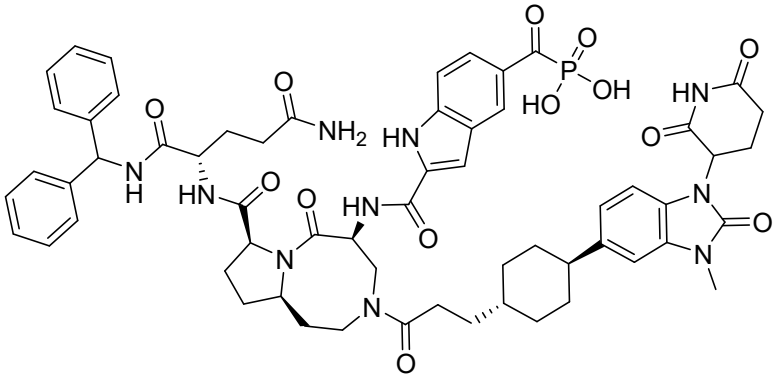
I-258	
I-259	
I-260	
I-261	

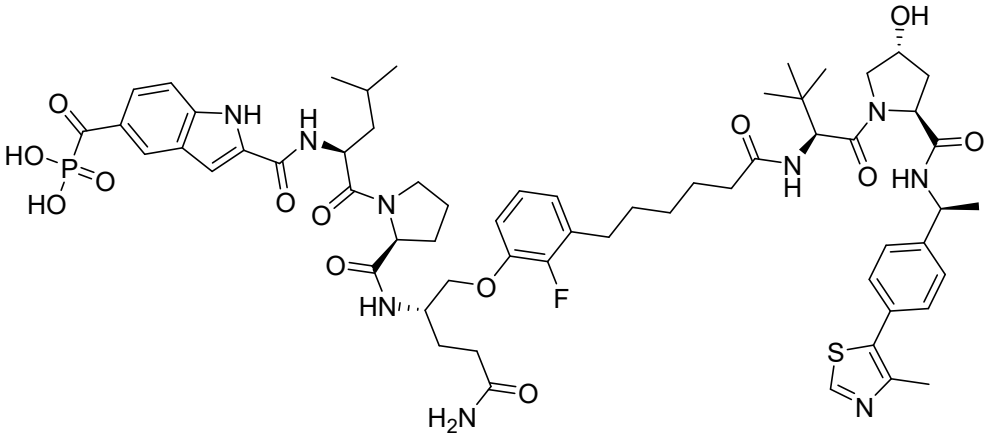
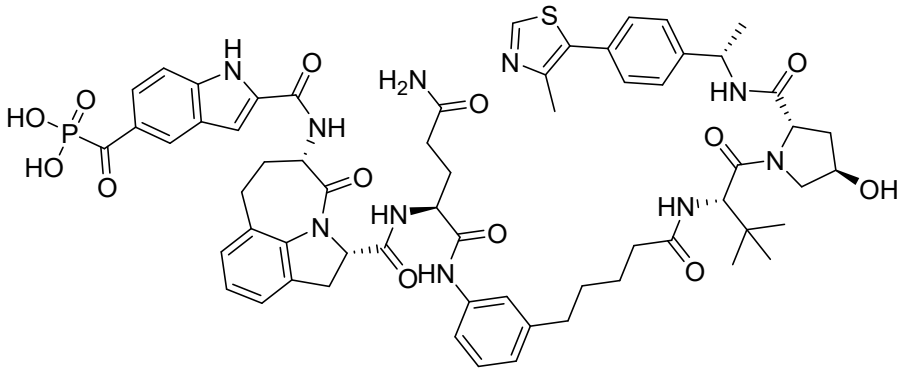
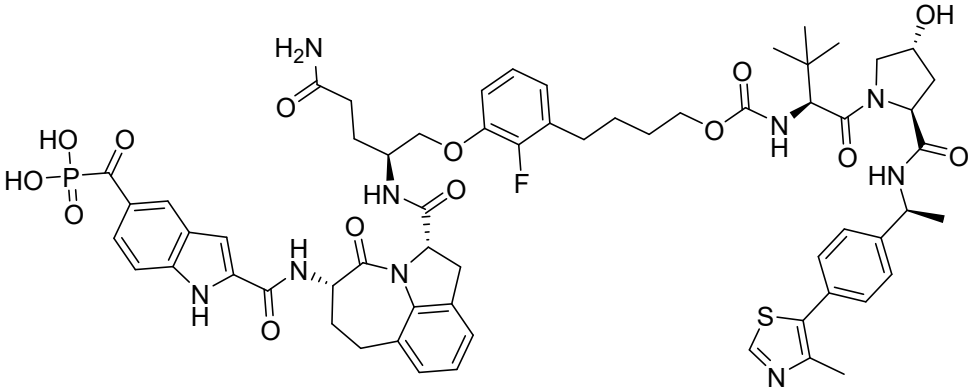
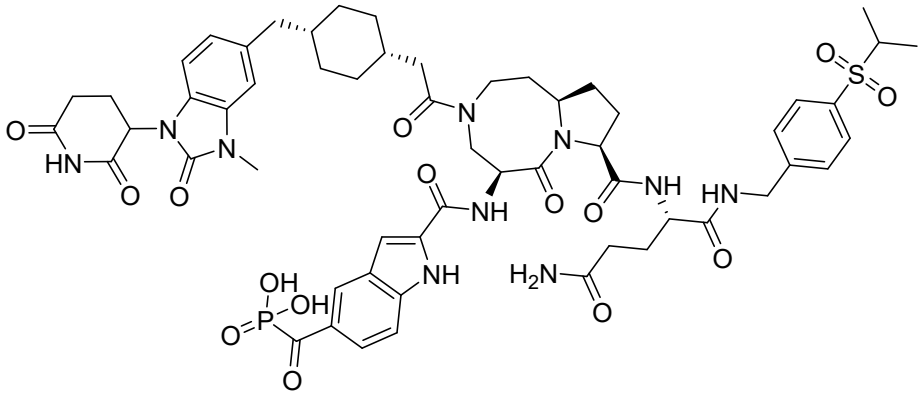
I-262	
I-263	
I-264	

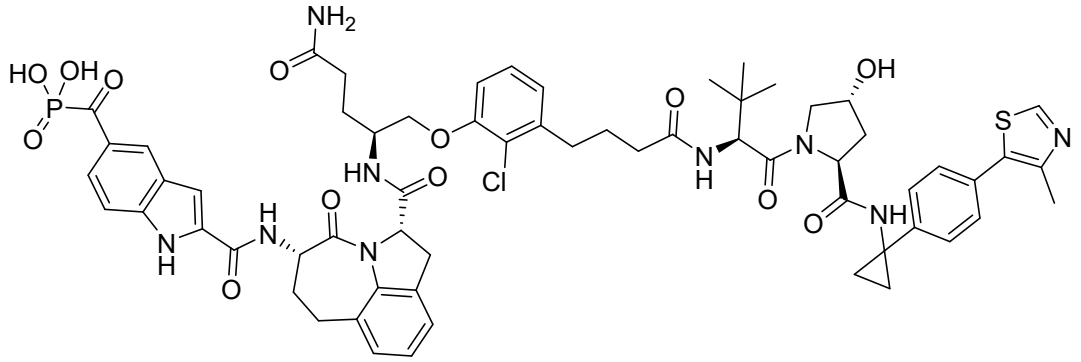
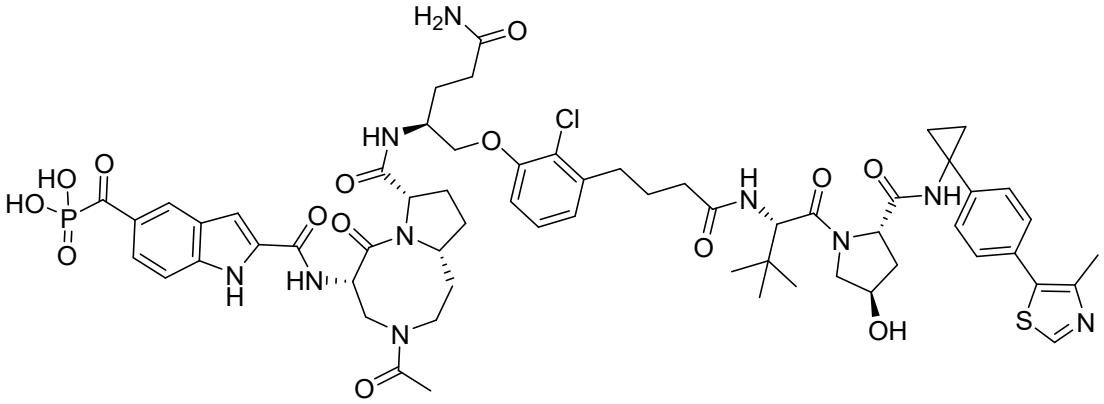
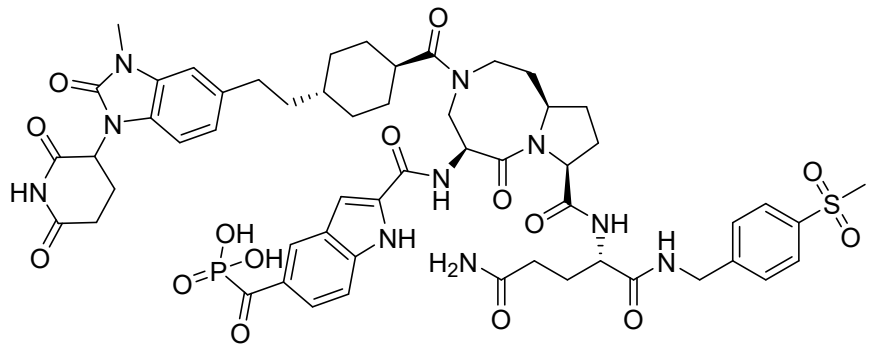
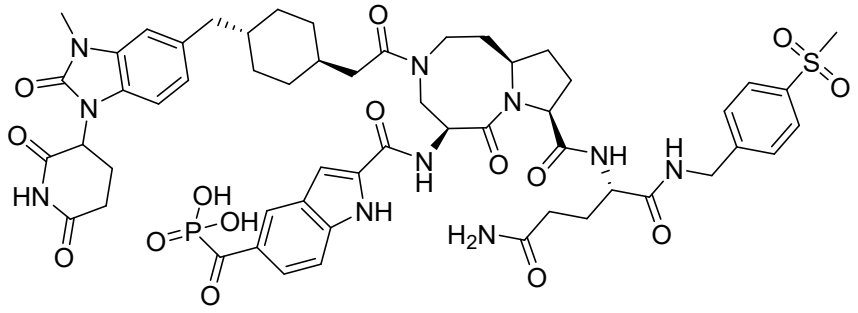
I-265	
I-266	
I-267	
I-268	

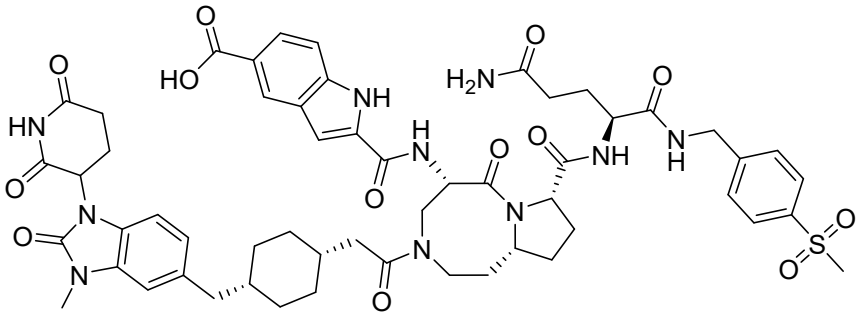
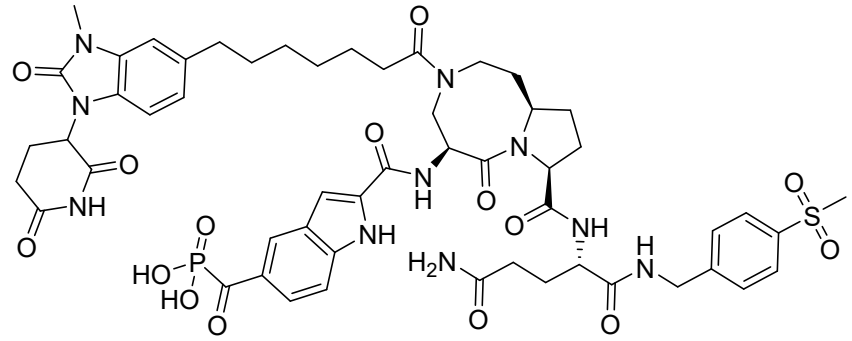
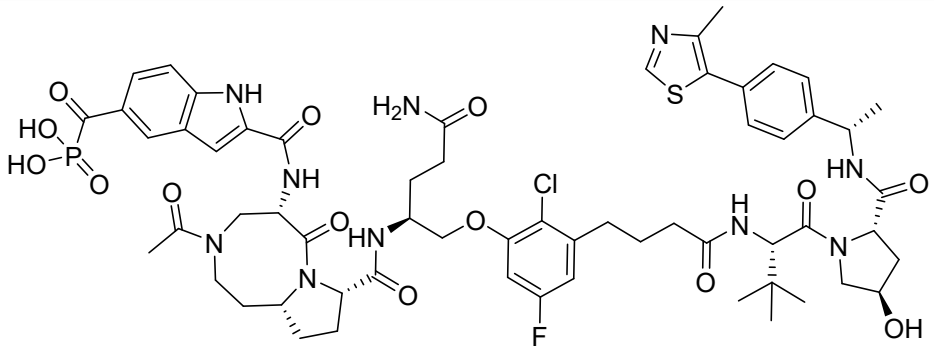
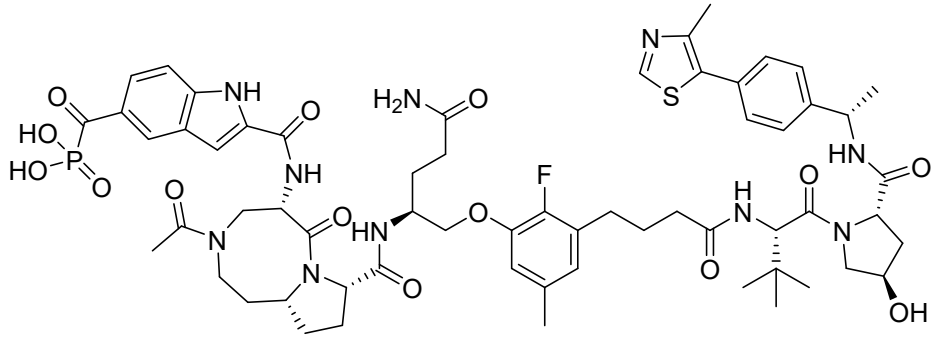
I-269	
I-270	
I-271	

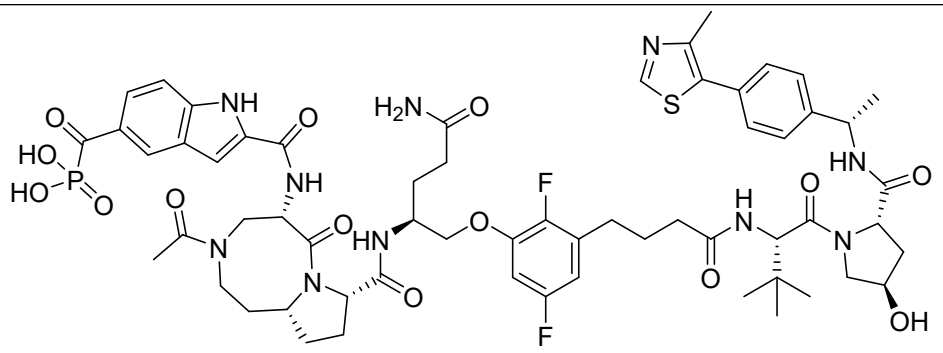
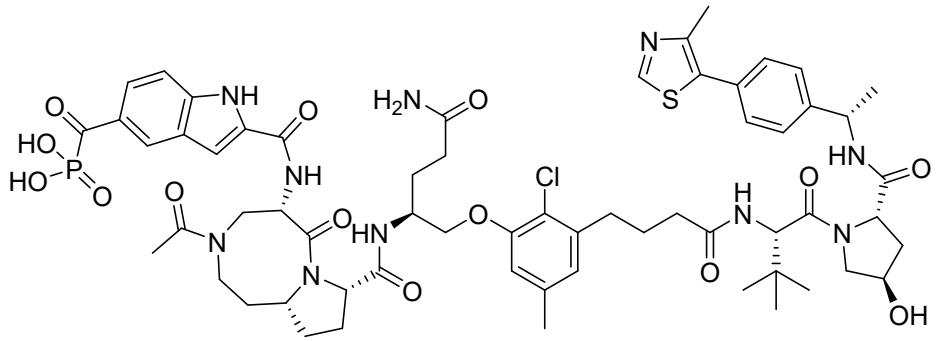
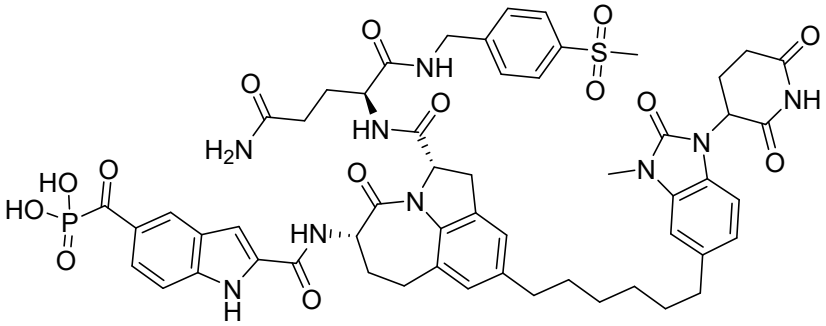
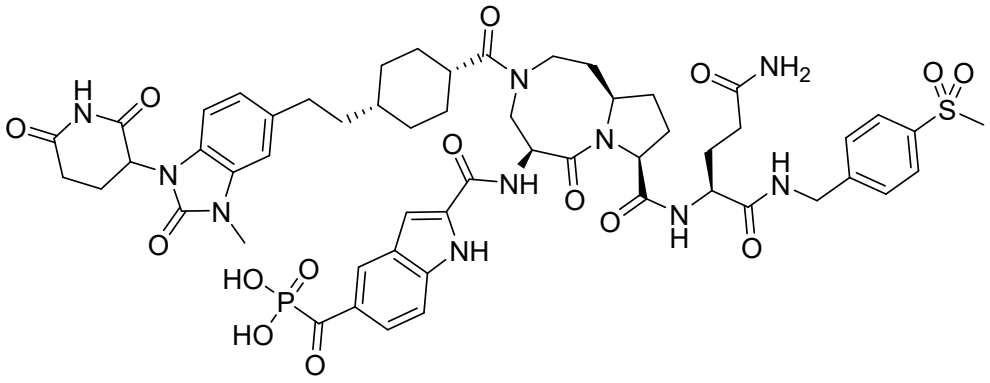
I-272	
I-273	
I-274	

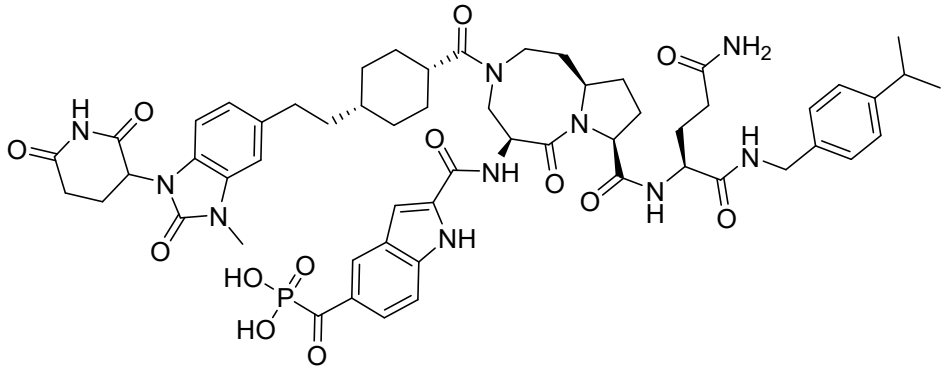
I-275	
I-276	
I-277	
I-278	

I-279	
I-280	
I-281	
I-282	

I-283	
I-284	
I-285	
I-286	

I-287	
I-288	
I-289	
I-290	

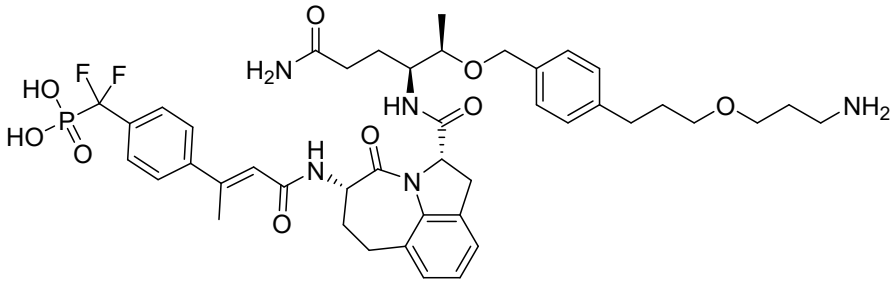
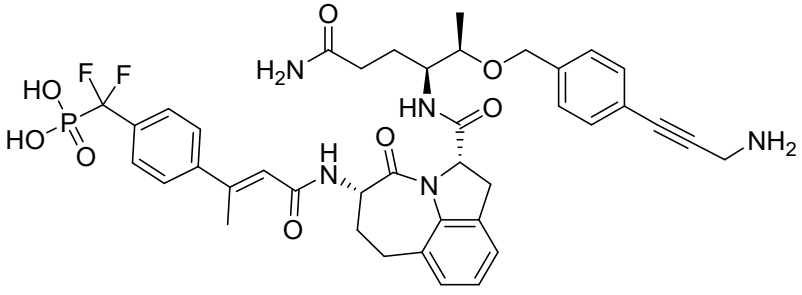
I-291	
I-292	
I-293	
I-294	

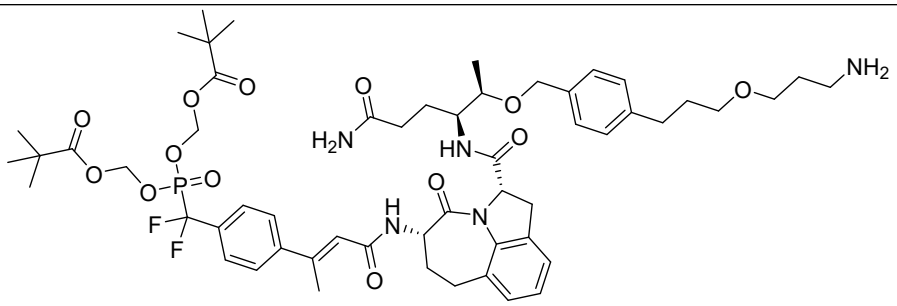
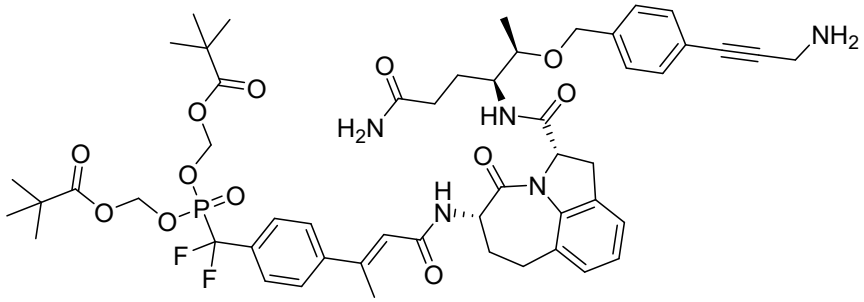
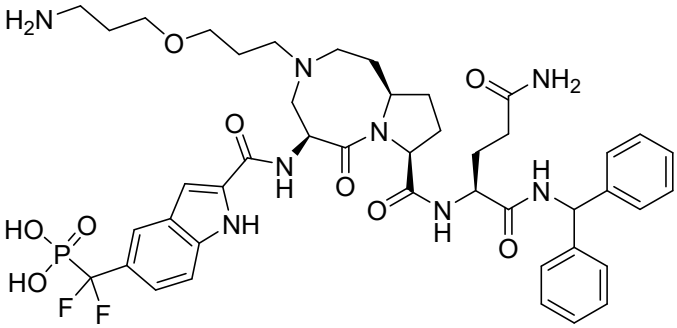
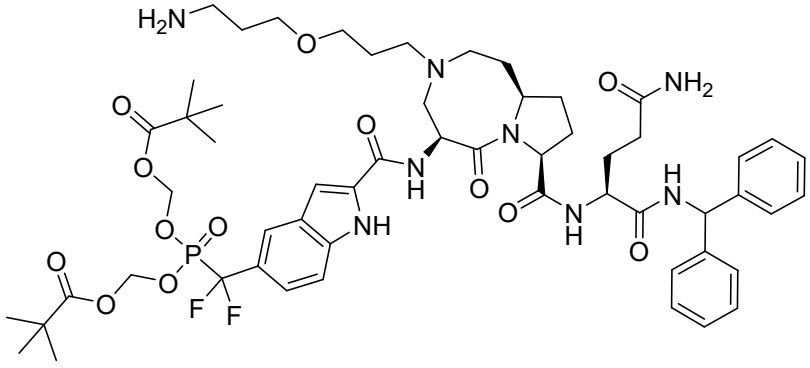
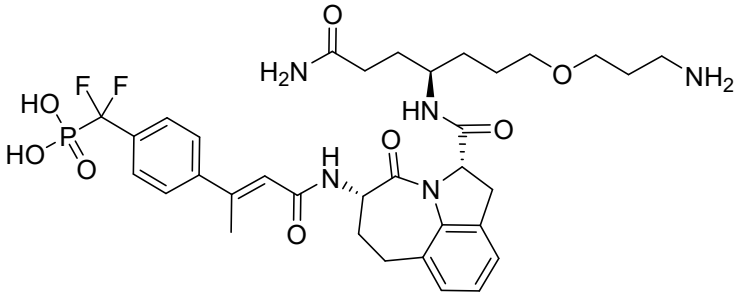
I-295	

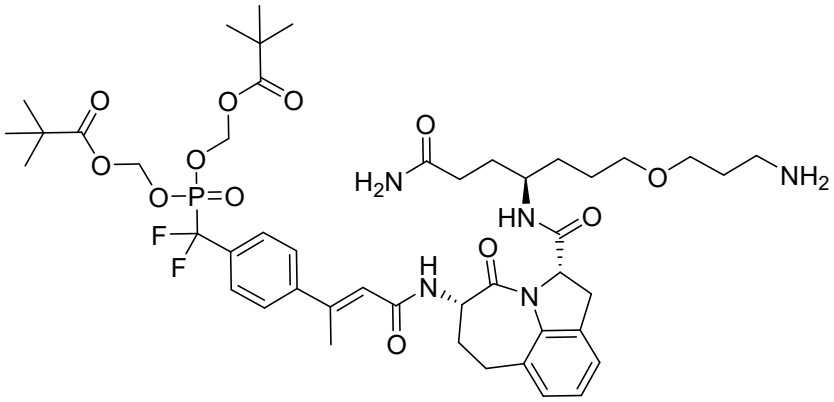
[000681] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto establecido en **Tabla 1**, anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto establecido en **Tabla 1** como una sal de diamonio.

[000682] Los compuestos de ejemplo adicionales de la invención se establecen en **Tabla 1A**, a continuación.

Tabla 1A. Compuestos de Ejemplo

I-#	Estructura
I-72	
I-73	

I-74	
I-75	
I-76	
I-77	
I-78	

I-79	

[000683] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto establecido en **Tabla 1A**, anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Métodos Generales para Proporcionar los Presentes Compuestos

[000684] Los compuestos de esta invención se pueden preparar o aislar en general mediante métodos sintéticos y/o semisintéticos conocidos por aquellos expertos en la técnica para compuestos análogos y mediante métodos descritos en detalle en los Ejemplos del presente documento.

[000685] En los Esquemas siguientes, donde se representa un grupo protector, grupo saliente o condición de transformación particular, un experto en la técnica apreciará que otros grupos protectores, grupos salientes y condiciones de transformación también son adecuados y se contemplan. Dichos grupos y transformaciones se describen en detalle en *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, M. B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001, *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999, y *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, la totalidad de cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento mediante referencia.

[000686] Como se utiliza en el presente documento, la frase "grupo protector de oxígeno" incluye, por ejemplo, grupos protectores de carbonilo, grupos protectores de hidroxilo, etc. Los grupos protectores de hidroxilo son bien conocidos en la técnica e incluyen aquellos descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como

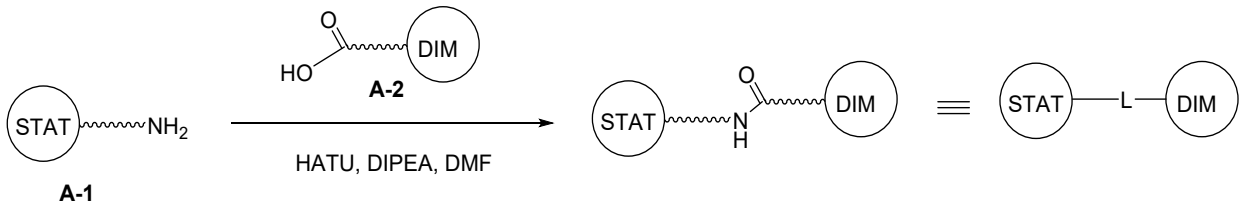
referencia. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, ésteres, éteres de alilo, éteres, éteres de sililo, éteres de alquilo, éteres de arilalquilo y éteres de alcoxialquilo. Ejemplos de dichos ésteres incluyen formatos, acetatos, carbonatos, y sulfonatos. Ejemplos específicos incluyen formato, formato de benzoilo, cloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato, 4,4-(etilenoditio)pentanoato, pivaloato (trimetilacetil), crotonato, 4-metoxi-crotonato, benzoato, p-benilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato, carbonatos tales como metilo, 9-fluorenilmetilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(fenilsulfonil)etilo, vinilo, allilo, y p-nitrobencilo. Ejemplos de dichos éteres de sililo incluyen trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, triisopropilsililo, y otros éteres de trialquilsililo. Éteres de alquilo incluyen metilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, tritilo, t-butilo, allilo, y éteres de aliloxicarbonilo o derivados. Éteres de alcoxiialquil incluyen acetales tales como metoximetilo, metiltiometilo, (2-metoxietoxi)metilo, benciloximetilo, beta-(trimetilsilil)etoximetilo, y éteres de tetrahidropiranilo. Ejemplos de éteres de arilalquilo incluyen bencilo, p-metoxibencilo (MPM), 3,4-dimetoxibencilo, O-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, p-cianobencilo, y 2- y 4-picolilo.

[000687] Los grupos protectores de amino son bien conocidos en la técnica e incluyen aquellos descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen, pero no se limitan a, aralquilaminas, carbamatos, imidas cíclicas, alil aminas, amidas, y similares. Ejemplos de dichos grupos incluyen t-butiloxicarbonilo (BOC), etiloxicarbonilo, metiloxicarbonilo, tricloroetiloxicarbonilo, aliloxicarbonilo (Alloc), benciloxocarbonilo (CBZ), allilo, ftalimida, bencilo (Bn), fluorenilmetilcarbonilo (Fmoc), formilo, acetilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, fenilacetilo, trifluoroacetilo, benzoilo, y similares.

[000688] En los esquemas siguientes, donde se forma un degradador final que tiene una fracción de DIM de amina libre, no se muestra, pero es generalmente apreciada y bien conocida por aquellos expertos en la técnica que la reactividad de dicha amina libre puede ser enmascarada al emplear un grupo protector de amino adecuado que se puede eliminar posteriormente in situ o durante una etapa sintética separada para formar el producto degradador final.

[000689] En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención se preparan en general de acuerdo con el Esquema 1establecido a continuación:

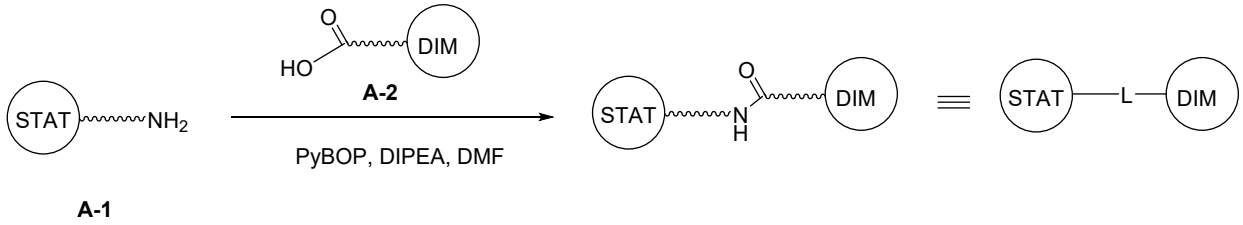
Esquema 1: Síntesis de los Compuestos de la Invención



[000690] Como se representa en el Esquema 1, anterior, la amina **A-1** se acopla al ácido **A-2** utilizando el agente de acoplamiento HATU en la presencia de la base DIPEA en DMF para formar un compuesto de la invención con un ligador que comprende un enlace amida. El enlace ondulado, ~~~, representa la porción del ligador entre STAT y el grupo terminal de **A-1** o la porción del ligador entre DIM y el grupo carboxilo terminal de **A-2**, respectivamente. Adicionalmente, un enlace amida se puede formar utilizando reactivos de acoplamiento conocidos en la técnica tales como, pero no limitados a DCC, DIC, EDC, HBTU, HCTU, PyAOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBT, T3P, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU, o TDBTU.

[000691] En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención se preparan en general de acuerdo con el Esquema 2 establecido a continuación:

Esquema 2: Síntesis de los Compuestos de la Invención

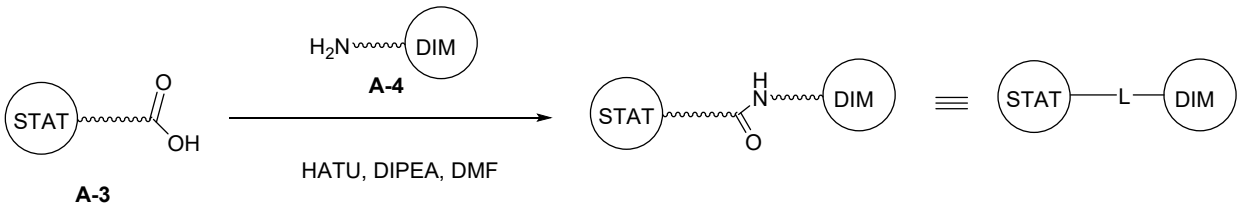


[000692] Como se representa en el Esquema 2, anterior, la amina **A-1** se acopla al ácido **A-2** utilizando el agente de acoplamiento PyBOP en la presencia de la base DIPEA en DMF para formar un compuesto de la invención con un ligador que comprende un enlace amida. El enlace ondulado, ~~~, representa la porción del ligador entre STAT y el grupo terminal de **A-1** o la porción del ligador entre DIM y el grupo carboxilo terminal de **A-2**, respectivamente. Adicionalmente, un enlace amida se puede formar utilizando reactivos de acoplamiento conocidos en la técnica tales como, pero no limitados a DCC, DIC, EDC, HBTU, HCTU, PyAOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBT, T3P, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU, o

TDBTU.

[000693] En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención se preparan en general de acuerdo con el Esquema 3 establecido a continuación:

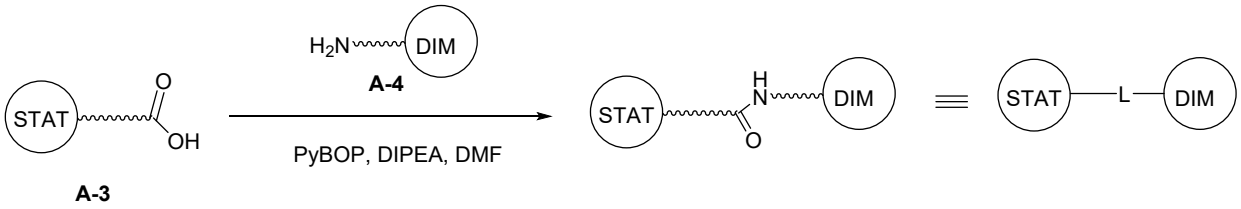
Esquema 3: Síntesis de los Compuestos de la Invención



[000694] Como se representa en el Esquema 3, anterior, el ácido **A-3** se acopla a amina **A-4** utilizando el agente de acoplamiento HATU en la presencia de la base DIPEA en DMF para formar un compuesto de la invención con un ligador que comprende un enlace amida. El enlace ondulado, 〰, representa la porción del ligador entre STAT y el grupo carboxilo terminal de **A-3** o la porción del ligador entre DIM y el grupo terminal de **A-4**, respectivamente. Adicionalmente, un enlace amida se puede formar utilizando reactivos de acoplamiento conocidos en la técnica tales como, pero no limitados a DCC, DIC, EDC, HBTU, HCTU, PyAOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBT, T3P, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU, o TDBTU.

[000695] En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención se preparan en general de acuerdo con el Esquema 4 establecido a continuación:

Esquema 4: Síntesis de los Compuestos de la Invención

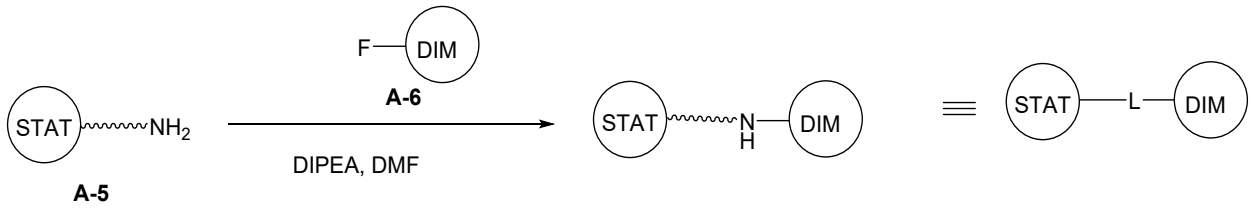


[000696] Como se representa en el Esquema 4, anterior, el ácido **A-3** se acopla a amina **A-4** utilizando el agente de acoplamiento PyBOP en la presencia de la base DIPEA en DMF para formar un compuesto de la invención con un ligador que comprende un enlace amida. El enlace ondulado, 〰, representa la porción del ligador entre STAT y el grupo carboxilo terminal de **A-3** o la porción del ligador entre DIM y el grupo terminal de **A-4**, respectivamente. Adicionalmente, un enlace amida se puede formar utilizando reactivos de acoplamiento conocidos en la técnica tales como, pero no limitados a DCC, DIC, EDC, HBTU, HCTU,

PyAOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBT, T3P, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU, o TDBTU.

[000697] En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención se preparan en general de acuerdo con el Esquema 5 establecido a continuación:

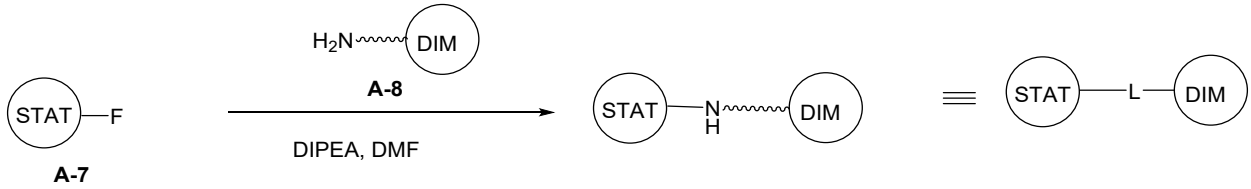
Esquema 5: Síntesis de los Compuestos de la Invención



[000698] Como se representa en el Esquema 5, anterior, un desplazamiento de S_NAr de fluoruro **A-6** en amina **A-5** se efectúa en la presencia de la base DIPEA en DMF para formar un compuesto de la invención con un ligador que comprende una amina secundaria. El enlace ondulado, 〰, representa la porción del ligador entre STAT y el grupo terminal de **A-5**.

[000699] En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención se preparan en general de acuerdo con el Esquema 6 establecido a continuación:

Esquema 6: Síntesis de los Compuestos de la Invención



[000700] Como se representa en el Esquema 6, anterior, un desplazamiento de S_NAr de fluoruro **A-7** mediante amina **A-8** se efectúa en la presencia de la base DIPEA en DMF para formar un compuesto de la invención con un ligador que comprende una amina secundaria. El enlace ondulado, 〰, representa la porción del ligador entre DIM y el grupo terminal de **A-8**.

[000701] En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención se preparan en general de acuerdo con el Esquema 7 establecido a continuación:

Esquema 7: Síntesis de los Compuestos de la Invención



[000702] Como se representa en el Esquema 7, anterior, la alquilación reductora del aldehído **A-9** mediante amina **A-10** se efectúa en la presencia de una fuente de hidruro suave (*por ejemplo*, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio) para formar un compuesto proporcionado con un ligador que comprende una amina secundaria. El enlace ondulado, ~~~, representa la porción del ligador entre DIM y el grupo terminal de **A-10**.

[000703] En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención se preparan en general de acuerdo con el Esquema 8 establecido a continuación:

Esquema 8: Síntesis de los Compuestos de la Invención



[000704] Como se representa en el Esquema 8, anterior, la alquilación reductora del aldehído **A-12** mediante amina **A-11** se efectúa en la presencia de una fuente de hidruro suave (*por ejemplo*, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio) para formar un compuesto proporcionado con un ligador que comprende una amina secundaria. El enlace ondulado, ~~~, representa la porción del ligador entre STAT y el grupo terminal de **A-11**.

[000705] Un experto en la técnica apreciará que los diversos grupos funcionales presentes en los compuestos de la invención tales como grupos alifáticos, alcoholes, ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, aldehídos, halógenos y nitrilos se pueden interconvertir mediante técnicas bien conocidas en el arte que incluyen, pero no se limitan a, reducción, oxidación, esterificación, hidrólisis, oxidación parcial, reducción parcial, halogenación, deshidratación, hidratación parcial e hidratación. Véase, por ejemplo, "March's Advanced Organic Chemistry", Sh Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 cuya totalidad de se incorpora en el presente documento como referencia. Dichas interconversiones pueden requerir una o más de las técnicas mencionadas anteriormente, y ciertos métodos para sintetizar compuestos de la invención se describen a continuación en la Ejemplificación.

5. Usos, Formulación y Administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

[000706] De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para degradar y/o inhibir de forma medible una proteína de STAT, o un mutante de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, la cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para degradar y/o inhibir de forma medible una proteína de STAT, o un mutante de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, se formula una composición de esta invención para administración a un paciente que necesita dicha composición. En algunas realizaciones, se formula una composición de esta invención para administración oral a un paciente.

[000707] El término "paciente", como se utiliza en el presente documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y aún más preferiblemente un ser humano.

[000708] El término "portador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias reguladoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

[000709] Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica, éster, sal de un éster u otro derivado de un compuesto de esta invención que, tras administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito activo de forma inhibidora o degradante o un residuo del mismo.

[000710] Como se utiliza en el presente documento, el término "metabolito activo de forma inhibidora o residuo del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo también es un inhibidor de una proteína de STAT, o una mutante de la misma.

[000711] Como se utiliza en el presente documento, el término "metabolito activo de forma degradante o residuo del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo también es un degradador de una proteína de STAT, o una mutante de la misma.

[000712] En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado se administra como un profármaco.

[000713] El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se elabora más activo in vivo. Un compuesto proporcionado también puede existir como profármacos, como se describe en *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Suiza 2003). Los profármacos de los compuestos proporcionados descritos en el presente documento son formas estructuralmente modificadas del compuesto que experimentan fácilmente cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto. Adicionalmente, los profármacos se pueden convertir en el compuesto mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno ex vivo. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en un compuesto cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico adecuados. Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto o el fármaco original. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles mediante administración oral, mientras que el fármaco original no lo está. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco original. Se conoce en la técnica una amplia variedad de derivados de profármacos, tales como aquellos que se basan en la escisión hidrolítica o la activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto que se administra como un éster de fosfonato (el "profármaco"), pero luego se hidroliza metabólicamente al ácido fosfónico o una base conjugada del mismo, la entidad activa. Ejemplos adicionales incluyen derivados de peptidilo de un compuesto. El término "profármaco terapéuticamente aceptable" se refiere a aquellos profármacos o iones dipolares que son adecuados para uso en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación y respuesta alérgica indebidas, son conmensurados a una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para uso previsto.

[000714] Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por pulverización de inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral" como se utiliza en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en el arte utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión.

[000715] Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite suave fijo que incluye mono-sintético o di-glicéridos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se utilizan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente utilizados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se utilizan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables, también se pueden utilizar para los propósitos de formulación.

[000716] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los portadores comúnmente utilizados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se agregan normalmente agentes lubricantes, tales como estearato de

magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden agregar ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

[000717] Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar al mezclar el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

[000718] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se pueden administrar por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, que incluye enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

[000719] La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede efectuar en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden utilizar parches transdérmicos tópicos.

[000720] Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2 octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

[000721] Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina, estéril de pH ajustado,

isotónica o preferiblemente, como soluciones en solución estéril, de pH ajustado isotónica, ya sea con o sin un conservante tal como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en un ungüento tal como vaselina.

[000722] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en el arte de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, al emplear alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

[000723] Aún más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral. Dichas formulaciones se pueden administrar con o sin alimentos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimentos. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran con alimentos.

[000724] La cantidad de compuestos de la presente invención que se pueden combinar con materiales portadores para producir una composición en una forma de dosificación única variará dependiendo del anfitrión tratado, el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones proporcionadas se deben formular de tal manera que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del compuesto a un paciente que recibe estas composiciones.

[000725] También se debe entender que una dosificación específica y régimen de tratamiento para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

Usos de Compuestos y Composiciones Farmacéuticamente Aceptables

[000726] Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento son generalmente útiles para la degradación y/o la inhibición de la actividad de la proteína de STAT.

[000727] Ejemplos de proteína de STAT que se degradan y/o inhiben por los compuestos y composiciones descritos en el presente documento y contra los cuales los métodos descritos en el presente documento son útiles incluyen aquellos de la familia de proteínas transductores de señal y activadores de transcripción (STAT), cuyos miembros incluyen STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B o STAT6, o un mutante de los mismos. Yu et al., "Crosstalk between cancer and immune cells: Role of STAT3 in the tumour microenvironment" Nat. Rev. Immunol. 2007, 7, 41-51., Levy et al., "STATs: Transcriptional controland biological impact" Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2002, 3, 651-662, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000728] La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como un degradador y/o inhibidor de STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, o STAT6, o un mutante del mismo, se puede ensayar *in vitro*, *in vivo* o en una estirpe celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de ya sea la actividad y/o las consecuencias funcionales posteriores de la proteína de STAT activada o un mutante de la misma. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a una proteína de STAT. La unión del inhibidor se puede medir al radiomarcar el inhibidor antes de la unión, aislar el complejo inhibidor/STAT y determinar la cantidad de radiomarcaje unido. Alternativamente, la unión del inhibidor se puede determinar al realizar un experimento de competición en el que se incuban nuevos inhibidores con una proteína de STAT unida a radioligandos conocidos. Ensayos representativos *in vitro* e *in vivo* útiles para ensayar un inhibidor de STAT incluyen aquellos descritos y divulgados en, por ejemplo, Schust et al., "A high-throughput fluorescence polarization assay for signal transducer and activator of transcription 3" *Anal. Biochem.* 2004, 333(1):114; Müller et al., "A high-throughput assay for signal transducer and activator of transcription 5b based on fluorescence polarization" *Anal. Biochem.* 2008, 375(2):249. Las condiciones detalladas para ensayar un compuesto utilizado en esta invención como degradante y/o inhibidor de proteínas de STAT, o un mutante de las mismas, se establecen en los Ejemplos a continuación.

[000729] La familia de proteínas de STAT son factores de transcripción citoplasmáticos con funciones importantes en la mediación de las respuestas a citocinas y factores de crecimiento,

que incluyen la promoción del crecimiento y diferenciación celular, e inflamación y respuesta inmunitaria (Bromberg et al., *Breast cancer Res*. 2000, 2:86-90; Darnell et al., *Nat. Rev. Cancer* 2002, 2:740-749). Las proteínas de STAT se activan clásicamente por tirosina (Tyr) quinasas, tales como las quinasas Janus (JAK) y las quinasas de la familia Src, en respuesta a la unión de las citocinas y los factores de crecimiento a sus receptores afines (Darnell et al., *Science* 1994, 264: 1415).). La fosforilación de Tyr (pTyr) promueve la dimerización entre dos monómeros STAT: STAT activados a través de interacciones recíprocas del dominio SH2 de homología pTyr-Src. Los dímeros STAT:STAT activos se trasladan al núcleo para inducir la transcripción génica al unirse a elementos específicos de respuesta al ADN en los promotores de genes objetivo para regular la expresión génica. Por el contrario, STAT3 aberrantemente activo, uno de los miembros de la familia STAT, se ha implicado en muchos tumores humanos y representa un objetivo atractivo para el descubrimiento de fármacos. STAT3 persistentemente activado y, hasta cierto punto, STAT5 aumentan la proliferación, supervivencia e invasión de células tumorales al tiempo que suprimen la inmunidad antitumoral. La activación persistente de STAT3 también media en la inflamación promotora de tumores. Esta activación aberrante de STAT3 ocurre en glioma, cánceres de mama, próstata, ovario y muchos otros cánceres humanos, por lo que promueve la progresión maligna (Yu & Jove, *Nat. Rev. Cancer* 2004, 4: 97-105). Los JAK, Src y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) son reguladores en dirección 5' de STAT3 (Bromberg et al., *Mol. Cell. Biol.* 1998, 18:2553; Sartor et al., *Cancer Res.* 1997, 57:978; Garcia et al., *Oncogene* 2001, 20:2499). Los mecanismos mediante los cuales STAT3 constitutivamente activo media la tumorigénesis incluyen la desregulación de la expresión génica que conduce al crecimiento y la supervivencia no controlados de las células tumorales, una mayor angiogénesis tumoral y metástasis y la supresión de la vigilancia inmunitaria (Yu & Jove 2004; Bromberg & Darnell, *Oncogene* 2000, 19:2468-2473; Bowman et al., *Oncogene* 2000, 19:2474-2488; Turkson & Jove, *Oncogene* 2000, 19:6613-6626; Turkson, *Expert Opin. Ther. Targets* 2004, 8:409-422; Wang et al., *Nat. Med.* 2004, 10:48-54).

[000730] Los principales dominios de la proteína de STAT3 incluyen la tetramerización y cremallera de leucina en el terminal N, el dominio de unión a ADN, y el dominio de transactivación SH2 en el extremo del terminal carboxi. La región SH2 es responsable de la unión de STAT3 a los receptores fosforilados de tirosina y de la dimerización que es necesaria para la unión al ADN y la expresión génica (Zhong et al., *Science* 1994, 264: 95). STAT3 se

activa mediante fosforilación en Y-705, lo que conduce a la formación de dímeros, la translocación nuclear, el reconocimiento de los elementos de unión al ADN específicos de STAT3 y la activación de la transcripción del gen objetivo (Darnell 1994; Zhong 1994).

[000731] La activación constitutiva de STAT3 se detecta con frecuencia en estirpes celulares de carcinoma de mama, pero no en las células epiteliales de mama normales (Garcia et al., *Cell. Growth. Differ.* 1997, 8:1267; Bowman 2000). Se ha informado de que aproximadamente el 60 por ciento de los tumores de mama contienen STAT3 persistentemente activado (Dechow et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101:10602). STAT3 se ha clasificado como un protooncogén porque STAT3 activado puede mediar la transformación oncogénica en células cultivadas y la formación de tumores en ratones sin pelaje (Bromberg et al., *Cell* 1999, 98: 295). STAT3 puede participar en la oncogénesis al estimular la proliferación celular, promover la angiogénesis y conferir resistencia a la apoptosis inducida por terapias convencionales (Catlett-Falcone et al., *Curr. Opin. Oncol.* 1999, 11:1; Catlett-Falcone et al., *Immunity* 1999, 10:105; Alas et al., *Clin. Cancer Res.* 2003, 9:316; Wei et al., *Oncogene* 2003, 22:1517). Los posibles objetivos en dirección 3' a través de los cuales STAT3 promueve la oncogénesis incluyen la regulación por aumento de factores antiapoptóticos (Bcl-2, survivina, Mcl-1 y Bcl-X_L), reguladores del ciclo celular (ciclina D1, MEK5 y c-myc), e inductor de angiogénesis tumoral (VEGF) (Bromberg et al., *Cell* 1999, 98:295; Wei et al., *Oncogene* 2003, 22:1517; Real et al., *Oncogene* 2002, 21:7611; Puthier et al., *Eur. J. Immunol.* 1999, 29:3945; Niu et al., *Oncogene* 2002, 21:2000; Kiuchi et al., *J. Exp. Med.* 1999, 189:63; Song et al., *Oncogene* 2004, 23:8301). La señalización de STAT3 activada contribuye directamente a la progresión maligna del cáncer. La función oncogénica de STAT3 actúa a través de las proteínas de pro-supervivencia tales como la survivina, Mcl-1, Bcl-2 y Bcl-X_L y da como resultado la prevención de la apoptosis (Real et al., *Oncogene* 2002, 21:7611; Aoki et al., *Blood* 2003, 101:1535; Epling-Burnette et al., *J. Clin. Invest.* 2001, 107:351; Nielsen et al., *Leukemia* 1999, 13:735). El bloqueo de la señalización de STAT3 inhibe el crecimiento de las células cancerosas, lo que demuestra que STAT3 es esencial para la supervivencia o el crecimiento de las células tumorales (Alas et al., *Clin. Cancer Res.* 2003, 9:316; Aoki et al., *Blood* 2003, 101:1535; Epling-Burnette et al., *J. Clin. Invest.* 2001, 107:351; Burke et al., *Oncogene* 2001, 20:7925; Mora et al., *Cancer Res.* 2002, 62:6659; Ni et al., *Cancer Res.* 2000, 60:1225; Rahaman et al., *Oncogene* 2002, 21:8404).

[000732] La evidencia reciente también revela la función de STAT3 en la modulación de las funciones mitocondriales y la diafonía de STAT3 con otras proteínas, tales como NF-κB, que promueve el fenotipo maligno. Muchos tumores humanos albergan la señalización de STAT3 aberrantemente activa, y los estudios en modelos experimentales indican que las células tumorales y los tumores que albergan STAT3 constitutivamente activo responden a moduladores de señalización de (Gough et al., *Science* 2009, 324:1713; Yu et al., *Nat. Rev. Cancer* 2009, 9:798; Grivennikov & Karin, *Cytokine & Growth Factor Rev.* 2010, 21:11)

[000733] Los inhibidores de STAT representativos incluyen aquellos descritos y divulgados, *por ejemplo*, en Morlacchi et al. *Future Med. Chem.* 2014, 6(7):1909; Sgrignani et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19:1591, Botta et al. *Mol. Inf.* 2015, 34:689; Leung et al. *Methods* 2015, 71:38; Lavecchia et al. *Cur. Med. Chem.* 2011, 18:1; Chun et al. *Can. Lett.* 2015, 357:393; Zhang et al. *Eur. J. Med. Chem*. 2017, 125:538; Yesylevskyy et al. *J. Chem. Inf. Model.* 2016, 56:1588; Huang et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016, 26:5172; Gao et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2016, 24:2549; Daka et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2015, 23:1348; Ji et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2016, 24:6174; Zhou et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2017, 25:2995; and Yu et al. *J. Med. Chem.* 2017, 60:2718; Chen et al. *Med. Chem. Lett.* 2010, 1:85; cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000734] Como se utiliza en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y "que trata" se refieren a invertir, aliviar, retrasar la aparición de, o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas del mismo, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento se puede administrar después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento se puede administrar en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también se puede continuar después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar su recurrencia.

[000735] Los compuestos proporcionados son degradadores y/o inhibidores de una o más proteínas de STAT y, por lo tanto, son útiles para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad de una o más proteínas de STAT. Por tanto, en determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno mediado por STAT1, mediado por

STAT2, mediado por STAT3, mediado por STAT4, mediado por STAT5A, mediado por STAT5B o mediado por STAT6 que comprende la etapa de administrar a un paciente que necesite del mismo un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

[000736] Como se utiliza en el presente documento, los términos trastornos, enfermedades y/o afecciones "mediadas por STAT1", "mediadas por STAT2", "mediadas por STAT3", "mediadas por STAT4", "mediadas por STAT5B" "mediadas por STAT5A" y/o "mediadas por STAT6 como se utiliza en el presente documento significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que uno o más STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B o STAT6, o un mutante de los mismos desempeña una función. De acuerdo con lo anterior, otra realización de la presente invención se refiere al tratamiento o la disminución de la gravedad de una o más enfermedades en las que se sabe que uno o más STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B o STAT6, o un mutante de los mismos, desempeñan una función.

[000737] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar uno o más trastornos, enfermedades y/o afecciones en el que el trastorno, enfermedad o afección es un cáncer, un trastorno neurodegenativo, una enfermedad viral, una enfermedad autoinmunitaria, un trastorno inflamatorio, un trastorno hereditario, una enfermedad relacionada con hormonas, un trastorno metabólico, afecciones asociadas con el trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, un trastorno óseo destructivo, un trastorno proliferativo, una enfermedad infecciosa, una afección asociada con la muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, enfermedad hepática, afecciones inmunitarias patológicas que implican la activación de células T, un trastorno cardiovascular o un trastorno del SNC.

[000738] Las enfermedades y afecciones que se pueden tratar de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, cáncer (véase, *por ejemplo*, Turkson & Jove, *Oncogene* 2000, 19:6613-6626), diabetes (véase, *por ejemplo*, Gurzov et al., *FEBS* 2016, 283:3002), enfermedad cardiovascular (véase, *por ejemplo*, Grote et al., *Vasc. Pharmacol.* 2005, 43:2005), enfermedad viral (véase, *por ejemplo*, Gao et al., *J. Hepatol*. 2012, 57(2):430), enfermedad autoinmunitarias tales como lupus (véase, *por ejemplo*, Goropevšek et al., *Clin. Rev. Alleg. & Immun.* 2017, 52(2):164), y artritis reumatoide (véase, *por ejemplo*, Walker & Smith, *J. Rheumat.* 2005, 32(9):1650), síndromes autoinflamatorios (véase, *por ejemplo*, Rauch et al., *Jak-Stat* 2013, 2(1):e23820), aterosclerosis (véase, *por ejemplo*, Ortiz-Muñoz et al., *Arterio.,*

Thrombo., Vasc. Bio. 2009, 29:525), psoriasis (véase, *por ejemplo*, Andrés et al., Exp. Derm. 2013, 22(5):323), enfermedades alérgicas (véase, *por ejemplo*, Oh et al., *Eur. Respir. Rev.* 2019, 19(115):46), enfermedad inflamatoria del intestino (véase, *por ejemplo*, Sugimoto, *World J. Gastroenterol.* 2008, 14(33):5110), inflamación (véase, *por ejemplo*, Tamiya et al., *Arterio., Thrombo., Vasc. Bio.* 2011, 31:980), artritis gotosa aguda y crónica, trastornos neurológicos (véase, *por ejemplo*, Campbell, Brain Res. Rev. 2005, 48(2):166), síndrome metabólico, trastornos de inmunodeficiencia tales como SIDA y VIH (véase, *por ejemplo*, O'Shea et al., *N. Engl. J. Med.* 2013, 368:161), trastorno óseo destructivos (véase, *por ejemplo*, Jatiani et al., *Genes & Can.* 2011, 1(10):979), osteoartritis, trastorno proliferativos, Macroglobulinemia de Waldenström (véase, *por ejemplo*, Hodge et al., *Blood* 2014, 123(7):1055) enfermedad infecciosas, afecciones asociadas con muerte celular, afecciones inmunitarias patológicas que involucran la activación de células T, y trastornos del SNC en un paciente. En una realización, un paciente humano se trata con un compuesto de la presente invención y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad para degradar y/o inhibir de forma medible uno o más STAT1, STAT2, STAT3., STAT4, STAT5A, STAT5B o STAT6, o un mutante de los mismos

[000739] Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de una enfermedad proliferativa seleccionada de un tumor benigno o maligno, tumor sólido, tumor líquido, carcinoma del cerebro, riñón, hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, estómago, tumores gástricos, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina, cuello uterino, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, piel, hueso o tiroides, sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal, un tumor del cuello y cabeza, una hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia de próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial., adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no microcíticas, linfomas, Hodgkin y no Hodgkin, un carcinoma mamario, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, un trastorno impulsado por IL-1, un trastorno impulsado por MyD88, Latencia de mieloma múltiple indolente o neoplasias hematológicas (que incluyen leucemia, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), ABC DLBCL, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico crónico, linfoma de derrame primario, linfoma/leucemia de Burkitt, leucemia

linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmocítico, macroglobulinemia de Waldenström (MW), linfoma de zona marginal esplénica, mieloma múltiple, plasmocitoma, linfoma intravascular de células B grandes).

[000740] En algunas realizaciones, la activación aberrante de STAT3 que pueden ser tratados de acuerdo con los métodos de esta invención es un cáncer humano. En algunas realizaciones, el cáncer humano que se puede tratar de acuerdo con los métodos de esta invención se selecciona de glioma, cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma de células epidermoides de cabeza y cuello, melanomas de piel y cáncer de ovario. En algunas realizaciones, la activación anormal de STAT3 también se correlaciona con la progresión de diversas neoplasias malignas hematopoyéticas, tales como diversas leucemias y linfomas, y STAT3 se activa con frecuencia tanto en estirpes celulares de mieloma múltiple como en estirpes celulares tumorales derivadas de la médula ósea del paciente.

[000741] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un cáncer seleccionado de glioma, cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma de células epidermoides de cabeza y cuello, melanomas cutáneos, cáncer de ovario, tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST), cáncer pancreático, cáncer de pulmón de células no microcíticas, cáncer de urotelio, cáncer de hígado, cáncer de las vías biliares, cáncer de riñón, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer gástrico, tumores del estroma gastrointestinal, y neoplasias hematológicas incluyen linfomas, leucemias, mielomas, neoplasias mieloproliferativas y síndromes mielodisplásicos.

[000742] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad asociada a JAK. En algunas realizaciones, la enfermedad asociada a JAK es cáncer que incluye aquellos caracterizados por tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman, leiomiosarcoma uterino, melanoma, etc.), cánceres hematológicos (por ejemplo, linfoma, leucemia tal como leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML) o mieloma múltiple) y cáncer de piel tal como linfoma cutáneo de células T (CTCL) y linfoma cutáneo de células B. Ejemplos de CTCL incluyen síndrome de Sezary y micosis fungoide.

[000743] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar el cáncer de mama triple negativo en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[000744] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar tumores de la vaina del nervio periférico (MPNST) en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[000745] [000745] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar cáncer de pulmón, en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[000746] [000746] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar cáncer colorrectal, en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[000747] [000747] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar linfoma de células T periféricas, en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[000748] [000748] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar cáncer pancreático en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[000749] Los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, lo que da como resultado, por ejemplo, una reducción del daño de tejido, inflamación de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial, remodelación o progresión de la enfermedad. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que se aplica la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o génesis, que incluyen asma intrínseca (no alérgica) y asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquítica, asma inducida por ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de una infección bacteriana. El tratamiento del asma

también se debe entender como el tratamiento de sujetos, por ejemplo, de menos de 4 o 5 años de edad, que presentan síntomas de sibilancias y se diagnostican o se pueden diagnosticar como "lactantes con sibilancias", una categoría establecida de pacientes de gran preocupación médica y que ahora se identifica con frecuencia como asmáticos incipientes o en fase temprana.

[000750] Los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades heteroinmunitarias. Ejemplos de dichas enfermedades heteroinmunitarias incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de injerto contra anfitrión, trasplante, transfusión, anafilaxia, alergias (por ejemplo, alergias a pólenes de plantas, látex, profármacos, alimentos, venenos de insectos, pelo de animales, caspa de animales, ácaros del polvo o cáliz de cucaracha), hipersensibilidad tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

[000751] La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma se demostrará mediante la frecuencia o severidad del ataque sintomático reducida, por ejemplo de asmático agudo o ataque broncoconstrictor, mejora en la función pulmonar o hiperreactividad mejorada de las vías respiratorias. Adicionalmente, se puede evidenciar mediante requerimiento reducido de otra terapia sintomática, tal como terapia para o destinada a restringir o abortar un ataque sintomático cuando ocurre, por ejemplo antiinflamatorio o broncodilatador. El beneficio profiláctico en el asma puede ser evidente, en particular, en sujetos propensos a la "depresión matutina". La "depresión matutina" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizado por un ataque de asma, por ejemplo, entre las 4 y las 6 am, es decir, a una hora normalmente sustancialmente distante de cualquier terapia de asma sintomática administrada previamente.

[000752] Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para otras enfermedades y afecciones inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención e incluyen lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de dificultad respiratoria aguda/del adulto (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de las vías respiratorias o de los pulmones (COPD, COAD o COLD), que incluye bronquitis crónica o disnea asociada, enfisema, así como exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otra terapia con fármacos, en particular con otra terapia con fármacos inhalados. La invención también es aplicable al tratamiento de la bronquitis de cualquier tipo o génesis que incluyen, pero no se limitan a, bronquitis aguda, araquídica, catarral, cruposa, crónica o fitoide. Enfermedades inflamatorias u obstructivas adicionales s respiratorias a las que es aplicable la

presente invención incluyen neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, frecuentemente acompañada de obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, que incluye, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

[000753] Con respecto a su actividad antiinflamatoria, en particular en relación con la inhibición de la activación de eosinófilos, los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con eosinófilos, por ejemplo eosinofilia, en particular trastornos relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias (por ejemplo, que implican infiltración eosinofílica mórbida de los tejidos pulmonares), que incluyen hipereosinofilia, ya que afecta las vías respiratorias y/o los pulmones, así como, por ejemplo, trastornos relacionados con eosinófilos en las vías respiratorias consecuentes o concomitantes al síndrome de Loffler, neumonía eosinofílica, infestación parasitaria (en particular metazoos) (incluida la eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (que incluye el síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico y trastornos relacionados con eosinófilos que afectan a las vías respiratorias provocados por una reacción a fármacos.

[000754] Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforma, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, angiitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide ampolloso, lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico, epidermólisis ampollosa adquirida, acné vulgar y otras afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

[000755] Los compuestos de la invención también se pueden utilizar para el tratamiento de otras enfermedades o afecciones, tales como enfermedades o afecciones que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, el tratamiento de enfermedades y afecciones del ojo tales como alergia ocular, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca. y conjuntivitis primaveral, enfermedades que afectan a la nariz, que incluyen rinitis alérgica, y enfermedad inflamatoria en la que están implicadas reacciones autoinmunitarias o que tienen un componente o etiología autoinmunitario, que incluyen trastornos hematológicos autoinmunitarios (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos pura y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, policondritis, esclerodermia, granulamatosis de

Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, miastenia gravis, síndrome de Steven-Johnson, esprúe idiopático, enfermedad inflamatoria intestinal autoinmunitaria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), síndrome del intestino irritable, enfermedad celiaca, periodontitis, enfermedad de la membrana hialina, enfermedad renal, enfermedad glomerular, enfermedad hepática alcohólica, esclerosis múltiple, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis y siccaca queratoconjuntivitis primaveral, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil sistémica, síndrome periódico asociado a criopirina, nefritis, vasculitis, diverticulitis, cistitis intersticial, glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, que incluyen síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio minal) enfermedad granulomatosa, endometriosis, leptospiriosis, enfermedad renal, glaucoma, enfermedad de la retina, envejecimiento, dolor de cabeza, dolor, síndrome de dolor regional complejo, hipertrofia cardíaca, pérdida de masa muscular, trastornos catabólicos, obesidad, retraso del crecimiento fetal, hiperclolesterolemia, enfermedad cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, mesot elioma, displasia ecodérmica anhidrótica, enfermedad de Behcet, incontinencia pigmentaria, enfermedad de Paget, pancreatitis, síndrome de fiebre periódica hereditaria, asma (alérgica y no alérgica, leve, moderada, grave, bronquítica e inducida por el ejercicio), lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad repiratoria aguda, eosinofilia, hipersensibilidad, anafilaxia, sinusitis nasal, alergia ocular, enfermedades inducidas por la sílice, COPD (reducción del daño, inflamación de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial, remodelación o progresión de la enfermedad), enfermedad pulmonar, fibrosis quística, lesión pulmonar inducida por ácido, hipertensión pulmonar, polineuropatía, cataratas, inflamación muscular junto con esclerosis sistémica, miositis por cuerpos de inclusión, miastenia gravis, tiroiditis, enfermedad de Addison, liquen plano, diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2, apendicitis, dermatitis atópica, asma, alergia, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, rechazo crónico del injerto, colitis, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatitis, hidradenitis supurativa, nefropatía A de inmunoglobulina, enfermedad pulmonar interticial, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis,

pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, polimiositis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, colitis ulcerosa, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis.

[000756] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria seleccionada de esclerosis sistémica, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis atópica, artritis reumatoide, enfermedad injerto contra anfitrión (aguda y crónica), y otros enfermedades de fibrosis de tejidos.

[000757] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar una neoplasia hematológica seleccionado de leucemia LGL (T y de células NK), linfoma cutáneo de células T (CTCL), linfomas de células T periféricas (PTCL, todos los subtipos, que incluyen LACG), linfoma de células grandes B difusas (DLBCL), leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, y mielofibrosisdifuso,

[000758] en algunas realizaciones la presente invención proporciona un método para tratar la fibrosis del tejido o enfermedad crónica del tejido, que incluye fibrosis hepática y renal, en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[000759] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la neumonía intersticial idiopática (IIP), que incluye cualquier tipo de fibrosis pulmonar, ya sea enfermedad pulmonar intersticial asociada con la enfermedad reumatoide (que incluye SSc) o el propio IPF, en una paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[000760] En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria que se puede tratar de acuerdo con los métodos de esta invención es una enfermedad de la piel. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria de la piel se selecciona entre dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforma, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitíligo, angiítis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide ampollar, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico, epitelioplásico epidermólisis ampollosa adquirida, y otras afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

[000761] En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria que se puede tratar de acuerdo con los métodos de esta invención se selecciona de entre gota aguda y crónica, artritis gotosa crónica, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis

idiopática juvenil sistémica (SJIA), Síndrome Periódico Asociado a Criopirina (CAPS) y osteoartritis.

[000762] En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria que se puede tratar de acuerdo con los métodos de esta invención es una enfermedad mediada por TH17. En algunas realizaciones, la enfermedad mediada por TH17 se selecciona de lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y enfermedad inflamatoria del intestino (que incluye enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa).

[000763] En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria que se puede tratar de acuerdo con los métodos de esta invención se selecciona del síndrome de Sjogren, trastornos alérgicos, osteoartritis, afecciones de los ojos tales como la alergia ocular, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis primaveral, y enfermedades que afecta la nariz como rinitis alérgica.

[000764] Las enfermedades cardiovasculares que se pueden tratar de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, restenosis, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio, apoplejía isquémica, insuficiencia cardiaca congestiva, angina de pecho, reoclusión después de angioplastia, restenosis después de angioplastia, reoclusión después de derivación aortocoronaria, reestenosis después de derivación aortocoronaria, apoplejía, isquemia transitoria, trastorno oclusivo arterial periférico, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

[000765] En algunas realizaciones, la enfermedad neurodegenerativa que se puede tratar de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, a esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral y enfermedad neurodegenerativa provocada por lesión traumática, neurotoxicidad por glutamato, hipoxia, epilepsia, tratamiento de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, trasplante de órganos y enfermedad de injerto contra anfitrión.

[000766] En algunas realizaciones la invención proporciona un método para tratar, prevenir o disminuir la gravedad de la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable o composición del mismo.

[000767] En algunas realizaciones la invención proporciona un método para tratar una enfermedad o afección que ocurren comúnmente en relación con el trasplante. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección que ocurre comúnmente en relación con el trasplante se

selecciona de trasplante de órganos, rechazo de trasplantes de órganos y enfermedad de injerto contra anfitrión.

[000768] En algunas realizaciones la invención proporciona un método para tratar una enfermedad metabólica. En algunas realizaciones, la enfermedad metabólica se selecciona de diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, síndrome metabólico y obesidad.

[000769] En algunas realizaciones la invención proporciona un método para tratar una enfermedad viral. En algunas realizaciones, la infección viral es una infección por VIH.

[000770] Adicionalmente, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con las definiciones en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad respiratoria obstructiva, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad metabólica, una enfermedad neurológica, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad viral o un trastorno que ocurre comúnmente en relación con el trasplante.

Terapias de Combinación

[000771] Dependiendo de la afección o enfermedad particular, que se va a tratar, los agentes terapéuticos adicionales, que se administran normalmente para tratar esa afección, se pueden administrar en combinación con compuestos y composiciones de esta invención. Como se utiliza en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar una enfermedad o afección particular, se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección que se va a tratar".

[000772] En ciertas realizaciones, una combinación proporcionada, o composición de la misma, se administra en combinación con otro agente terapéutico.

[000773] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad o afección divulgada que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y coadministrar simultánea o secuencialmente una cantidad eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como aquellos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el método incluye coadministrar un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el método incluye coadministrar dos agentes

terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, la combinación del compuesto divulgado y el agente o agentes terapéuticos adicionales actúa de forma sinérgica.

[000774] Ejemplos de agentes con los que también se pueden combinar las combinaciones de esta invención incluyen, sin limitación: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer tales como Aricept® y Excelon®; tratamientos para el VIH tales como ritonavir; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo y amantadina; agentes para tratar Esclerosis Múltiple (MS) tales como interferón beta (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), Copaxone® y mitoxantrona; tratamientos para el asma tales como albuterol y Singulair®; agentes para tratar la esquizofrenia tales como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato de mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofofamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores de canales iónicos, riluzol y agentes antiparkinsonianos; agentes para tratar enfermedades cardiovasculares tales como betabloqueadores, inhibidores de la ECA, diuréticos, nitratos, bloqueadores de los canales de calcio y estatinas; agentes para tratar enfermedades del hígado tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para tratar trastornos de la sangre tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; agentes que prolongan o mejoran la farmacocinética tales como los inhibidores del citocromo P450 (es decir, inhibidores de la degradación metabólica) e inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo, cetokenozol y ritonavir), y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia tales como la gammaglobulina.

[000775] En ciertas realizaciones, las terapias de combinación de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable de las mismas, se administran en combinación con un anticuerpo monoclonal o un producto terapéutico de ARNip.

[000776] Aquellos agentes adicionales se pueden administrar por separado a partir de una terapia de combinación proporcionada, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, aquellos agentes pueden ser parte de una única forma de dosificación, mezclados junto con un compuesto de esta invención en una única composición. Si se administra como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos se pueden suministrar

simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período de tiempo entre sí, normalmente dentro de cinco horas entre sí.

[000777] Como se utiliza en el presente documento, el término “combinación”, “combinado”, y términos relacionados se refiere a la administración simultánea o secuencial de los agentes terapéuticos de acuerdo con esta invención. Por ejemplo, una combinación de la presente invención se puede administrar con otro agente terapéutico de forma simultánea o secuencial en formas de dosificación unitarias separadas o juntas en una única forma de dosificación unitaria.

[000778] La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será más que la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones descritas actualmente variará desde aproximadamente 50 % hasta 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

[000779] Uno o más de otros agentes terapéuticos se pueden administrar por separado de un compuesto o composición de la invención, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, uno o más de otros agentes terapéuticos pueden ser parte de una única forma de dosificación, mezclados junto con un compuesto de esta invención en una única composición. Si se administra como un régimen de dosificación múltiple, uno o más agentes terapéuticos y un compuesto o composición de la invención se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período de tiempo entre sí, por ejemplo, dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23 o 24 horas entre sí. En algunas realizaciones, uno o más de otros agentes terapéuticos y un compuesto o composición de la invención se administran como un régimen de dosificación múltiple con más de 24 horas de diferencia.

[000780] En una realización, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales. El agente terapéutico se puede administrar junto con un compuesto proporcionado, o se puede administrar antes o después de la administración de un compuesto proporcionado. Los agentes terapéuticos adecuados se describen con más detalle a continuación. En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado se puede administrar hasta 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5, horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12

horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas, o 18 horas antes del agente terapéutico. En otras realizaciones, un compuesto proporcionado se puede administrar hasta 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5, horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas, o 18 horas después del agente terapéutico.

[000781] En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria al administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales. Dichos agentes terapéuticos adicionales pueden ser moléculas pequeñas o agentes biológicos recombinantes e incluyen, por ejemplo, acetaminofeno, fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDS) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolaco (Lodine®) y celecoxib, colchicina (Colcrys®), corticosteroides tales como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona y similares, probenecid, alopurinol, febuxostat (Uloric®), sulfasalazina (Azulfidine®), antipalúdicos tales como hidroxicloroquina (Plaquenil®) y cloroquina (Aralenil®), metotrexato (Rheumatrex®), sales de oro tales como tioglucosa de oro (Solganal®), tiomalato de oro (Myochrysine®) y auranofina (Ridaura®), D-penicilamina (Depen® o Cuprimine®), azatioprina (Imuran®), ciclofosfamida (Cytoxan®), clorambucilo (Leukeran®), ciclosporina (Sandimmune®), leflunomida (Arava®) y agentes “anti-TNF” tales como etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®), golimumab (Simponi®), certolizumab pegol (Cimzia®) y adalimumab (Humira®), agentes “anti-IL-1” tales como anakinra (Kineret®) y rilonacept (Arcalyst®), canakinumab (Ilaris®), inhibidores anti-Jak tales como tofacitinib, anticuerpos tales como rituximab (Rituxan®), agentes “anti-células T” tales como abatacept (Orencia®), agentes “anti-IL-6” tales como tocilizumab (Actemra®), diclofenaco, cortisona, ácido hialurónico (Synvisc® o Hyalgan®), anticuerpos monoclonales tales como tanezumab, anticoagulantes tales como heparina (Calcinparine® o Liquaemin®) y warfarina (Coumadin®), antidiarreicos tales como difenoxilato (Lomotil®) y loperamida (Imodium®), agentes aglutinantes de ácidos biliares tales como colestiramina, alosetrón (Lotronex®), lubiprostona (Amitiza®), laxantes tales como Leche de Magnesia, polietilenglicol (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® y Senokot®, anticolinérgicos o antiespasmódicos tales como diciclomina (Bentyl®), Singulair®, agonistas beta-2 tales como albuterol (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), levalbuterol (Xopenex ®), metaproterenol (Alupent®), acetato de pirbuterol (Maxair®), sulfato

de terbutalina (Brethaire®), xinafoato de salmeterol (Serevent®) y formoterol (Foradil®), agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio (Atrovent®) y tiotropio (Spiriva®), corticosteroides inhalados tales como dipropionato de beclometasona (Beclovent®, Qvar® y Vanceril®), acetonita triamcinolona (Azmacort®), mometasona (Asthmanex®), budesonida (Pulmocort®) y flunisolida (Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, Dulera®, cromoglicato de sodio (Intal®), metilxantinas tales como teofilina (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyl®, Theo-24®) y aminofilina, anticuerpos IgE tales como omalizumab (Xolair®), inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido tales como zidovudina (Retrovir®), abacavir (Ziagen®), abacavir/lamivudina (Epzicom®), abacavir/lamivudina/zidovudina (Trizivir®), didanosina (Videx®), emtricitabina (Emtriva®), lamivudina (Epivir®), lamivudina/zidovudina (Combivir®), estavudina (Zerit®) y zalcitabina Hivid®), inhibidores de la transcriptasa inversa sin nucleósidos tales como delavirdina (Rescriptor®), efavirenz (Sustiva®), nevairapina (Viramune®) y etravirina (Intelence®), inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleótidos tales como tenofovir (Viread®), inhibidores de proteasa tales como amprenavir (Agenerase®), atazanavir (Reyataz®), darunavir (Prezista®), fosamprenavir (Lexiva®), indinavir (Crixivan®), lopinavir y ritonavir (Kaletra®), nelfinavir (Viracept®), ritonavir (Norvir®), saquinavir (Fortovase® o Invirase®) y tipranavir (Aptivus®), inhibidores de entrada tales como enfuvirtida (Fuzeon®) y maraviroc (Selzentry®), inhibidores de integrasa tales como raltegravir (Isentress®), doxorrubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), bortezomib (Velcade®) y dexametasona (Decadron®) en combinación con lenalidomida (Revlimid®), o cualquier combinación de los mismos.

[000782] En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar la gota, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de fármacos no esteroides antiinflamatorios (NSAIDS) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolaco (Lodine®) y celecoxib, colchicina (Colcrys®), corticosteroides tales como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona y similares, probenecid, alopurinol y febuxostat (Uloric®).

[000783] En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar la artritis reumatoide que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de fármacos no esteroides antiinflamatorios (NSAIDS) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolaco

(Lodine®) y celecoxib, corticosteroides tales como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona y similares, sulfasalazina (Azulfidine®), antipalúdicos tales como hidroxicloroquina (Plaquenil®) y cloroquina (Aralen®), metotrexato (Rheumatrex®), sales de oro tales como tioglucosa de oro (Solganal®), tiomalato de oro (Myochrysine®) y auranofina (Ridaura®), D-penicilamina (Depen® o Cuprimine®), azatioprina (Imuran®), ciclofosfamida (Cytoxan®), clorambucilo (Leukeran®), ciclosporina (Sandimmune®), leflunomida (Arava®) y agentes "anti-TNF" tales como etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®), golimumab (Simponi®), certolizumab pegol (Cimzia ®) y adalimumab (Humira®), agentes "anti-IL-1" tales como anakinra (Kineret®) y rilonacept (Arcalyst®), anticuerpos tales como rituximab (Rituxan®), agentes "anti-células T" tales como abatacept (Orencia ®) y agentes "anti-IL-6" tales como tocilizumab (Actemra®).

[000784] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la osteoartritis que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de acetaminofeno, fármacos no esteroides anti-inflamatorios (NSAIDS) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolaco (Lodine®) y celecoxib, diclofenaco, cortisona, ácido hialurónico (Synvisc® o Hyalgan®) y anticuerpos monoclonales tales como tanezumab.

[000785] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar lupus que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de acetaminofeno, fármacos no esteroides anti-inflamatorios (NSAIDS) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolac (Lodine®) y celecoxib, corticosteroides tales como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona y similares, antimaláricos tales como hidroxicloroquina (Plaquenil®) y cloroquina (Aralen®), ciclofospanhamida metotrexato (Rheumatrex®), azatioprina (Imuran®) y anticoagulantes tales como heparina (Calcinparine® o Liquaemin®) y warfarina (Coumadin®).

[000786] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la enfermedad inflamatoria del intestino que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de mesalamina (Asacol®) sulfasalazina (Azulfidine®), antidiarreicos tales como difenoxilato (Lomotil®) y loperamida (Imodium®), agentes de unión a ácidos biliares tales como

colestiramina, alosetrón (Lotronex®), lubiprostona (Amitiza®), laxantes tales como Leche de Magnesia, polietilenglicol (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® y Senokot® y anticolinérgicos o antiespasmódicos tales como diciclomina (Bentyl®), terapias anti-TNF, esteroides y antibióticos tales como Flagyl o ciprofloxacina.

[000787] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar el asma que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de Singulair®, agonistas beta-2 tales como albuterol (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), levalbuterol (Xopenex®), metaproterenol (Alupent®), acetato de pirbuterol (Maxair®), sulfato de terbutalina (Brethaire®), xinafoato de salmeterol (Serevent®) y formoterol (Foradil®), agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio (Atrovent®) y tiotropio (Spiriva®), corticosteroides inhalados tales como prednisona, prednisolona, dipropionato de beclometasona (Beclovent®, Qvar® y Vanceril®), acetónido de triamcinolona (Azmacort®), mometasona (Asthmanex®), budesonida (Pulmocort®), flunisolida (Aerobid®), Afviar®, Symbicort® y Dulera®, cromoglicato de sodio (Intal®), metilxantinas tales como teofilina (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyl®, Theo-24 ®) y aminofilina, y anticuerpos IgE tales como omalizumab (Xolair®).

[000788] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar COPD, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de agonistas beta-2 tales como albuterol (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), levalbuterol (Xopenex®), metaproterenol (Alupent®), acetato de pirbuterol (Maxair®), sulfato de terbutalina (Brethaire®), xinafoato de salmeterol (Serevent®) y formoterol (Foradil®), agentes anticolinérgicos tales como el bromuro de ipratropio (Atrovent ®) y tiotropio (Spiriva®), metilxantinas tales como teofilina (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyl®, Theo-24®) y aminofilina, corticosteroides inhalados tales como prednisona, prednisolona, dipropionato de beclometasona (Beclovent ®, Qvar® y Vanceril®), acetónido de triamcinolona (Azmacort®), mometasona (Asthmanex®), budesonida (Pulmocort®), flunisolida (Aerobid®), Afviar®, Symbicort® y Dulera®,

[000789] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar el VIH que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto

proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos tales como zidovudina (Retrovir®), abacavir (Ziagen®), abacavir/lamivudina (Epzicom®), abacavir/lamivudina/zidovudina (Trizivir®), didanosina (Videx®), emtricitabina (Emtriva®), lamivudina (Epivir®), lamivudina/zidovudina (Combivir®), estavudina (Zerit®) y zalcitabina (Hivid®), inhibidores de la transcriptasa inversa sin nucleósidos tales como delavirdina (Rescriptor®), efavirenz (Sustiva®), nevairapina (Viramune®) y etravirina (Intelence®), inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleótidos tales como tenofovir (Viread®), inhibidores de proteasa tales como amprenavir (Agenerase®), atazanavir (Reyataz®), darunavir (Prezista®), fosamprenavir (Lexiva®), indinavir (Crixivan®), lopinavir y ritonavir (Kaletra®), nelfinavir (Viracept®), ritonavir (Norvir®), saquinavir (Fort ovase® o Invirase®) y tipranavir (Aptivus®), inhibidores de entrada tales como enfuvirtida (Fuzeon®) y maraviroc (Selzentry®), inhibidores de integrasa como raltegravir (Isentress®) y combinaciones de los mismos.

[000790] En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar un neoplasia maligna hematológica que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de rituximab (Rituxan®), ciclofosfamida (Cytoxan®), doxorrubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), prednisona, un inhibidor de la señalización hedgehog, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de TYK2, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SYK y combinaciones de los mismos.

[000791] En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar un tumor sólido que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de rituximab (Rituxan®), ciclofosfamida (Cytoxan®), doxorrubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), prednisona, un inhibidor de la señalización hedgehog, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de TYK2, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SYK y combinaciones de los mismos.

[000792] En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar una neoplasia maligna hematológica que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto proporcionado y un inhibidor de la señalización Hedgehog (Hh). En algunas realizaciones, la neoplasia maligna hematológica es DLBCL (Ramirez *et al* “Defining

causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma" Leuk. Res. (2012), publicado en línea el 17 de julio, e incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad).

[000793] En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de rituximab (Rituxan®), ciclofosfamida (Cytoxan®), doxorrubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), prednisona, un inhibidor de señalización hedgehog y combinaciones de los mismos.

[000794] En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar el mieloma múltiple que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de bortezomib (Velcade®), y dexametasona (Decadron®), un inhibidor de la señalización hedgehog, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de TYK2, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SYK en combinación con lenalidomida (Revlimid®).

[000795] En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar la macroglobulinemia de Waldenström que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de clorambucilo (Leukeran®), ciclofosfamida (Cytoxan®, Neosar®), fludarabina (Fludara®), cladribina (Leustatin®), rituximab (Rituxan®), un inhibidor de señalización hedgehog, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de TYK2, un inhibidor de PI3K y un inhibidor de SYK.

[000796] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un antagonista de la ruta hedgehog. Los inhibidores de la ruta hedgehog aprobados que se pueden utilizar en la presente invención incluyen sonidegib (Odomzo®, Sun Pharmaceuticals); y vismodegib (Erivedge®, Genentech), ambos para el tratamiento del carcinoma de células basales.

[000797] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de Poli ADP ribosa polimerasa (PARP). En algunas realizaciones, un inhibidor de PARP se selecciona de olaparib (Lynparza®, AstraZeneca); rucaparib (Rubraca®, Clovis Oncology); niraparib (Zejula®, Tesaro); talazoparib (MDV3800/BMN 673/LT00673, Medivation/Pfizer/Biomarin); veliparib (ABT-888, AbbVie); y BGB-290 (BeiGene, Inc.).

[000798] En algunas realizaciones, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC). En algunas realizaciones, un inhibidor de HDAC se selecciona de vorinostat (Zolinza®, Merck); romidepsina (Istodax®, Celgene); panobinostat (Farydak®, Novartis); belinostat (Beleodaq®, Spectrum Pharmaceuticals); entinostat (SNDX-275, Syndax Pharmaceuticals) (NCT00866333); y chidamida (Epidaza®, HBI-8000, Chipscreen Biosciences, China).

[000799] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de CDK, tal como un inhibidor de CDK4/CDK6. En algunas realizaciones, un inhibidor de CDK 4/6 se selecciona de palbociclib (Ibrance®, Pfizer); ribociclib (Kisqali®, Novartis); abemaciclib (Ly2835219, Eli Lilly); y trilaciclib (G1T28, G1 Therapeutics).

[000800] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de ácido fólico. Los inhibidores de ácido fólico aprobados útiles en la presente invención incluyen pemetrexed (Alimta®, Eli Lilly).

[000801] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor del receptor de quimioquinas CC 4 (CCR4). Los inhibidores de CCR4 que se están estudiando y que pueden ser útiles en la presente invención incluyen mogamulizumab (Poteligeo®, Kyowa Hakko Kirin, Japón).

[000802] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de la isocitrato deshidrogenasa (IDH). Los inhibidores de IDH que se están estudiando y que se pueden utilizar en la presente invención incluyen AG120 (Celgene; NCT02677922); AG221 (Celgene, NCT02677922; NCT02577406); BAY1436032 (Bayer, NCT02746081); IDH305 (Novartis, NCT02987010).

[000803] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de la arginasa. Los inhibidores de arginasa que se están estudiando y que se pueden utilizar en la presente invención incluyen AEB1102 (arginasa recombinante pegilada, Aeglea Biotherapeutics), que se está estudiando en ensayos clínicos de Fase 1 para leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico (NCT02732184) y tumores sólidos (NCT02561234); y CB-1158 (Calithera Biosciences).

[000804] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de la glutaminasa. Los inhibidores de glutaminasa que se están estudiando y que se pueden utilizar en la presente invención incluyen CB-839 (Calithera Biosciences).

[000805] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un anticuerpo que se une a antígenos tumorales, es decir, proteínas expresadas sobre la superficie celular de las células tumorales. Los anticuerpos aprobados que se unen a antígenos tumorales que se pueden utilizar en la presente invención incluyen rituximab (Rituxan®, Genentech/BiogenIdec); ofatumumab (anti-CD20, Arzerra®, GlaxoSmithKline); obinutuzumab (anti-CD20, Gazyva®, Genentech), ibritumomab (anti-CD20 e Yttrium-90, Zevalin®, Spectrum Pharmaceuticals); daratumumab (anti-CD38, Darzalex®, Janssen Biotech), dinutuximab (anti-glicolípido GD2, Unituxin®, United Therapeutics); trastuzumab (anti-HER2, Herceptin®, Genentech); ado-trastuzumab emtansina (anti-HER2, fusionado con emtansina, Kadcyla®, Genentech); y pertuzumab (anti-HER2, Perjeta®, Genentech); y brentuximab vedotin (conjugado de fármaco anti-CD30, Adcetris®, Seattle Genetics).

[000806] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de topoisomerasa. Los inhibidores de topoisomerasa aprobados útiles en la presente invención incluyen irinotecán (Onivyde®, Merrimack Pharmaceuticals); topotecan (Hycamtin®, GlaxoSmithKline). Los inhibidores de topoisomerasa que se están estudiando y que se pueden utilizar en la presente invención incluyen pixantrona (Pixuvri®, CTI Biopharma).

[000807] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de las proteínas anti-apoptóticas, tales como BCL-2. Los antiapoptóticos aprobados que se pueden utilizar en la presente invención incluyen venetoclax (Venclexta®, AbbVie/Genentech); y blinatumomab (Blincyto®, Amgen). Otros agentes terapéuticos dirigidos a proteínas apoptóticas que se han sometido a pruebas clínicas y se pueden utilizar en la presente invención incluyen navitoclax (ABT-263, Abbott), un inhibidor de BCL-2 (NCT02079740).

[000808] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor del receptor de andrógenos. Los inhibidores del receptor de andrógenos aprobados útiles en la presente invención incluyen enzalutamida (Xtandi®, Astellas/Medivation); los inhibidores aprobados de la síntesis de andrógenos incluyen abiraterona (Zytiga®, Centocor/Ortho); antagonista aprobado del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (degaralix, Firmagon®, Ferring Pharmaceuticals).

[000809] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM), que interfiere con la síntesis o la actividad de

estrógenos. Los SERM aprobados útiles en la presente invención incluyen raloxifeno (Evista®, Eli Lilly).

[000810] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de la resorción ósea. Un terapéutico aprobado que inhibe la resorción ósea es el denosumab (Xgeva®, Amgen), un anticuerpo que se une a RANKL, evita la unión a su receptor RANK, que se encuentra sobre la superficie de los osteoclastos, sus precursores, y células gigantes similares a osteoclastos, que median la patología del hueso en tumores sólidos con metástasis óseas. Otros agentes terapéuticos aprobados que inhiben la resorción ósea incluyen los bisfosfonatos, tales como el ácido zoledrónico (Zometa®, Novartis).

[000811] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de la interacción entre las dos proteínas supresoras de p53 primaria, MDMX y MDM2. Los inhibidores de las proteínas de supresión de p53 que se están estudiando y que se pueden utilizar en la presente invención incluyen ALRN-6924 (Aileron), un péptido engrapado que se une equipotentemente y altera la interacción de MDMX y MDM2 con p53. ALRN-6924 se está evaluando actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de AML, el síndrome mielodisplásico avanzado (MDS) y el linfoma periférico de células T (PTCL) (NCT02909972; NCT02264613).

[000812] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta o TGFβ). Los inhibidores de las proteínas TGF-beta que se están estudiando y que se pueden utilizar en la presente invención incluyen NIS793 (Novartis), un anticuerpo anti-TGF-beta que se está probando en la clínica para el tratamiento de varios cánceres, que incluyen cáncer de mama, pulmón, hepatocelular, colorrectal, pancreático, de próstata y renal (NCT 02947165). En algunas realizaciones, el inhibidor de las proteínas TGF-beta es fresolimumab (GC1008; Sanofi-Genzyme), que se está estudiando para el melanoma (NCT00923169); carcinoma de células renales (NCT00356460); y cáncer de pulmón de células no microcíticas (NCT02581787). Adicionalmente, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una trampa de TGF-beta, tal como se describe en Connolly et al. (2012) Int'l J. Biological Sciences 8: 964-978. Un compuesto terapéutico que se encuentra actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de tumores sólidos es M7824 (Merck KgaA - anteriormente MSB0011459X), que es un compuesto de trampa anti-PD-L1/TGFß biespecífico (NCT02699515); y (NCT02517398). M7824 está compuesto por un anticuerpo IgG1

completamente humano contra PD-L1 fusionado al dominio extracelular del receptor II de TGF-beta humano, que funciona como una “trampa” de TGFß.

[000813] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico se selecciona de glembatumumab brentuximab-monometil auristatina E (MMAE) (Celldex), un anticuerpo de anti-glicoproteína NMB ($_{GP}$NMB) (CR011) ligado a MMAE citotóxica. gpNMB es una proteína sobreexpresada por múltiples tipos de tumores asociados con la capacidad de las células cancerosas para hacer metástasis.

[000814] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un compuesto antiproliferativo. Dichos compuestos antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de aromatasa; antiestrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos de microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de histona desacetilasa; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa; Inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que se dirigen/disminuyen una proteína o la actividad de lípido quinasa y compuestos anti-angiogénicos adicionales; compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa; agonistas de gonadorelina; anti-andrógenos; inhibidores de metionina aminopeptidasa; inhibidores de metaloproteinasas de matriz; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de la heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores del proteasoma; compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias hematológicas; compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de Flt-3; Inhibidores de Hsp90 tales como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-demetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics; temozolomida (Temodal®); inhibidores de la proteína del huso de quinesina, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; Inhibidores de MEK tales como ARRY142886 de Array BioPharma, AZd$_6$244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer y leucovorina.

[000815] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de

donepezil (Aricept®), rivastigmina (Excelon®), galantamina (Razadyne®), tacrina (Cognex®) y memantina (Namenda®).

[000816] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un compuesto de taxano, que causa la alteración de los microtúbulos, que son esenciales para la división celular. En algunas realizaciones, un compuesto de taxano se selecciona de paclitaxel (Taxol®, Bristol-Myers Squibb), docetaxel (Taxotere®, Sanofi-Aventis; Docefrez®, Sun Pharmaceutical), paclitaxel unido a albúmina (Abraxane®; Abraxis/Celgene), cabazitaxel (Jevtana®, Sanofi-Aventis) y SID530 (SK Chemicals, Co.) (NCT00931008).

[000817] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de nucleósido, o un agente terapéutico que interfiere con la síntesis normal de ADN, síntesis de proteínas, la replicación celular, o que de otro modo inhibe rápidamente la proliferación de células.

[000818] En algunas realizaciones, un inhibidor de nucleósido se selecciona de trabectedina (agente de guanidina alquilantes, Yondelis®, Janssen Oncology), mecloretamina (agente de alquilación, Valchlor®, Aktelion Pharmaceuticals); vincristina (Oncovin®, Eli Lilly; Vincasar®, Teva Pharmaceuticals; Marqibo®, Talon Therapeutics); temozolomida (profármaco para el agente de alquilación 5-(3-metiltriazen-1-il)-imidazol-4-carboxamida (MTIC) Temodar®, Merck); inyección de citarabina (ara-C, análogo de citidina antimetabólico, Pfizer); lomustina (agente de alquilación, CeeNU®, Bristol-Myers Squibb; Gleostine®, NextSource Biotechnology); azacitidina (análogo de nucleósido de de pirimidina de citidina, Vidaza®, Celgene); mepesuccinato de omacetaxina (éster de cefalotaxina) (inhibidor de la síntesis de proteínas, Synribo®; Teva Pharmaceuticals); asparaginasa *Erwinia chrysanthemi* (enzima para el agotamiento de la asparagina, Elspar®, Lundbeck; Erwinaze®, EUSA Pharma); mesilato de eribulina (inhibidor de microtúbulos, antimitótico a base de tubulina, Halaven®, Eisai); cabazitaxel (inhibidor de microtúbulos, antimitótico a base de tubulina, Jevtana®, Sanofi-Aventis); capacetrina (inhibidor de timidilato sintasa, Xeloda®, Genentech); bendamustina (derivado de mecloretamina bifuncional, que se considera que forma enlaces cruzados de ADN entre cadenas, Treanda®, Cephalon/Teva); ixabepilona (análogo semisintético de epotilona B, inhibidor de microtúbulos, antimitótico a base de tubulina, Ixempra®, Bristol-Myers Squibb); nelarabina (profármaco de análogo de desoxiguanosina, inhibidor metabólico de nucleósidos, Arranon®, Novartis); clorafabina (profármaco del inhibidor de ribonucleótido reductasa,

inhibidor competitivo de la desoxicitidina, Clolar®, Sanofi-Aventis); y trifluridina y tipiracilo (análogo de nucleósido basado en timidina e inhibidor de la timidina fosforilasa, Lonsurf®, Taiho Oncology).

[000819] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un antagonista del inhibidor de quinasa o VEGF-R. Los inhibidores de quinasa y de VEGF aprobados útiles en la presente invención incluyen: bevacizumab (Avastin®, Genentech/Roche), un anticuerpo monoclonal anti-VEGF; ramucirumab (Cyramza®, Eli Lilly), un anticuerpo anti-VEGFR-2 y ziv-aflibercept, también conocido como VEGF Trap (Zaltrap®; Regeneron/Sanofi). Inhibidores de VEGFR, tales como regorafenib (Stivarga®, Bayer); vandetanib (Caprelsa®, AstraZeneca); axitinib (Inlyta®, Pfizer); y lenvatinib (Lenvima®, Eisai); Inhibidores de Raf, tal como sorafenib (Nexavar®, Bayer AG y Onyx); dabrafenib (Tafinlar®, Novartis); y vemurafenib (Zelboraf®, Genentech/Roche); Inhibidores de MEK, tales como cobimetanib (Cotellic®, Exelexis/Genentech/Roche); trametinib (Mekinist®, Novartis); inhibidores de tirosina quinasa Bcr-Abl, tales como imatinib (Gleevec®, Novartis); nilotinib (Tasigna®, Novartis); dasatinib (Sprycel®, BristolMyersSquibb); bosutinib (Bosulif®, Pfizer); y ponatinib (Inclusig®, Ariad Pharmaceuticals); inhibidores de Her2 y EGFR, tales como gefitinib (Iressa®, AstraZeneca); erlotinib (Tarceeva®, Genentech/Roche/Astellas); lapatinib (Tykerb®, Novartis); afatinib (Gilotrif®, Boehringer Ingelheim); osimertinib (dirigido a EGFR activado, Tagrisso®, AstraZeneca); y brigatinib (Alunbrig®, Ariad Pharmaceuticals); inhibidores de c-Met y VEGFR2, tales como cabozanitib (Cometriq®, Exelexis); e inhibidores de múltiples quinasas, tales como sunitinib (Sutent®, Pfizer); pazopanib (Votrient®, Novartis); Inhibidores de ALK, tal como crizotinib (Xalkori®, Pfizer); ceritinib (Zykadia®, Novartis); y alectinib (Alecenza®, Genentech/Roche); Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton, tales como ibrutinib (Imbruvica®, Pharmacyclics/Janssen); e inhibidores del receptor Flt3, tales como midostaurina (Rydapt®, Novartis).

[000820] Otros inhibidores de la quinasa y antagonistas de VEGF-R que están en desarrollo y se pueden utilizar en la presente invención incluyen tivozanib (Aveo Pharmaceuticals); vatalanib (Bayer/Novartis); lucitanib (Clovis Oncology); dovitinib (TKI258, Novartis); Chiauanib (Chipscreen Biosciences); CEP-11981 (Cephalon); linifanib (Abbott Laboratories); neratinib (HKI-272, Puma Biotechnology); radotinib (Supect®, IY5511, Il-Yang Pharmaceuticals, Corea del Sur); ruxolitinib (Jakafi®, Incyte Corporation); PTC299 (PTC Therapeutics); CP-547,632

(Pfizer); foretinib (Exelexis, GlaxoSmithKline); quizartinib (Daiichi Sankyo) y motesanib (Amgen/Takeda).

[000821] En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar el rechazo de trasplantes de órganos o enfermedad de injerto contra anfitrión que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un esteroide, ciclosporina, FK506, rapamicina, un inhibidor de la señalización hedgehog, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de TYK2, un inhibidor de PI3K y un inhibidor de SYK.

[000822] En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto proporcionado y un inhibidor de BTK, en el que la enfermedad se selecciona entre enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, lupus eritematoso sistémico (SLE), vasculitis, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, diabetes, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, tiroiditis autoinmunitaria, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, neuroborreliosis de Lyme, síndrome de Guillain-Barré, encefalomielitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome opsoclono-mioclono, espondilosis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, gastritis autoinmunitaria, anemia perniciosa, enfermedad celiaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénico idiopático, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmunitaria caliente, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universalis, enfermedad de Behcet, fatiga crónica, disautonomía, glomerulonefropatitis membranosa, endometriosis, cistitis intersticial, pénfigo vulgar, penfigoide bulloso, neuromiotonía, esclerodermia, vulvodinia, una enfermedad hiperproliferativa, rechazo de órganos o tejidos trasplantados, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA, también conocido como VIH), diabetes tipo 1, enfermedad de injerto contra anfitrión, trasplante, transfusión, anafilaxia, alergias (por ejemplo, alergias a pólenes de plantas, látex, fármacos, alimentos, venenos de insectos, pelo de animales, caspa de animales, ácaros del polvo o cáliz de cucarachas), hipersensibilidad tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis atópica, asma, apendicitis, dermatitis atópica, asma, alergia, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, rechazo crónico del injerto,

colitis, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastrinitis, gastroenteritis, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatitis, hidradenitis supurativa, nefropatía por inmunoglobulina A, enfermedad pulmonar intersticial, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, polimiositis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, colitis ulcerosa, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis, trastorno proliferativo de células B, por ejemplo, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de zona marginal esplénica, mieloma múltiple (también conocido como mieloma de células plasmáticas), linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, plasmacitoma, linfoma de células B de zona marginal extranodal, linfoma de células B de zona marginal nodal, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes mediastínico (tímico), linfoma intravascular de células B grandes, linfoma de derrame primario, linfoma/leucemia de Burkitt o granulomatosis linfomatoide, cáncer de mama, cáncer de próstata o cáncer de mastocitos (por ejemplo, mastocitoma, leucemia de mastocitos, sarcoma de mastocitos, mastocitosis sistémica), cáncer de hueso, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, enfermedades de los huesos y articulaciones que incluyen, sin limitación, artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas (que incluyen espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, osteoporosis, cáncer de hueso, cáncer metástasis oséa, un trastorno tromboembólico (por ejemplo, infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusión después de angioplastia, reestenosis después de angioplastia, reoclusión después de derivación aortocoronario, reestenosis después de derivación aortocoronario, apoplejía, isquemia transitoria, un trastorno oclusivo arterial periférico, embolismpo pulmonar, trombosis venosa profunda), enfermedad pélvica inflamatoria, uretritis, quemaduras solares en la piel, sinusitis, neumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis, colocistitis, agammaglobulinemia, psoriasitis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Sjogren, rechazo del injerto de tejido, rechazo hiperagudo de

órganos trasplantados, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad poliglandular autoinmunitaria (también conocida como síndrome poliglandular autoinmunitario), alopecia autoinmunitaria, anemia perniciosa, glomerulonefritis, de rmatomiositis, esclerosis múltiple, esclerodermia, vasculitis, estados autoinmunitarios hemolíticos y trombocitopénicos, síndrome de Goodpasture, aterosclerosis, enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, shock séptico, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, artritis soriática, artritis juvenil, osteoartritis, púrpura trombocitopénica idiopática crónica, macroglobulinemia de Waldenstrom, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, dermatitis atópica, enfermedad degenerativa de las articulaciones, vitiligo, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Behcet, esclerodermia, micosis fungoides, respuestas inflamatorias agudas (síndrome de dificultad respiratoria aguda y lesión por isquemia/reperfusión) y enfermedad de Graves.

[000823] En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto proporcionado y un inhibidor de PI3K, en el que la enfermedad se selecciona de un cáncer, un trastorno neurodegenativo, un trastorno angiogénico, una enfermedad viral, una enfermedad autoinmunirtaria, un trastorno inflamatorio, una enfermedad relacionada con hormonas, condiciones asociadas con el trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, un trastorno óseo destructivo, un trastorno proliferativo, una enfermedad infecciosa, una condición asociada con muerte, agregación plaquetaria inducida por trombina, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL), enfermedad hepática, afecciones inmunitarias patológicas que involucran la activación de células T, un trastorno cardiovascular y un trastorno del SNC.

[000824] En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto proporcionado y un inhibidor de PI3K, en el que la enfermedad se selecciona de tumor benigno o maligno, carcinoma o tumor sólido del cerebro, riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales (RCC)), hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, estómago, tumores gástricos, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina, endometrio, cuello uterino, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, piel, hueso o tiroides, sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiple o cáncer gastrointestinal,

especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal o un tumor de cuello y cabeza, hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia de próstata, neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no microcíticas, linfomas (que incluyen, por ejemplo, linfoma no Hodgkin (NHL) y linfoma de Hodgkin (también llamado de Hodgkin o enfermedad de Hodgkin)), carcinoma mamario, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma o leucemia; las enfermedades incluyen síndrome de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Dudos y síndrome de Bannayan-Zonana, o enfermedades en las que la ruta PI3K/PKB se activa de forma aberrante, asma de cualquier tipo o génesis, que incluye tanto asma intrínseca (no alérgica) como asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquítica, asma inducida por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de una infección bacteriana, lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de dificultad respiratorio agudo/de adulto (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de las vías respiratorias o de los pulmones (COPD, COAD o COLD), que incluye bronquitis crónica o disnea asociada a ella, enfisema, así como exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otra terapia de fármacos, en particular otra terapia de fármaco inhalado, bronquitis de cualquier tipo o génesis que incluye, pero no se limita, bronquitis aguda, araquídica, catarral, crupus, crónica o fitinoide, neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, frecuentemente acompañada de obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónico o agudo, y ocasionado por inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, que incluyen, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis, síndrome de Loffler, eosinofílico, neumonía, parasitaria (en particular, infestación por metazoos) (que incluyen eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (que incluye el síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico y trastornos relacionados con eosinófilos que afectan a las vías respiratorias ocasionados por reacciones a fármacos, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforma, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, angitis por hipersensibilidad y g iitis, urticaria, penfigoide bulloso, lupus eritematoso, pénfis, epidermólisis ampollosa adquirida, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis primaveral, enfermedades que afectan a la nariz, incluida la rinitis alérgica, y enfermedad inflamatoria en la que están implicadas reacciones

autoinmunitarias o que tienen un componente o etiología autoinmunitaria, que incluye trastornos hematológicos autoinmunitarios (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, policondritis, esclerodoma, granulamatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, miastenia gravis, síndrome de Steven-Johnson, esprúe idiopático, enfermedad inflamatoria intestinal autoinmunitaria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis pimaveral, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, que incluye el síndrome nefrótico idiopático o nefropatía por cambios mínimos, reestenosis, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio, apoplejía isquémica y insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington e isquemia cerebral, y enfermedad neurodegenerativa provocada por lesión traumática, neurotoxicidad por glutamato e hipoxia.

[000825] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K). En algunas realizaciones, un inhibidor de PI3K se selecciona de idelalisib (Zydelig®, Gilead), alpelisib (BYL719, Novartis), taselisib (GDC-0032, Genentech/Roche); pictilisib (GDC-0941, Genentech/Roche); copanlisib (BAY806946, Bayer); duvelisib (anteriormente IPI-145, Infinity Pharmaceuticals); PQR309 (Piqur Therapeutics, Suiza); y TGR^{12}02 (anteriormente RP5230, TG Therapeutics).

[000826] Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, se pueden administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier ruta de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un cáncer, un trastorno autoinmunitario, un trastorno proliferativo, un trastorno inflamatorio, un trastorno neurodegenerativo o neurológico, esquizofrenia, un trastorno relacionado con los huesos, una enfermedad hepática o un trastorno cardíaco. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La expresión “forma de unidad de dosificación” como se utiliza en el presente documento se

refiere a una unidad de agente físicamente discreta apropiada para el paciente a ser tratado. Sin embargo, se entenderá que el médico tratante decidirá el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención dentro del alcance del juicio médico razonable. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; tiempo de administración, ruta de administración y tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o coincidentemente con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en la técnica médica. El término "paciente", como se utiliza en el presente documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero y lo más preferiblemente un humano.

[000827] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, ungüentos, o gotas), bucal, como un pulverizador oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se esté tratando. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente desde aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

[000828] Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica 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, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir

adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

[000829] Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer, USP y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, que incluye mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se utilizan en la preparación de inyectables.

[000830] Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o al incorporar agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de uso.

[000831] Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se logra al disolver o suspender el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan al formar matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de liberación del compuesto. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan al atrapar el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

[000832] Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar al mezclar los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

[000833] Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) rellenos o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de solución tales como parafina, f) aceleradores de 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, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes reguladores.

[000834] Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen el(los) ingrediente(s) activo(s) solo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones embebidas que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y

duras utilizando dichos excipientes como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

[000835] Los compuestos activos también pueden estar en forma micro-encapsulada con uno o más excipientes tales como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para formación de comprimidos y otros coadyuvantes de formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes reguladores. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen solo el(los) ingrediente(s) activo(s), o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones embebidas que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

[000836] Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o regulador necesario, según se requiera. La formulación oftálmica, las gotas para los oídos y las gotas para los ojos también se contemplan dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar al disolver o dispensar el compuesto en el medio apropiado. También se pueden utilizar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa se puede controlar al ya sea proporcionar una membrana de control de la tasa o dispersar el compuesto en una matriz de polímero o gel.

[000837] De acuerdo con una realización, la invención se refiere a un método para inhibir la actividad de la proteína quinasa o degradar una proteína quinasa en una muestra biológica que

comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

[000838] De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un método para inhibir o degradar STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, o STAT6, o un mutante del mismo, la actividad en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha biológica muestra con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

[000839] El término "muestra biológica", como se utiliza en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material biopsiado obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

[000840] La inhibición y/o degradación de una proteína de STAT, o una proteína seleccionada de STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B o STAT6, o un mutante de la misma, la actividad en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos por un experto en la técnica. Ejemplos de dichos propósitos incluyen, pero no se limitan a, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas y ensayos biológicos.

[000841] Otra realización de la presente invención se refiere a un método de degradar una proteína quinasa y/o inhibir la actividad proteína quinasa en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

[000842] De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un método para degradar y/o inhibir una o más de STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, o STAT6, o un mutante del mismo, la actividad en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto. En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno mediado por uno o más de STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B o STAT6, o un mutante del mismo, en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichos trastornos se describen en detalle en el presente documento.

[000843] Dependiendo de la afección, o enfermedad particular, que se va a tratar, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar esa afección, también pueden estar presentes en las composiciones de esta invención. Como se utiliza en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar una enfermedad o afección particular, se conocen como "apropiado para la enfermedad o afección que se va a tratar".

[000844] Un compuesto de la presente invención también se puede utilizar con ventaja en combinación con otros compuestos antiproliferativos. Dichos compuestos antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de aromatasa; antiestrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos de microtúbulos; compuestos de alquilación; inhibidores de histona desacetilasa; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa; Inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que se dirigen/reducen la actividad de una proteína o lípido quinasa y compuestos anti-angiogénicos adicionales; compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa; agonistas de gonadorelina; anti-andrógenos; inhibidores de metionina aminopeptidasa; inhibidores de metaloproteinasas de matriz; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de la heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores del proteasoma; compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias hematológicas; compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de Flt-3; Inhibidores de Hsp90 tales como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-demetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics; temozolomida (Temodal®); inhibidores de la proteína del huso de quinesina, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; Inhibidores de MEK tales como ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer y leucovorina.

[000845] El término "inhibidor de aromatasa" como se utiliza en el presente documento se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógenos, por ejemplo, la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a, esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y,

en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, cetokonazol, vorozol, fadrozol anaztrizol y letrozol. El exemestano se comercializa bajo el nombre comercial Aromasin™. El formestano se comercializa bajo el nombre comercial Lentaron™. El fadrozol se comercializa bajo el nombre comercial Afema™. El anastrozol se comercializa bajo el nombre comercial Arimidex™. El letrozol se comercializa con los nombres comerciales Femara™ o Femar™. La aminoglutetimida se comercializa bajo el nombre comercial Orimeten™. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un inhibidor de aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para receptores de hormonas, tales como tumores de mama.

[000846] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de mTOR, que inhibe la proliferación celular, angiogénesis y absorción de glucosa. En algunas realizaciones, un inhibidor de mTOR es everolimus (Afinitor®, Novartis); temsirolimus (Torisel®, Pfizer); y sirolimus (Rapamune®, Pfizer).

[000847] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de aromatasa. En algunas realizaciones, un inhibidor de aromatasa se selecciona de exemestano (Aromasin®, Pfizer); anastazol (Arimidex®, AstraZeneca) y letrozol (Femara®, Novartis).

[000848] El término “antiestrógeno” como se utiliza en el presente documento se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos en el nivel de receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se comercializa bajo el nombre comercial Nolvadex™. El clorhidrato de raloxifeno se comercializa bajo el nombre comercial Evista™. Fulvestrant se puede administrar bajo el nombre comercial Faslodex™. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos al receptor de estrógeno, tales como tumores de mama.

[000849] El término “antiandrógeno” como se utiliza en el presente documento se refiere a cualquier sustancia que es capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida (Casodex™). El término “agonista de gonadorelina” como se utiliza en el presente documento incluye, pero no se limita a, abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se puede administrar bajo el nombre comercial Zoladex™.

[000850] El término “inhibidor de topoisomerasa I” como se utiliza en el presente documento incluye, pero no se limita a topotecan, gimatecán, irinotecán, camptotecina y sus análogos, 9-

nitrocamptotecina y la camptotecina macromolecular conjugada PNU-166148. El irinotecán se puede administrar, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Camptosar™. Topotecan se comercializa bajo el nombre comercial Hycamptin™.

[000851] El término "inhibidor de topoisomerasa II" como se utiliza en el presente documento incluye, pero no se limita a las antraciclinas tales como doxorrubicina (que incluyen formulación liposómica, tal como CAELYX™), daunorubicina, epirubicina, idarubicina y nemorubicina, la antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. El etopósido se comercializa bajo el nombre comercial Etopophos™. El tenipósido se comercializa bajo el nombre comercial VM 26-Bristol La doxorrubicina se comercializa bajo el nombre comercial Acriblastin™ o Adriamycin™. La epirrubicina se comercializa bajo el nombre comercial Farmorubicin™. Se comercializa la idarubicina bajo el nombre comercial Zavedos™. La mitoxantrona se comercializa bajo el nombre comercial de Novantron.

[000852] El término "agente activo de microtúbulo" se refiere a compuestos para la estabilización de microtúbulos, compuestos para la desestabilización de microtúbulos e inhibidores de polimerización microtublin que incluyen, pero no se limitan taxanos, tales como paclitaxel y docetaxel; alcaloides de la vinca, tales como vinblastina o sulfato de vinblastina, vincristina o sulfato de vincristina y vinorelbina; discodermolida; cochicina y epotilonas y derivados de los mismos. El paclitaxel se comercializa bajo el nombre comercial Taxol™. El docetaxel se comercializa bajo el nombre comercial Taxotere™. El sulfato de vinblastina se comercializa bajo el nombre comercial de Vinblastin R.P™. El sulfato de vincristina se comercializa bajo el nombre comercial Farmistin™.

[000853] El término "agente de alquilación" como se utiliza en el presente documento incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se comercializa bajo el nombre comercial Cyclostin™. La ifosfamida se comercializa bajo el nombre comercial Holoxan™.

[000854] El término "inhibidores de la histona desacetilasa" o "inhibidores de HDAC" se refiere a compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa. Esto incluye, pero no se limita a, ácido hidroxámico suberoilanilida (SAHA).

[000855] El término "antimetabolito antineoplásico" incluye, pero no se limita a, 5-fluorouracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos de desmetilación de ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y los antagonistas del ácido fólico

tales como pemetrexed. La capecitabina se comercializa bajo el nombre comercial Xeloda™. La gemcitabina se comercializa bajo el nombre comercial Gemzar™.

[000856] El término "compuesto de platino" como se utiliza en el presente documento incluye, pero no se limita a, carboplatino, cis-platino, cisplatino y oxaliplatino. El carboplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Carboplat™. El oxaliplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Eloxatin™.

[000857] El término "inhibidor de Bcl-2" como se utiliza en el presente documento incluye, pero no se limita a compuestos que tienen actividad inhibidora contra la proteína 2 del linfoma de células B (Bcl-2), que incluye pero no se limita a ABT-199, ABT-731, ABT-737, apogossypol, inhibidores de pan-Bcl-2 de Ascenta, curcumina (y análogos de la misma), inhibidores duales de Bcl-2/Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), Genasense (G3139), HA14-1 (y análogos del mismo; véase el documento WO2008118802), navitoclax (y análogos del mismo, véase el documento US7390799), NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University), obatoclax (y análogos del mismo, véase el documento WO2004106328), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), compuestos de la serie TW (Univ. de Michigan) y venetoclax. En algunas realizaciones, el inhibidor de Bcl-2 es un agente terapéutico de molécula pequeña. En algunas realizaciones, el inhibidor de Bcl-2 es un peptidomimético.

[000858] El término "compuestos que dirigen/reducen una actividad de proteína o de quinasa de lípidos; o una actividad de proteína o fosfatasa de lípidos; o compuestos anti-angiogénicos adicionales" como se utiliza en el presente documento incluye, pero no se limita a, inhibidores de proteína tirosina quinasa y/o serina y/o de treonina quinasa o inhibidores de lípido quinasa, tales como a) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tales como compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente compuestos que inhiben el receptor de PDGF, tal como un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, tal como imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111; b) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR); c) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad del receptor I del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-IR), tales como compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente compuestos que inhiben la actividad quinasa del receptor IGF- I, o anticuerpos que dirigen al dominio extracelular del

receptor de IGF-I o sus factores de crecimiento; d) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la familia de tirosina quinasas del receptor Trk, o inhibidores de efrina B4; e) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la familia de tirosina quinasas del receptor AxI; f) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad del receptor de tirosina quinasa Ret; g) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad del receptor de tirosina quinasa Kit/SCFR, tales como imatinib; h) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de las tirosina quinasas del receptor C-kit, que son parte de la familia PDGFR, tales como compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la familia de tirosina quinasas del receptor c-Kit, especialmente compuestos que inhiben el receptor c-Kit, tal como imatinib; i) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl, sus productos de fusión génica (por ejemplo, quinasa BCR-Abl) y mutantes, tales como compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica, tal como un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, tal como imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825); j) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de miembros de la proteína quinasa C (PKC) y la familia Raf de serina/treonina quinasas, miembros de la familia MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK y TEC, y/o miembros de la familia de quinasas dependientes de ciclina (CDK) que incluyen derivados de estaurosporina, tales como midostaurina; ejemplos de compuestos adicionales incluyen UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Bryostatin 1, Perifosine; llmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; lsis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina; FTI; PD184352 o QAN697 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (inhibidor de CDK); k) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los inhibidores de proteína-tirosina quinasa, tales como compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de inhibidores de proteína-tirosina quinasa incluyen mesilato de imatinib (Gleevec™) o tirfostina tal como Tirfostina A23/RG-50810; AG 99; Tirfostina AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina B44; enantiómero de tirfostina B44 (+); Tirfostina AG 555; AG 494; Tirfostina AG 556, AG957 y adafostina (éster de adamantilo del ácido 4-{[(2,5-dihidroxifenil)metil]amino}-benzoico; NSC 680410, adafostina); l) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la familia de factores de crecimiento epidérmico de receptores tirosina quinasas ($EGFR_1$ ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo o heterodímeros) y sus mutantes, tales como compuestos que dirigen,

reducen o inhiben la actividad de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de la familia de receptores de tirosina quinasas de EGF, tales como el receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se unen a EGF o ligandos relacionados con EGF, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; trastuzumab (Herceptin™), cetuximab (Erbitux™), Iressa, Tarceva, OSI-774, Cl-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6. 4, E2.11, E6.3 o E7.6.3 y derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina; m) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad del receptor c-Met, tales como compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de c-Met, especialmente compuestos que inhiben la actividad quinasa del receptor c-Met, o anticuerpos que dirigen el dominio extracelular de c-Met o se unen a HGF, n) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad quinasa de uno o más miembros de la familia JAK (JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 y/o pan-JAK), que incluyen pero no limitado a PRT-062070, SB-1578, baricitinib, pacritinib, momelotinib, VX-509, AZD-1480, TG-101348, tofacitinib y ruxolitinib; o) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad quinasa de PI3 quinasa (PI3K), que incluyen, pero no se limitan a, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, buparlisib, pictrelisib, PF-4691502, BYL-719, dactolisib, XL-147, XL-765 e idelalisib; y q) compuestos que se dirigen, reducen o inhiben los efectos de señalización de las rutas de la proteína hedgehog (Hh) o del receptor suavizado (SMO), que incluyen pero no se limitan a ciclopamina, vismodegib, itraconazol, erismodegib e IPI-926 (saridegib).

[000859] Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa son, por ejemplo, inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A o CDC25, tales como ácido okadaico o un derivado del mismo.

[000860] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un antagonista del factor de crecimiento, tal como un antagonista del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), o factor de crecimiento epidérmico (EGF) o su receptor (EGFR). Los antagonistas de PDGF aprobados que se pueden utilizar en la presente invención incluyen olaratumab (Lartruvo®; Eli Lilly). Los antagonistas de EGFR aprobados que se pueden utilizar en la presente invención incluyen cetuximab (Erbitux®, Eli Lilly); necitumumab (Portrazza®, Eli Lilly), panitumumab (Vectibix®, Amgen); y osimertinib (dirigido a EGFR activado, Tagrisso®, AstraZeneca).

[000861] El término “inhibidor de PI3K” como se utiliza en el presente documento incluye, pero no se limita a compuestos que tienen actividad inhibidora contra una o más enzimas en la familia fosfatidilinositol-3-quinasa, que incluyen, pero no se limitan a PI3Kα, PI3Kγ, PI3Kδ, PI3Kβ, PI3K-C2α, PI3K-C2β, PI3K-C2γ, Vps34, p110-α, p110-β, p110-γ, p110-δ, p85-α, p85-β, p55-γ, p150, p101, y p87. Ejemplos de inhibidores de PI3K útiles en esta invención incluyen, pero no se limitan a, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, buparlisib, pictrelisib, PF-4691502, BYL-719, dactolisib, XL-147, XL-765 e idelalisib.

[000862] El término “inhibidor de BTK” como se utiliza en el presente documento incluye, pero no se limita a compuestos que tienen actividad inhibidora contra de Bruton tirosina quinasa (BTK), que incluyen, pero no se limitan a AVL-292 e ibrutinib.

[000863] El término “inhibidor de la SYK”, como se utiliza en el presente documento incluye, pero no se limita a compuestos que tienen actividad inhibidora contra tirosina quinasa de bazo (SYK), que incluyen, pero no se limitan a PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607 y fostamatinib.

[000864] Ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de BTK y afecciones tratables por dichos compuestos en combinación con los compuestos de esta invención se pueden encontrar en los documentos WO2008039218 y WO2011090760, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000865] Ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de SYK y afecciones tratables por dichos compuestos en combinación con los compuestos de esta invención se pueden encontrar en los documentos WO2003063794, WO2005007623 y WO2006078846, cuya totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

[000866] Ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de PI3K, y afecciones tratables por dichos compuestos en combinación con los compuestos de esta invención se pueden encontrar en los documentos WO2004019973, WO2004089925, WO2007016176, US8138347, WO2002088112, WO2007084786, WO2007129161, WO2006122806, WO2005113554, y WO2007044729 cuya totalidad incorpora en el presente documento como referencia.

[000867] Ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de JAK y afecciones tratables por dichos compuestos en combinación con los compuestos de esta invención se pueden encontrar en los documentos WO2009114512, WO2008109943, WO2007053452, WO2000142246, y WO2007070514, cuya totalidad se incorpora en el presente documento.

[000868] Compuestos anti-angiogénicos adicionales incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionado con la inhibición de proteína o lípido quinasa por ejemplo talidomida (Thalomid™) y TNP-470.

[000869] Ejemplos de inhibidores de proteasoma útiles para uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, bortezomib, disulfiram, epigalocatequina-3-galato (EGCG), salinosporamida A, carfilzomib, ONX-0912, CEP-18770, y MLN9708.

[000870] Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa son, por ejemplo, inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A o CDC25, tales como ácido okadaico o un derivado del mismo.

[000871] Los compuestos que inducen procesos de diferenciación celular incluyen, pero no se limitan a, ácido retinoico, α- γ- o δ- tocoferol o α- γ- o δ-tocotrienol.

[000872] El término inhibidor de la ciclooxigenasa como se utiliza en el presente documento incluye, pero no se limita a, inhibidores de COX-2, derivados de ácido 2-arilaminofenilacético 5-alquilo sustituido, tales como celecoxib (Celebrex™), rofecoxib (Vioxx™), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, tal como ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil acético, lumiracoxib.

[000873] El término "bisfosfonatos", como se utiliza en el presente documento incluye, pero no se limita a, ácido etridónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico. El ácido etridónico se comercializa bajo el nombre comercial Didronel™. El ácido clodrónico se comercializa bajo el nombre comercial Bonefos™. El ácido tiludrónico se comercializa bajo el nombre comercial Skelid™. El ácido pamidrónico se comercializa bajo el nombre comercial Aredia™. El ácido alendrónico se comercializa bajo el nombre comercial Fosamax™. El ácido ibandrónico se comercializa bajo el nombre comercial Bondranat™. El ácido risedrónico se comercializa bajo el nombre comercial Actonel™. El ácido zoledrónico se comercializa bajo el nombre comercial Zometa™. El término "inhibidores de mTOR" se refiere a compuestos que inhiben el objetivo de rapamicina en mamíferos (mTOR) y que poseen actividad antiproliferativa tales como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 y ABT578.

[000874] El término "inhibidor de heparanasa" como se utiliza en el presente documento, se refiere a compuestos que dirigen, reducen o inhiben la degradación de sulfato. El término

incluye, pero no se limita a, PI-88. El término “modificador de la respuesta biológica”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a una linfocina o interferones.

[000875] El término “inhibidor de isoformas oncogénicas ras”, tal como H-Ras, K-Ras, o N-Ras, como se utiliza en el presente documento, se refiere a compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad oncogénica de Ras; por ejemplo, un “inhibidor de farnesil transferasa” tal como L-744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra™). El término “inhibidor de la telomerasa”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la telomerasa son especialmente compuestos que inhiben el receptor de la telomerasa, tal como la telomestatina.

[000876] El término “inhibidor de metionina aminopeptidasa” como se utiliza en el presente documento, se refiere a compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de aminopeptidasa metionina. Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa incluyen, pero no se limitan a, bengamida o un derivado de la misma.

[000877] El término “inhibidor de proteasoma” como se utiliza en el presente documento, se refiere a compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, pero no se limitan a, Bortezomib (Velcade™),); carfilzomib (Kyprolis®, Amgen); e ixazomib (Ninlaro®, Takeda), y MLN 341.

[000878] El término “inhibidor de metaloproteinasa de matriz” o (inhibidor “MMP”) como se utiliza en el presente documento incluye, pero no se limita a, inhibidores de peptidomimético y no peptidomimético de colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo, inhibidor peptidomimético de hidroxamato batimastat, y su análogo marimastat biodisponible por vía oral (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

[000879] El término “compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas” como se utiliza en el presente documento incluye, pero no se limitan a, inhibidores de tirosina quinasa similares a FMS, que son compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los receptores de tirosina quinasa similares a FMS (Flt-3R); interferón, 1-β-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfán; e inhibidores de ALK, que son compuestos que dirigen, reducen o inhiben la quinasa del linfoma anaplásico.

[000880] Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de receptores de tirosina quinasa similares a FMS (Flt-3R) son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de la familia de receptores quinasas Flt-3R, tales como PKC412, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

[000881] El término "inhibidores de HSP90" como se utiliza en el presente documento incluye, pero no se limitan a, compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca del HSP90; que degradan, dirigien, reducen o inhiben las proteínas cliente HSP90 a través de la ruta del proteosoma de ubiquitina. Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa de HSP90, tales como 17-alilamino, 17-demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con la geldanamicina; inhibidores de radicicol y HDAC.

[000882] El término "anticuerpos antiproliferativos" como se utiliza en el presente documento incluye, pero no se limita a, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, Erbitux, bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y Anticuerpo 2C4. Por anticuerpos se entiende anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos y fragmentos de anticuerpos siempre que presenten la actividad biológica deseada.

[000883] Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de la presente invención se puede utilizar en combinación con terapias de leucemia estándar, especialmente en combinación con terapias utilizadas para el tratamiento de AML. En particular, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con, por ejemplo, inhibidores de farnesil transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de la AML, tales como Daunorrubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Tenipósido, Mitoxantrona, Idarubicina, Carboplatino y PKC412.

[000884] Otros compuestos anti-leucémicos incluyen, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina, que es el derivado de ribosa 2'-alfa-hidroxi (arabinósido) de desoxicitidina. También se incluye el análogo de purina de hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) y fosfato de fludarabina. Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) tales como el butirato de sodio y el ácido suberoilanilida hidroxámico (SAHA) inhiben la actividad de las enzimas conocidas tales como histonas

desacetilasas. Los inhibidores de HDAC específicos incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), Tricostatina A y compuestos divulgados en el documento US 6,552.065 que incluyen, pero no se limitan a, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxietil){2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente la sal lactato. Los antagonistas del receptor de somatostatina como se utilizan en el presente documento se refieren a compuestos que dirigen, tratan o inhiben el receptor de somatostatina tal como octreótido y SOM230. Los enfoques que dañan las células tumorales se refieren a enfoques tales como la radiación ionizante. El término "radiación ionizante" mencionado anteriormente y en lo sucesivo significa radiación ionizante que se produce como rayos electromagnéticos (tales como rayos X y rayos gamma) o partículas (tales como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se proporciona en, pero no se limita a, la terapia de radiación y es conocida en la técnica. Véase Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, en Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4ª edición, vol. 1, págs. 248 - 275 (1993).

[000885] También se incluyen aglutinantes EDG y los inhibidores de la ribonucleótido reductasa. El término "aglutinantes de EDG", como se utiliza en el presente documento, se refiere a una clase de inmunosupresores que modula la recirculación de linfocitos, tales como FTY720. El término "inhibidores de la ribonucleótido reductasa" se refiere a análogos de nucleósidos de pirimidina o purina que incluyen, pero no se limitan a, fludarabina y/o arabinósido de citosina (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracilo, cladribina, 6-mercaptopurina (especialmente en combinación con ara-C contra ALL) y/o pentostatina. Los inhibidores de la ribonucleótido reductasa son especialmente derivados de hidroxiurea o 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona.

[000886] También se incluyen en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales de VEGF, tales como 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, succinato de 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina; Angiostatin™; Endostatin™; amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos del receptor de anti-VEGF, tales como rhuMAb y RHUFab, aptámero de VEGF tal como Macugon;

Inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgGI VEGFR-2, Angiozyme (RPI 4610) y Bevacizumab (Avastin™).

[000887] La terapia fotodinámica como se utiliza en el presente documento, se refiere a la terapia que utiliza ciertos productos químicos conocidos tales como compuestos fotosensibilizantes para tratar o prevenir cánceres. Ejemplos de terapia fotodinámica incluyen el tratamiento con compuestos, tales como Visudyne™ y porfímero de sodio.

[000888] Los esteroides angiostáticos como se utilizan en el presente documento se refieren a compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como, por ejemplo, Anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11-α-epihidrocotisol, cortexolona, 17α-hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrasona y dexatasona.

[000889] Los implantes que contienen corticosteroides se refieren a compuestos, tales como fluocinolona y dexametasona.

[000890] Otros compuestos quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de plantas, compuestos hormonales y antagonistas; modificadores de la respuesta biológica, preferiblemente linfocinas o interferones; oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos; ARNhc o ARNip; o compuestos diversos o compuestos con otro mecanismo de acción o desconocido.

[000891] Los compuestos de la invención también son útiles tales como compuestos coterapéuticos para uso en combinación con otras sustancias de fármaco tales como sustancias de fármaco anti-inflamatorias, broncodilatadoras o antihistamínicas, particularmente en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias tales como aquellos mencionados anteriormente, por ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de dichos fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o los posibles efectos secundarios de dichos fármacos. Un compuesto de la invención se puede mezclar con la otra sustancia de fármaco en una composición farmacéutica fija o se puede administrar por separado, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia de fármaco. De acuerdo con lo anterior, la invención incluye una combinación de un compuesto de la invención como se describió anteriormente con una sustancia de fármaco antiinflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica o antitusiva, dicho compuesto de la invención y dicha sustancia de fármaco está en la misma o diferente composición farmacéutica.

[000892] Las sustancias de fármaco antiinflamatorias adecuadas incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona; agonistas del receptor de glucocorticoides no esteroides; Antagonistas de LTB4 tales como LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247; antagonistas de LTD4 tales como montelukast y zafirlukast; Inhibidores de PDE4 como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD68787 (Parke -Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID (TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo); Agonistas de A2a; Antagonistas de A2b; y agonistas de los adrenorreceptores beta-2 tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol y, especialmente, formoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen compuestos anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi) y glicopirrolato.

[000893] Las sustancias de fármacos antihistamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofén, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina.

[000894] Otras combinaciones útiles de los compuestos de la invención con fármacos anti-inflamatorios son aquellos con antagonistas de receptores de quimiocinas, por ejemplo antagonistas de CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente CCR-5 tales como los antagonistas de Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D, y antagonistas de Takeda tales como como cloruro de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran-4- aminio (TAK-770).

[000895] La estructura de los compuestos activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar “The Merck Index” o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo IMS World Publications).

[000896] Un compuesto de la presente invención también se puede utilizar en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o radiación. En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado se utiliza como radiosensibilizador, especialmente para el tratamiento de tumores que exhiben poca sensibilidad a la radioterapia.

[000897] Un compuesto de la presente invención se puede administrar solo o en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticos, posible terapia de combinación tomando la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más de otros compuestos terapéuticos siendo escalonados o administrados independientemente uno del otro, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más de otros compuestos terapéuticos. Un compuesto de la presente invención se puede administrar además o adicionalmente, especialmente para terapia tumoral en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, fototerapia, intervención quirúrgica o una combinación de estas. La terapia a largo plazo es igualmente posible como lo es la terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describió anteriormente. Otros posibles tratamientos son la terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión del tumor, o incluso la terapia quimiopreventiva, por ejemplo, en pacientes de riesgo.

[000898] Aquellos agentes adicionales se pueden administrar por separado de una composición que contiene el compuesto de la invención, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, aquellos agentes pueden ser parte de una única forma de dosificación, mezclados junto con un compuesto de esta invención en una única composición. Si se administra como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos se pueden suministrar simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período de tiempo entre sí, normalmente dentro de cinco horas entre sí.

[000899] Como se utiliza en el presente documento, el término “combinación”, “combinado”, y términos relacionados se refiere a la administración simultánea o secuencial de los agentes terapéuticos de acuerdo con esta invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede administrar con otro agente terapéutico de forma simultánea o secuencial en formas de dosificación unitarias separadas o juntas en una forma de dosificación unitaria única. De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria única que comprende un compuesto de la presente invención, un agente terapéutico adicional y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[000900] La cantidad tanto de un compuesto de la invención y el agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describió anteriormente) que se pueden combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del anfitrión tratado y el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones de esta invención se deben formular de manera que se pueda administrar una dosificación de entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención.

[000901] En aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de esta invención pueden actuar sinérgicamente. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en dichas composiciones será menor que la requerida en una monoterapia que utilice solo ese agente terapéutico. En dichas composiciones, se puede administrar una dosis de entre 0,01 y 1.000 µg/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional.

[000902] La cantidad de uno o más de otro agente terapéutico presente en las composiciones de esta invención puede ser no más que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de uno o más de otros agentes terapéuticos en las composiciones divulgadas actualmente variará de aproximadamente el 50 % al 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo. En algunas realizaciones, uno o más de otros agentes terapéuticos se administran en una dosificación de aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %. %, o aproximadamente el 95 % de la cantidad administrada normalmente para ese agente. Como se utiliza en el presente documento, la frase “administrado normalmente” significa la cantidad de un agente terapéutico aprobado por la FDA que se proporciona para dosificación según el prospecto de la etiqueta de la FDA.

[000903] Los compuestos de esta invención, o composiciones farmacéuticas de los mismos, también se pueden incorporar en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. Los stents vasculares, por ejemplo, se han utilizado para superar la reestenosis (nuevo estrechamiento de la

pared del vaso después de una lesión). Sin embargo, los pacientes que utilizan stents u otros dispositivos implantables corren el riesgo de formación de coágulos o activación plaquetaria. Estos efectos no deseados se pueden prevenir o mitigar al recubrir previamente el dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprenda un inhibidor de quinasa. Los dispositivos implantables recubiertos con un compuesto de esta invención son otra realización de la presente invención.

a. Agentes Inmunoncológicos de Ejemplo

[000904] En algunas realizaciones, uno o más de otros agentes terapéuticos es un agente inmunoncológico. Como se utiliza en el presente documento, el término "un agente inmunoncológico" se refiere a un agente que es eficaz para potenciar, estimular y/o regular por aumento las respuestas inmunitarias en un sujeto. En algunas realizaciones, la administración de un agente inmunoncológico con un compuesto de la invención tiene un efecto sinérgico en el tratamiento de un cáncer.

[000905] Un agente inmunoncológico puede ser, por ejemplo, un fármaco de molécula pequeña, un anticuerpo, o una molécula biológica o pequeña. Los ejemplos de agentes inmunoncológicos biológicos incluyen, pero no se limitan a, vacunas contra el cáncer, anticuerpos y citocinas. En algunas realizaciones, un anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En algunas realizaciones, un anticuerpo monoclonal es humanizado o humano.

[000906] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es (i) un agonista de un receptor estimulador (que incluye un coestimulador) o (ii) un antagonista de una señal inhibidora (que incluye una co-inhibidora) sobre las células T, ambos resultan en la amplificación de respuestas de células T específicas de antígeno.

[000907] Algunas de las moléculas estimuladoras e inhibidoras son miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas (IgSF). Una familia importante de ligandos unidos a membrana que se unen a receptores coestimuladores o coinhibidores es la familia B7, que incluye B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA), y B7-H6. Otra familia de ligandos unidos a membrana que se unen a receptores coestimuladores o coinhibidores es la familia de moléculas TNF que se unen a miembros afines de la familia del receptor TNF, que incluye CD40 y CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5,

TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, Linfotoxina α/TNFβ, TNFR2, TNFα, LTβR, Linfotoxina α1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

[000908] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es una citocina que inhibe la activación de células T (por ejemplo, IL-6, IL-10, TGF-β, VEGF, y otras citocinas inmunosupresoras) o una citocina que estimula la activación de células T, para estimular una respuesta inmunitaria.

[000909] En algunas realizaciones, una combinación de un compuesto de la invención y un agente inmunoncológico puede estimular respuestas de células T. En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es: (i) un antagonista de una proteína que inhibe la activación de células T (por ejemplo, inhibidores de puntos de control inmunitarios) tales como CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, Galectin 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, Galectin-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, y TIM-4; o (ii) un agonista de una proteína que estimula la activación de las células T tal como B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 y CD28H.

[000910] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es un antagonista de los receptores inhibidores en las células NK o un agonista de los receptores de activación sobre las células NK. En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es un antagonista de KIR, tal como lirilumab.

[000911] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es un agente que inhibe o suprime macrófagos o monocitos, que incluyen, pero no se limitan a CSF-1R antagonistas tales como anticuerpos antagonistas CSF-1R que incluyen RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) o FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357).

[000912] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico se selecciona de agentes agonistas que ligan receptores coestimuladores positivos, agentes de bloqueo que atenúan la señalización a través de receptores inhibidores, antagonistas y uno o más agentes que aumentan sistémicamente la frecuencia de células T antitumorales, agentes que superan distintas rutas inmunosupresoras dentro del microambiente tumoral (por ejemplo, bloquean la participación del receptor inhibidor (por ejemplo, interacciones PD-L1/PD-1), reducen o inhiben Tregs (por

ejemplo, que utilizan un anticuerpo monoclonal anti-CD25 (por ejemplo, daclizumab)) o por supresión ex vivo de microesferas anti-CD25), inhiben enzimas metabólicas tales como IDO, o revierten/previenen la energía o el agotamiento de las células T) y agentes que desencadenan la activación y/o la inflamación inmunitaria innata en los sitios del tumor.

[000913] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es un antagonista de CTLA-4. En algunas realizaciones, un antagonista de CTLA-4 es un anticuerpo de CTLA-4 antagonista. En algunas realizaciones, un anticuerpo de CTLA-4 antagonista es YERVOY (ipilimumab) o tremelimumab.

[000914] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es un antagonista de PD-1. En algunas realizaciones, se administra un antagonista de PD-1 mediante infusión. En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es un anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a un receptor de Muerte Programada-1 (PD-1) e inhibe la actividad de PD-1. En algunas realizaciones, un antagonista de PD-1 es un anticuerpo de PD-1 antagonista. En algunas realizaciones, un anticuerpo de PD-1 antagonista es OPDIVO (nivolumab), KEYTRUDA (pembrolizumab) o MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico puede ser pidilizumab (CT-011). En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es una proteína recombinante compuesta por el dominio extracelular de PD-L2 (B7-DC) fusionado a la porción Fc de IgG1, denominada AMP-224.

[000915] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es un antagonista de PD-L1. En algunas realizaciones, un antagonista de PD-L1 es un anticuerpo de PD-L1 antagonista. En algunas realizaciones, un anticuerpo de PD-L1 es MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), durvalumab (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874) y MSB0010718C (WO2013/79174).

[000916] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es un antagonista de LAG-3. En algunas realizaciones, un antagonista de LAG-3 es un anticuerpo de LAG-3 antagonista. En algunas realizaciones, un anticuerpo LAG3 es BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218) o IMP-731 o IMP-321 (WO08/132601, WO009/44273).

[000917] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es un agonista de CD137 (41BB). En algunas realizaciones, un agonista de CD137 (4-1BB) es un anticuerpo agonista de CD137. En algunas realizaciones, un anticuerpo CD137 es urelumab o PF-05082566 (WO12/32433).

[000918] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es un agonista de GITR. En algunas realizaciones, un agonista de GITR es un anticuerpo agonista de GITR. En algunas realizaciones, un anticuerpo de GITR es BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO006/105021, WO009/009116) o MK-4166 (WO11/028683).

[000919] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es un antagonista de indolamina (2,3)-dioxigenasa (IDO). En algunas realizaciones, un antagonista de IDO se selecciona de epacadostat (INCB024360, Incyte); indoximod (NLG-8189, NewLink Genetics Corporation); capmanitib (INC280, Novartis); GDC-0919 (Genentech/Roche); PF-06840003 (Pfizer); BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb); Phy906/KD108 (Phytoceutica); una enzima que descompone la quinurenina (Kynase, Kyn Therapeutics); y NLG-919 (WO09/73620, WO009/1156652, WO11/56652, WO12/142237).

[000920] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es un agonista de OX40. En algunas realizaciones, un agonista de OX40 es un anticuerpo de OX40 agonista. En algunas realizaciones, un anticuerpo de OX40 es MEDI-6383 o MEDI-6469.

[000921] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es un antagonista de OX40L. En algunas realizaciones, un antagonista de OX40L es un anticuerpo de OX40 antagonista. En algunas realizaciones, un antagonista de OX40L es RG-7888 (WO06/029879).

[000922] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es un agonista de CD40. En algunas realizaciones, un agonista de CD40 es un anticuerpo de CD40 agonista. En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es un antagonista de CD40. En algunas realizaciones, un antagonista de CD40 es un anticuerpo de CD40 antagonista. En algunas realizaciones, un anticuerpo CD40 es lucatumumab o dacetuzumab.

[000923] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es un agonista de CD27. En algunas realizaciones, un agonista de CD27 es un anticuerpo de CD27 agonista. En algunas realizaciones, un anticuerpo de CD27 es varlilumab.

[000924] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es MGA271 (a B7H3) (WO11/109400).

[000925] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, atezolimab, avelumab, blinatumomab, BMS-936559, catumaxomab, durvalumab, epacadostat, epratuzumab, indoximod, inotuzumab ozogamicin, intelumumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, MED14736,

MPDL3280A, nivolumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, rituximab, ticilimumab, samalizumab, o tremelimumab.

[000926] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es un agente inmunoestimulador. Por ejemplo, los anticuerpos que bloquean el eje inhibidor de PD-1 y PD-L1 pueden desencadenar células T reactivas a tumores activadas y se ha demostrado en ensayos clínicos que inducen respuestas antitumorales duraderas en un número creciente de histologías tumorales, que incluyen algunos tipos de tumores que de forma convencional no se han considerado sensibles a la inmunoterapia. Véase, por ejemplo, Okazaki, T. *et al.* (2013) Nat. Immunol. 14, 1212–1218; Zou *et al.* (2016) Sci. Transl. Med. 8. El anticuerpo de anti-PD-1 nivolumab (Opdivo®, Bristol-Myers Squibb, también conocido como ONO-4538, MDX1106 y BMS-936558), ha mostrado potencial para mejorar la supervivencia general en pacientes con RCC que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de una terapia anti-angiogénica previa.

[000927] En algunas realizaciones, el inmunomodulador terapéutico induce específicamente la apoptosis de células tumorales. Los agentes terapéuticos inmunomoduladores aprobados que se pueden utilizar en la presente invención incluyen pomalidomida (Pomalyst®, Celgene); lenalidomida (Revlimid®, Celgene); mebutato de ingenol (Picato®, LEO Pharma).

[000928] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es una vacuna contra el cáncer. En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer se selecciona de sipuleucel-T (Provenge®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals), que ha sido aprobada para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (resistente a hormonas) asintomático o mínimamente sintomático; y talimogene laherparepvec (Imlygic®, BioVex/Amgen, anteriormente conocido como T-VEC), una terapia viral oncolítica modificada genéticamente aprobada para el tratamiento de lesiones cutáneas, subcutáneas y ganglionares irresecables en el melanoma. En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico se selecciona de una terapia viral oncolítica tal como pexastimogén devacirepvec (PexaVec/JX-594, SillaJen/anteriormente Jennerex Biotherapeutics), un virus vaccinia deficiente en timidina quinasa (TK-) diseñado por ingeniería para expresar GM- LCR, para carcinoma hepatocelular (NCT02562755) y melanoma (NCT00429312); pelareorep (Reolysin®, Oncolytics Biotech), una variante del virus huérfano entérico respiratorio (reovirus) que no se replica en células que no están activadas por RAS, en numerosos cánceres, que incluyen el cáncer colorrectal (NCT01622543); cáncer de próstata

(NCT01619813); cáncer de células epidermoides de cabeza y cuello (NCT01166542); adenocarcinoma pancreático (NCT00998322); y cáncer de pulmón de células no microcíticas (NSCLC) (NCT 00861627); enadenotucirev (NG-348, PsiOxus, anteriormente conocido como ColoAd1), un adenovirus diseñado por ingeniería para expresar un CD80 de longitud completa y un fragmento de anticuerpo específico para la proteína CD3 del receptor de células T, en cáncer de ovario (NCT02028117); tumores epiteliales metastásicos o avanzados tales como cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, carcinoma de células epidermoides de cabeza y cuello y cáncer de glándulas salivales (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax/anteriormente Oncos), un adenovirus diseñado por ingeniería para expresar GM-CSF, en melanoma (NCT03003676); y enfermedad peritoneal, cáncer colorrectal o cáncer de ovario (NCT02963831); GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), virus vaccinia diseñados por ingeniería para expresar beta-galactosidasa (beta-gal)/beta-glucoronidasa o beta-gal/simportador de yoduro de sodio humano (hNIS), respectivamente, se estudiaron en carcinomatosis peritoneal (NCT01443260); cáncer de trompas de Falopio, cáncer de ovario (NCT 02759588); o CG0070 (Cold Genesys), un adenovirus diseñado por ingeniería para expresar GM-CSF, en cáncer de vejiga (NCT02365818).

[000929] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico se selecciona del JX-929 (SillaJen/anteriormente Jennerex Biotherapeutics), un virus vaccinia con déficit en el factor de crecimiento de TK y vaccinia diseñadon por ingeniería para expresar citosina desaminasa, que es capaz de convertir el profármaco 5-fluorocitosina al fármaco citotóxico 5-fluorouracilo; TG01 y TG02 (Targovax/antes Oncos), agentes de inmunoterapia basados en péptidos dirigidos a mutaciones de RAS difíciles de tratar; y TILT-123 (TILT Biotherapeutics), un adenovirus diseñado por ingeniería designado: Ad5/3-E2F-delta24-hTNFα-IRES-hIL20; y VSV-GP (ViraTherapeutics), un virus de la estomatitis vesicular (VSV) diseñado para expresar la glicoproteína (GP) del virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), que se puede diseñar por ingeniería adicionalmente para expresar antígenos diseñados para generar una respuesta de células T $CD8^+$ específica de antígeno.

[000930] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es una célula T diseñada por ingeniería para expresar un receptor de antígeno quimérico, o CAR. Las células T diseñadas para expresar dicho receptor de antígeno quimérico se denominan células CAR-T.

[000931] Las CAR se han construido para que consistan de dominios de unión, que pueden ser derivados de ligandos naturales, fragmentos variables de cadena sencilla (scFv) derivados de

anticuerpos monoclonales específicos para antígenos de superficie celular, fusionados a endodominios que son el extremo funcional del receptor de células T (TCR), tal como el dominio de señalización CD3-zeta de los TCR, que es capaz de generar una señal de activación en los linfocitos T. Tras la unión del antígeno, dichas CAR se ligan a las rutas de señalización endógenas en la célula efectora y generan señales de activación similares a las iniciadas por el complejo TCR.

[000932] Por ejemplo, en algunas realizaciones la célula CAR-T es una de aquellas descritas en la patente de Estados Unidos 8,906,682 (de junio; incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad), que divulga células CAR-T diseñadas por ingeniería para comprender un dominio extracelular que tiene un dominio de unión a antígeno (tal como un dominio que se une a CD19), fusionado a un dominio de señalización intracelular de la cadena zeta del complejo del receptor de antígeno de células T (tal como CD3 zeta). Cuando se expresa en la célula T, CAR es capaz de redirigir el reconocimiento del antígeno en base a la especificidad de unión al antígeno. En el caso de CD19, el antígeno se expresa sobre células B malignas. Actualmente se están realizando más de 200 ensayos clínicos que emplean CAR-T en un amplio rango de indicaciones. [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1].

[000933] En algunas realizaciones, un agente inmunoestimulador es un activador de receptor de ácido retinoico relacionada con el receptor huérfano γ(RORγt). RORγt es un factor de transcripción con funciones clave en la diferenciación y mantenimiento de subconjuntos efectores de tipo 17 de células T CD4+ (Th17) y CD8+ (Tc17), así como en la diferenciación de subpoblaciones de células inmunitarias innatas que expresan IL-17, tales omo las células NK. En algunas realizaciones, un activador de RORγ es LYC-55716 (Lycera), que actualmente se está evaluando en ensayos clínicos para el tratamiento de tumores sólidos (NCT02929862).

[000934] En algunas realizaciones, un agente inmunoestimulador es un agonista o activador de un receptor de tipo toll (TLR). Los activadores adecuados de TLR incluyen un agonista o activador de TLR9 tales como SD-101 (Dynavax). SD-101 es un CpG inmunoestimulador que se está estudiando para linfomas de células B, foliculares y otros linfomas (NCT02254772). Los agonistas o activadores de TLR8 que se pueden utilizar en la presente invención incluyen motolimod (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals) que se está estudiando para el cáncer de células epidermoides de cabeza y cuello (NCT02124850) y cáncer de ovario (NCT02431559).

[000935] Otros agentes inmunoncológicos que se puede utilizar en la presente invención incluyen urelumab (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-CD137; varlilumab (CDX-1127, Celldex Therapeutics), un anticuerpo monoclonal anti-CD27; BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-OX40; lirilumab (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-KIR; monalizumab (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca) un anticuerpo monoclonal anti-NKG2A; andecaliximab (GS-5745, Gilead Sciences), un anticuerpo anti-MMP9; MK-4166 (Merck & Co.), un anticuerpo monoclonal anti-GITR.

[000936] En algunas realizaciones, un agente inmunoestimulador se selecciona entre elotuzumab, mifamurtida, un agonista o activador de un receptor tipo toll, y un activador de RORγt.

[000937] En algunas realizaciones, un agente terapéutico inmunoestimulante es interleucina 15 humana recombinante (rhIL-15). rhIL-15 se ha probado en la clínica como terapia para el melanoma y el carcinoma de células renales (NCT01021059 y NCT01369888) y las leucemias (NCT02689453). En algunas realizaciones, un agente inmunoestimulador es la interleucina 12 humana recombinante (rhIL-12). En algunas realizaciones, un inmunoterapéutico basado en IL-15 es IL-15 heterodimérica (hetIL-15, Novartis/Admune), un complejo de fusión compuesto por una forma sintética de IL-15 endógena complejada a la cadena alfa del receptor de IL-15 de la proteína de unión a IL-15 soluble (IL15:sIL-15RA), que se ha probado en ensayos clínicos de Fase 1 para melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón de células no microcíticas y carcinoma de células epidermoides de cabeza y cuello (NCT02452268). En algunas realizaciones, una interleucina 12 humana recombinante (rhIL-12) es NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.), NCT02544724 o NCT02542124.

[000938] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico se selecciona de aquellos descritod en Jerry L. Adams et al., “Big opportunities for small molecules in immuno-oncology,” Cancer Therapy 2015, Vol. 14, páginas 603-622, cuyo contenido se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, se selecciona un agente inmunoncológico de los ejemplos descritos en la Tabla 1 de Jerry L. Adams et al. En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es una molécula pequeña que dirige un objetivo inmunoncológico seleccionado entre aquellos enumerados en la Tabla 2 de Jerry L. Adams ET.

AL. En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es un agente de molécula pequeña seleccionado de aquellos enumerados en la Tabla 2 de Jerry L. Adams et al.

[000939] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico se selecciona de agentes inmunoncológicos de molécula pequeña descritos en Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic agents," Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2018, Vol. 28, páginas 319-329, cuyo contenido se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es un agente que se dirige a las rutas como se describe en Peter L. Toogood.

[000940] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico se selecciona de aquellos descritos en Sandra L. Ross et al., "Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", PLoS ONE 12(8): e0183390, cuyo contenido se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es una construcción de anticuerpo acoplador de células T biespecífico (BiTE®). En algunas realizaciones, una construcción de anticuerpo acoplador de células T biespecífico (BiTE®) es una construcción de anticuerpo biespecífico CD19/CD3. En algunas realizaciones, una construcción de anticuerpo acoplador de células T biespecífico (BiTE®) es una construcción de anticuerpo biespecífico EGFR/CD3. En algunas realizaciones, una construcción de anticuerpo acoplador de células T biespecífico (BiTE®) activa las células T. En algunas realizaciones, una construcción de anticuerpo acoplador de células T biespecíficas (BiTE®) activa las células T, que liberan citocinas que inducen la regulación por aumento de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y FAS sobre las células de activación inespecífica. En algunas realizaciones, una construcción de anticuerpo acoplador de células T biespecíficas (BiTE®) activa las células T que dan como resultado la lisis inducida de células de activación inespecífica. En algunas realizaciones, las células de activación inespecífica se encuentran en tumores sólidos. En algunas realizaciones, las células de activación inespecífica que se lisan están próximas a las células T activadas por BiTE®. En alguna realización, las células de activación inespecífica comprenden células cancerosas negativas al antígeno asociado a tumor (TAA). En alguna realización, las células de activación inespecífica comprenden células cancerosas negativas para EGFR. En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es un anticuerpo que bloquea el eje PD-L1/PD1 y/o CTLA4. En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es una célula T que se infiltra en el tumor expandida ex vivo. En algunas

realizaciones, un agente inmunoncológico es una construcción de anticuerpo biespecífico o receptores de antígenos quiméricos (CAR) que conectan directamente las células T con los antígenos de superficie asociados a tumores (TAA).

Inhibidores de Puntos de Control Inmunitarios de Ejemplo

[000941] En algunas realizaciones, un agente inmunoncológico es un inhibidor de puntos de control inmunológico como se describe en el presente documento.

[000942] El término "inhibidor de punto de control", como se utiliza en el presente documento se refiere a agentes útiles en la prevención de las células cancerosas de evitar el sistema inmunitario del paciente. Uno de los principales mecanismos de subversión inmunitaria antitumoral se conoce como "agotamiento de las células T", que resulta de la exposición crónica a antígenos que ha conducido a una regulación por aumento de los receptores inhibidores. Estos receptores inhibidores sirven como puntos de control inmunitario con el fin de prevenir reacciones inmunitarias incontroladas.

[000943] Los receptores de PD-1 y co-inhibidores tales como el antígeno de los linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA-4, Atenuador de Linfocitos B y T (BTLA; CD272), dominio-3 de inmunoglobulina de células T y mucina (Tim-3), Gen-3 de Activación de Linfocitos (Lag-3; CD223), y otros a menudo se denominan reguladores de puntos de control. Actúan como "guardianes" moleculares que permiten que la información extracelular dicte si procede la progresión del ciclo celular y otros procesos de señalización intracelular.

[000944] En algunas realizaciones, un inhibidor de punto de control inmunitario es un anticuerpo contra PD-1. PD-1 se une al receptor 1 de muerte celular programada (PD-1) para evitar que el receptor se una al ligando inhibidor PDL-1, anulando de esta manera la capacidad de los tumores para suprimir la respuesta inmunitaria antitumoral del anfitrión.

[000945] En un aspecto, el inhibidor del punto de control es una molécula pequeña o terapéutica biológica. En otro aspecto, el inhibidor del punto de control es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo completamente humano, una proteína de fusión o una combinación de los mismos. En un aspecto adicional, el inhibidor de punto de control inhibe una proteína del punto de control seleccionada de los ligandos de la familia CTLA-4, PDLl, PDL2, PDl, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 o una combinación de los mismos. En

un aspecto adicional, el inhibidor del punto de control interactúa con un ligando de una proteína del punto de control seleccionada de los ligandos de la familia CTLA-4, PDLl, PDL2, PDl, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 o una combinación de los mismos. En un aspecto, el inhibidor del punto de control es un agente inmunoestimulador, un factor de crecimiento de células T, una interleucina, un anticuerpo, una vacuna o una combinación de los mismos. En un aspecto adicional, la interleucina es IL-7 o IL-15. En un aspecto específico, la interleucina es IL-7 glicosilada. En un aspecto adicional, la vacuna es una vacuna de células dendríticas (DC).

[000946] Los inhibidores de puntos de control incluyen cualquier agente que bloquee o inhiba de manera estadísticamente significativa las rutas inhibidoras del sistema inmunitario. Dichos inhibidores pueden incluir inhibidores de moléculas pequeñas o pueden incluir anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que se unen a y bloquean o inhiben receptores de puntos de control inmunitarios o anticuerpos que se unen a y bloquean o inhiben ligandos de receptores de puntos de control inmunitarios. Las moléculas de punto de control ilustrativas que pueden ser objeto de bloqueo o inhibición incluyen, pero no se limitan a, CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, LAG3, TIM3, VISTA, KIR, 2B4 (que pertenece a la familia de moléculas CD2 y se expresa sobre todas las células T de NK, γδ, y CD8+ de memoria(αβ)), CD160 (también conocida como BY55), CGEN-15049, quinasas CHK 1 y CHK2, A2aR, y varios ligandos de la familia B-7. Los ligandos de la familia B7 incluyen, pero no se limitan a, B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 y B7-H7. Los inhibidores de puntos de control incluyen anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, otras proteínas de unión, productos terapéuticos biológicos o moléculas pequeñas que se unen y bloquean o inhiben la actividad de uno o más de CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD 160 y CGEN-15049. Inhibidores del punto de control inmunitario ilustrativos incluyen Tremelimumab (anticuerpo de bloqueo CTLA-4), anti-OX40, Anticuerpo monoclonal PD-L1 (Anti-B7-Hl; MEDI4736), MK-3475 (bloqueador PD-1), Nivolumab (anticuerpo anti-PDl), CT-011 (anticuerpo anti-PDL), anticuerpo monoclonal BY55, AMP224 (anticuerpo anti-PDL1), BMS-936559 (anticuerpo anti-PDL1), MPLDL3280A (anticuerpo anti-PDL1), MSB0010718C (anticuerpo anti-PDL1) y ipilimumab (inhibidor del punto de control anti-CTLA-4). Los ligandos de proteína de punto de control incluyen, pero no se limitan a, PD-L1, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CD28, CD86 y TIM-3.

[000947] En ciertas realizaciones, el inhibidor de punto de control inmunitario se selecciona de un antagonista de PD-1, un antagonista de PD-L1, y un antagonista de CTLA-4. En algunas realizaciones, el inhibidor del punto de control se selecciona del grupo que consiste en nivolumab (Opdivo®), ipilimumab (Yervoy®) y pembrolizumab (Keytruda®). En algunas realizaciones, el inhibidor del punto de control se selecciona de nivolumab (anticuerpo anti-PD-1, Opdivo®, Bristol-Myers Squibb); pembrolizumab (anticuerpo anti-PD-1, Keytruda®, Merck); ipilimumab (anticuerpo anti-CTLA-4, Yervoy®, Bristol-Myers Squibb); durvalumab (anticuerpo anti-PD-L1, Imfinzi®, AstraZeneca); y atezolizumab (anticuerpo anti-PD-L1, Tecentriq®, Genentech).

[000948] En algunas realizaciones, el inhibidor de punto de control se selecciona del grupo que consiste en lambrolizumab (MK-3475), nivolumab (BMS-936558), pidilizumab (CT-011), AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, ipilimumab, lirlumab, IPH2101, pembrolizumab (Keytruda®) y tremelimumab.

[000949] En algunas realizaciones, un inhibidor de punto de control inmunitario es REGN2810 (Regeneron), un anticuerpo anti-PD-1 probado en pacientes con carcinoma de células basales (NCT03132636); NSCLC (NCT03088540); carcinoma cutáneo de células epidermoides (NCT02760498); linfoma (NCT02651662); y melanoma (NCT03002376); pidilizumab (CureTech), también conocido como CT-011, un anticuerpo que se une a PD-1, en ensayos clínicos para el linfoma difuso de células B grandes y el mieloma múltiple; avelumab (Bavencio®, Pfizer/Merck KGaA), también conocido como MSB0010718C), un anticuerpo anti-PD-L1 IgG1 completamente humano, en ensayos clínicos para cáncer de pulmón de células no microcíticas, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, tumores sólidos, cáncer renal, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello y cáncer gástrico; o PDR001 (Novartis), un anticuerpo inhibidor que se une a PD-1, en ensayos clínicos para cáncer de pulmón de células no microcíticas, melanoma, cáncer de mama triple negativo y tumores sólidos avanzados o metastásicos. Tremelimumab (CP-675,206; Astrazeneca) es un anticuerpo monoclonal completamente humano contra CTLA-4 que se ha estudiado en ensayos clínicos para una serie de indicaciones, que incluyen: mesotelioma, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer de pulmón de células no microcíticas, adenocarcinoma ductal pancreático, cáncer pancréatico, cáncer de células germinales, cáncer de células epidermoides de cabeza y cuello, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, cáncer de endometrio, cáncer

metastásico en el hígado, cáncer de hígado, linfoma de células B grandes, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de tiroides anaplásico metastásico, cáncer de urotelio, cáncer de trompas de Falopio, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, sarcoma de tejidos blandos y melanoma. AGEN-1884 (Agenus) es un anticuerpo anti-CTLA4 que se está estudiando en ensayos clínicos de Fase 1 para tumores sólidos avanzados (NCT02694822).

[000950] En algunas realizaciones, un inhibidor de punto de control es un inhibidor de la inmunoglobulina de las células T de mucina que contiene proteína 3 (TIM-3). Los inhibidores de TIM-3 que se pueden utilizar en la presente invención incluyen TSR-022, LY3321367 y MBG453. TSR-022 (Tesaro) es un anticuerpo anti-TIM-3 que se está estudiando en tumores sólidos (NCT02817633). LY3321367 (Eli Lilly) es un anticuerpo anti-TIM-3 que se está estudiando en tumores sólidos (NCT03099109). MBG453 (Novartis) es un anticuerpo anti-TIM-3 que se está estudiando en neoplasias malignas avanzadas (NCT02608268).

[000951] En algunas realizaciones, un inhibidor de punto de control es un inhibidor de inmunoreceptor de células T con dominios Ig y ITIM o TIGIT, un receptor inmunitario sobre ciertas células T y las células NK. Los inhibidores de TIGIT que se pueden utilizar en la presente invención incluyen BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-TIGIT (NCT02913313); OMP-313M32 (Oncomed); y anticuerpo monoclonal anti-TIGIT (NCT03119428).

[000952] En algunas realizaciones, un inhibidor de punto de control es un inhibidor del Gen-3 de Activación de Linfocitos (LAG-3). Los inhibidores de LAG-3 que se pueden utilizar en la presente invención incluyen BMS-986016 y REGN3767 e IMP321. BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-LAG-3, se está estudiando en glioblastoma y gliosarcoma (NCT02658981). El REGN3767 (Regeneron), también es un anticuerpo anti-LAG-3 y se está estudiando en neoplasias malignas (NCT03005782). IMP321 (Immutep S.A.) es una proteína de fusión LAG-3-Ig, que se está estudiando en melanoma (NCT02676869); adenocarcinoma (NCT02614833); y cáncer de mama metastásico (NCT00349934).

[000953] Los inhibidores del punto de control que se pueden utilizar en la presente invención incluyen agonistas de OX40. Los agonistas de OX40 que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen PF-04518600/PF-8600 (Pfizer), un anticuerpo anti-OX40 agonista, en cáncer de riñón metastásico (NCT03092856) y cánceres y neoplasias avanzados (NCT02554812; NCT05082566); GSK3174998 (Merck), un anticuerpo anti-OX40 agonista, en ensayos de cáncer

de Fase 1 (NCT02528357); MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca), un anticuerpo anti-OX40 agonista, en tumores sólidos avanzados (NCT02318394 y NCT02705482); MEDI6469, un anticuerpo anti-OX40 agonista (Medimmune/AstraZeneca), en pacientes con cáncer colorrectal (NCT02559024), cáncer de mama (NCT01862900), cáncer de cabeza y cuello (NCT02274155) y cáncer de próstata metastásico (NCT01303705); y BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-OX40 agonista, en cánceres avanzados (NCT02737475).

[000954] Los inhibidores de punto de control que se pueden utilizar en la presente invención incluyen agonistas de CD137 (también llamados 4-1BB). Los agonistas de CD137 que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen utomilumab (PF-05082566, Pfizer), un anticuerpo anti-CD137 agonista, en linfoma difuso de células B grandes (NCT02951156) y en cánceres y neoplasias avanzados (NCT02554812 y NCT05082566); urelumab (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-CD137 agonista, en melanoma y cáncer de piel (NCT02652455) y glioblastoma y gliosarcoma (NCT02658981).

[000955] Los inhibidores de puntos de control que se pueden utilizar en la presente invención incluyen agonistas de CD27. Los agonistas de CD27 que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen varlilumab (CDX-1127, Celldex Therapeutics), un anticuerpo anti-CD27 agonista, en cáncer de cabeza y cuello de células epidermoides, carcinoma de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de células renales y glioblastoma (NCT02335918); linfomas (NCT01460134); y glioma y astrocitoma (NCT02924038).

[000956] Los inhibidores del punto de control que se pueden utilizar en la presente invención incluyen agonistas del receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides (GITR). Los agonistas de GITR que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen TRX518 (Leap Therapeutics), un anticuerpo anti-GITR agonista, en melanoma maligno y otros tumores sólidos malignos (NCT01239134 y NCT02628574); GWN323 (Novartis), un anticuerpo anti-GITR agonista, en tumores sólidos y linfoma (NCT02740270); INCAGN01876 (Incyte/Agenus), un anticuerpo anti-GITR agonista, en cánceres avanzados (NCT02697591 y NCT03126110); MK-4166 (Merck), un anticuerpo anti-GITR agonista, en tumores sólidos (NCT02132754) y MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca), una molécula de ligando de GITR hexámero agonista con un dominio Fc de IgG1 humano, en tumores sólidos avanzados (NCT02583165).

[000957] Los inhibidores de puntos de control que se pueden utilizar en la presente invención incluyen agonistas de coestimuladores de células T inducibles (ICOS, también conocidos tales

como CD278). Los agonistas de ICOS que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen MEDI-570 (Medimmune), un anticuerpo anti-ICOS agonista, en linfomas (NCT02520791); GSK3359609 (Merck), un anticuerpo anti-ICOS agonista, en Fase 1 (NCT02723955); JTX-2011 (Jounce Therapeutics), un anticuerpo anti-ICOS agonista, en Fase 1 (NCT02904226).

[000958] Los inhibidores de puntos de control que se pueden utilizar en la presente invención incluyen inhibidores del receptor de tipo IgG asesino (KIR). Los inhibidores de KIR que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen lirilumab (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-KIR, en leucemias (NCT01687387, NCT02399917, NCT02481297, NCT02599649), mieloma múltiple (NCT022522) y linfoma (NCT01592370); IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma) en mieloma (NCT01222286 y NCT01217203); e IPH4102 (Innate Pharma), un anticuerpo anti-KIR que se une a tres dominios de la cola citoplasmática larga (KIR3DL2), en linfoma (NCT02593045).

[000959] Los inhibidores de punto de control que se pueden utilizar en la presente invención incluyen inhibidores CD47 de la interacción entre CD47 y la proteína reguladora de señales alfa (SIRPa). Los inhibidores de CD47/SIRPa que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen ALX-148 (Alexo Therapeutics), una variante antagonista de (SIRPa) que se une a CD47 y previene la señalización mediada por CD47/SIRPa, en fase 1 (NCT03013218); TTI-621 (SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics), una proteína de fusión recombinante soluble creada al ligar el dominio de unión a CD47 de terminal N de SIRPa con el dominio Fc de IgG1 humana, actúa al unir CD47 humano y evitar el suminstro de la señal de “no comer” a los macrófagos, se encuentra en ensayos clínicos en Fase 1 (NCT02890368 y NCT02663518); CC-90002 (Celgene), un anticuerpo anti-CD47, en leucemias (NCT02641002); y Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.), en neoplasias colorrectales y tumores sólidos (NCT02953782), leucemia mieloide aguda (NCT02678338) y linfoma (NCT02953509).

[000960] Los inhibidores de puntos de control que se pueden utilizar en la presente invención incluyen inhibidores de CD73. Los inhibidores de CD73 que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen MEDI9447 (Medimmune), un anticuerpo anti-CD73, en tumores sólidos (NCT02503774); y BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-CD73, en tumores sólidos (NCT02754141).

[000961] Los inhibidores de puntos de control que se pueden utilizar en la presente invención incluyen agonistas de la proteína estimuladora de genes de interferón (STING, también conocida

como proteína transmembrana 173, o TMEM173). Los agonistas de STING que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen MK-1454 (Merck), un dinucleótido cíclico sintético agonista, en linfoma (NCT03010176); y ADU-S100 (MIW815, Aduro Biotech/Novartis), un dinucleótido cíclico sintético agonista, en Fase 1 (NCT02675439 y NCT03172936).

[000962] En algunas realizaciones, la inhibición STAT3/degradación puede mejorar significativamente la señalización de STING inducida por CDN e inmunidad antitumoral (Pei et al, *Can Lett* 2019, 450: 110).

[000963] Los inhibidores de puntos de control que se pueden utilizar en la presente invención incluyen inhibidores de CSF1R. Los inhibidores de CSF1R que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen pexidartinib (PLX3397, Plexxikon), un inhibidor de molécula pequeña de CSF1R, en cáncer colorrectal, cáncer pancrèatico, cánceres metastásicos y avanzados (NCT02777710) y melanoma, cáncer de pulmón de células no microcíticas, cáncer de cabeza y cuello de células epidermoides y, tumor del estroma gastrointestinal (GIST) y cáncer de ovario (NCT02452424); e IMC-CS4 (LY3022855, Lilly), un anticuerpo anti-CSF-1R, en cáncer pancréatico (NCT03153410), melanoma (NCT03101254) y tumores sólidos (NCT02718911); y BLZ945 (metilamida del ácido 4- [2 ((1R, 2R) -2-hidroxiciclohexilamino) -benzotiazol-6-iloxil] -piridina-2-carboxílico, Novartis), un inhibidor de CSF1R disponible por vía oral, en tumores sólidos avanzados (NCT02829723).

[000964] Los inhibidores del punto de control que se pueden utilizar en la presente invención incluyen inhibidores del receptor NKG2A. Los inhibidores del receptor NKG2A que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen monalizumab (IPH2201, Innate Pharma), un anticuerpo anti-NKG2A, en neoplasias de cabeza y cuello (NCT02643550) y leucemia linfocítica crónica (NCT02557516).

[000965] En algunas realizaciones, el inhibidor de punto de control inmunitario se selecciona de nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, avelumab, durvalumab, atezolizumab, o pidilizumab.

EJEMPLIFICACIÓN

Abreviaturas

Ac: acetil

AcOH: ácido acético

ACN: acetonitrilo

Ad: adamantilo

AIBN: 2,2'-azo bisisobutironitrilo

Anhid: anhidro

Ac: acuoso

B_2Pin_2: bis (pinacolato) diboron -4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano)

BINAP: 2,2'-bis (difenilfosfino) -1,1'-binaftilo

BH_3: Borano

Bn: bencilo

Boc: *terc*-butoxicarbonilo

Boc_2O: dicarbonato de di-terc-butilo

BPO: peróxido de benzoilo

^{n}BuOH: n-butanol

CDI: carbonildiimidazol

COD: ciclooctadieno

d: día

DABCO: 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano

DAST: trifluoruro de dietilaminoazufre

dba: dibencilidenacetona

DBU: 1,8-diazobiciclo[5.4.0]undec-7-eno

DCE: 1,2-dicloroetano

DCM: diclorometano

DEA: dietilamina

DHP: dihidropirano

DIBAL-H: hidruro de diisobutilaluminio

DIPA: diisopropilamina

DIPEA o DIEA: N,N-diisopropiletilamina

DMA: N,N-dimetilacetamida

DME: 1,2-dimetoxietano

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

DMF: N,N-dimetilformamida

DMP: periodinano de Dess-Martin

DMSO- sulfóxido de dimetilo

DPPA: azida de difenilfosforilo

dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

EDC o EDCI: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

ee: exceso enantiomérico

ESI: ionización por electropulverización

EA: acetato de etilo

EtOAc: acetato de etilo

EtOH: etanol

FA: ácido fórmico

H o hrs: horas

HATU: hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio

HCl: ácido clorhídrico

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución

HOAc: ácido acéticoácido

IBX:2-yodoxibenzoico

IPA: alcohol isopropílico

KHMDS: hexametildisilazida de potasio

K_2CO_3: carbonato de potasio

LAH: hidruro de aluminio litio

LDA: diisopropilamida de litio

m-CPBA: ácido meta-cloroperbenzoico

M: molar

MeCN: acetonitrilo

MeOH: metanol:

Me_2S: sulfuro de dimetilo

MeONa: metilato de sodio

Mei: yodometano

min: minuto

ml: mililitros

mM: milimolar

mmol: milimoles

MPa: mega pascal

MOMCl: éter de metil clorometilo

MsCl: cloruro de metanosulfonilo

MTBE: éter de metil *terc*-butilo

nBuLi: n-butillitio

$NaNO_2$: nitrito de sodio

NaOH: hidróxido de sodio

Na_2SO_4: sulfato de sodio

NBS: N-bromos u ccinimida

NCS: N-clorosuccinimida

NFSI: N-Fluorobencenosulfonimida

NMO: N-óxido de N-metilmorfolina

NMP: N-metilpirrolidina

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

ºC: grados Celsius

Pd/C: Paladio sobre carbono

Pd $(OAc)_2$: Acetato de paladio

PBS: solución salina tamponada con fosfato

PE: éter de petróleo

$POCl_3$: oxicloruro de fósforo

PPh_3: trifenilfosfina

PyBOP: hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio

Rel: relativo

T.amb o ta: temperatura ambiente

sat: saturado:

SEMCl: éter de clorometil-2 trimetilsililetilo

SFC: cromatografía de fluido supercrítico

$SOCl_2$: dicloruro de azufre

tBuOK: *terc*-butóxido de potasio

TBAB: bromuro de tetrabutilamonio

TBAI: yoduro de tetrabutilamonio

TEA: trietilamina

Tf: trifluorometanosulfonato de

TFAA, TFMSA o Tf_2O: anhídrido trifluorometanosulfónico

TFA: ácido trifluoroacético

TIPS: triisopropilsililo

THF: tetrahidrofurano:

THP: tetrahidropirano

TLC: cromatografía de capa fina

TMEDA: tetrametiletilendiamina

pTSA: ácido para-toluenosulfónico

wt: peso

Xantfos: 4,5-bi s (difenilfosfino) -9,9-dimetilxanteno

Métodos Sintéticos Generales

[000966] Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no se deben interpretar como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona de otro modo, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica.

[000967] Todos los materiales de partida, componentes fundamentales, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención están comercialmente disponibles o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidas por un experto ordinario en la técnica (Houben-Weyl 4ª Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

[000968] Todas las reacciones se llevan a cabo en atmósfera de nitrógeno o argón a menos que se indique lo contrario.

[000969] La RMN de protón (RMN ^{1}H) se realiza en disolvente deuterado. En ciertos compuestos descritos en el presente documento, uno o más desplazamientos ^{1}H se superponen con las señales residuales de proteo disolvente; estas señales no se han informado en el experimento proporcionado a continuación.

Tabla 2: Instrumentos analíticos

LCMS	Shimadzu UFLC MS: LCMS-2020 Agilent Technologies serie 1200 MS: Agilent Technologies 6110 Agilent Technologies serie 1200 MS: LC/MSD VL
RMN	BRUKER AVANCE III/400; Frecuencia (MHz) 400.13; Núcleo: 1H; Número de Transitorios: 8
Prep-HPLC	Sistemas Gilson GX-281: instrumentos GX-A, GX-B, GX-C, GX-D, GX-E, GX-F, GX-G y GX-H
GCMS	SHIMADZU GCMS-QP2010 Ultra
cSFC analítico	Agilent Technologies 1290 Infinity
Prep-cSFC	Waters SFC Prep 80

[000970] Para datos LCMS ácido: Se registró LCMS sobre un Agilent 1200 Series LC/MSD o Shimadzu LCMS2020 equipado con ionización por electropulverización y detector de MS cuádruple [ES+ve para dar MH^{+}] y equipado con Chromolith Flash RP-18e 25*2,0 mm, eluyendo con 0,0375 % de volumen de TFA en agua (solvente A) y 0,01875 % de volumen de TFA en acetonitrilo (solvente B). Se registró otro LCMS sobre un Agilent 1290 Infinity RRLC adherido con detector de Masa Agilent 6120. La columna utilizada fue BEH C18 50*2,1 mm, 1,7 micrones. El flujo de columna fue 0,55 ml/min y fase móvil se utilizaron (A) Acetato de Amonio 2 mM en Ácido Fórmico al 0,1 % en agua y (B) Ácido Fórmico al 0,1 % en acetonitrilo.

[000971] Para datos LCMS básicos: Se registró LCMS sobre un Agilent 1200 Series LC/MSD o Shimadzu LCMS 2020 equipado con ionización por electropulverización y detector de MS cuádruple [ES+ve para dar MH^{+}] y equipado con columnas Xbridge C18, 2,1X50 mm empacadas con columnas de 5 mm C18-recubierta con silicio o Kinetex EVO C18 2,1X30 mm

empacadas con 5 mm C18-recubiertas de silicio, eluyendo con 0,05 % de volumen $NH_3 \cdot H_2O$ en agua (solvente A) y acetonitrilo (solvente B).

[000972] Método Analítico de HPLC: HPLC se llevó a cabo sobre X Bridge C18 150*4,6 mm, 5micrones. El flujo de columna fue 1,0 ml /min y fase móvil se utilizaron (A) Amoniaco al 0,1 % en agua y (B) Amoniaco al 0,1 % en acetonitrilo.

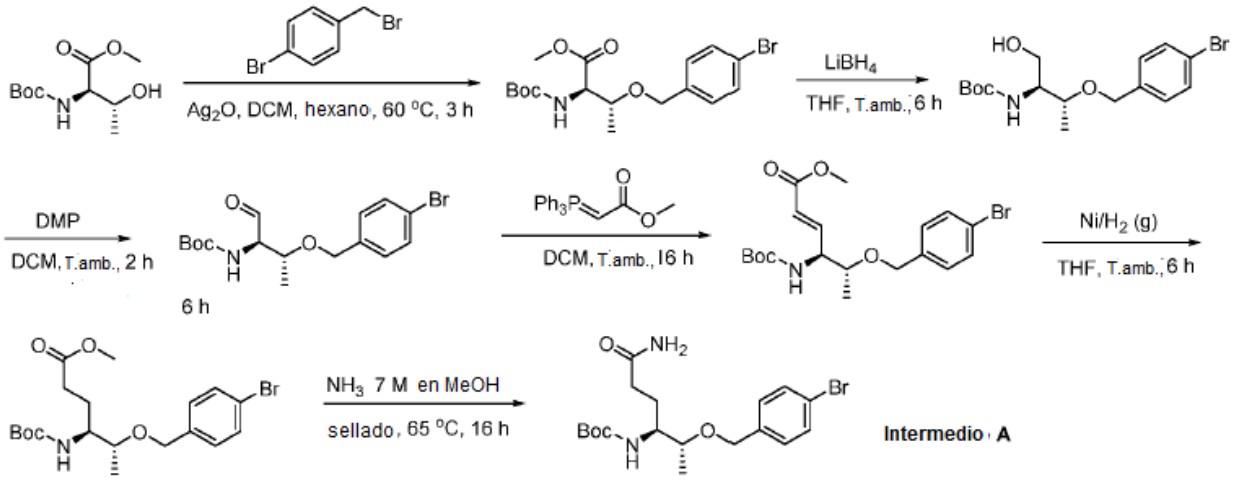
[000973] Método analítico de HPLC Prep: El compuesto se purificó sobre Shimadzu LC-20AP y detector UV. La columna utilizada fue X-BRIDGE C18 (250*19)mm, 5µ. El flujo de columna fue 16,0 ml/min. Fase móvil se utilizaron (A) Ácido Fórmico al 0,1 % en agua y (B) Acetonitrilo Método básico utilizado (A) bicarbonato de amonio 5 mM y NH3 al 0,1 % en agua y (B) Acetonitrilo o (A) Hidróxido de Amonio al 0,1 % en agua y (B) Acetonitrilo. Se registraron los espectros UV a 202nm & 254nm.

[000974] Método de RMN: Los espectros de RMN 1H se registraron en una Sonda Bruker Ultra Shield Advance 400 MHz/5 mm (BBFO). Los desplazamientos químicos se informan en partes por millón.

[000975] Como se representa en los siguientes Ejemplos, en ciertas realizaciones de ejemplo, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales representan la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos por un experto en la técnica, se pueden aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el presente documento.

Intermedios

_N_-[(3_S_,4_R_)-4-[(4-bromofenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de _terc_-butilo (Intermedio A)



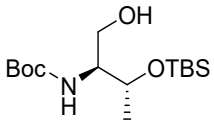
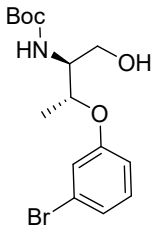
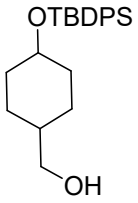
[000976] Etapa 1. (2*R*,3*R*)-3-[(4-bromofenil)metoxi]-2-[[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]butanoato de metilo. A una solución de (2*R*,3*R*)-2-[[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]-3-hidroxibutanoato de metilo (11,7 g, 50,2 mmol) y 1-bromo-4-(bromometil)benceno (15,1 g, 60,2 mmol) en DCM (80 ml) se agregaron óxido de plata (17,4 g, 75,2 mmol) y *n*-hexano (10 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta filtrada se lavó con DCM (3 x 80 ml). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo para producir el compuesto del título como un aceite amarillo claro (7,30 g, 35 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48-7,41 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,28 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 9,0, 3,9 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,83 (td, J = 6,4, 4,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 3H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 402,15, 404,15.

[000977] Etapa 2. *N*-[(2*S*,3*R*)-3-[(4-bromofenil)metoxi]-1-hidroxibutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo. A una solución de (2*R*,3*R*)-3-[(4-bromofenil)metoxi]-2-[[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]butanoato de metilo (7,00 g, 17,4 mmol) en THF (20 ml) se agregó $LiBH_4$ (solución 2 M en THF, 17,5 ml, 538 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (100 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de

etilo al 30 % en éter de petróleo para producir el compuesto del título como un aceite amarillo claro (6,50 g, 95 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50-7,45 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 5,37-5,26 (m, 1H), 4,58 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 11,5, 3,5 Hz, 1H), 3,85-3,76 (m, 1H), 3,64 (dd, J = 11,5, 3,7 Hz, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 2,81 (s, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,26 (dd, J = 6,8, 2,2 Hz, 3H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 23)]^+$ = 396,20, 398,20.

[000978] Los siguientes intermedios en la **Tabla 3** se prepararon de acuerdo con la Etapa 2 del procedimiento para preparar el Intermedio A.

Tabla 3. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

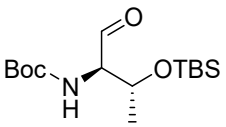
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
A-2-1		*N*-[(2*S*, 3*R*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-1-hidroxibutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	320,15	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,24-4,15 (m, 1H), 4,17-4,09 (m, 1H), 3,63 (dd, J = 11,6, 3,4 Hz, 1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,26 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,11 (s, 6H)
A-2-2		*N*-[(2*S*,3*R*)-3-(3-bromofenoxi)-1-hidroxibutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	360,00, 362,00	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,64 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,53-4,47 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,20 (d, J = 6,3 Hz, 3H)
A-2-3		[4-[(*terc*-butildifenilsilil)oxi]ciclohexil]metanol	N/A	(400 MHz, CDCl3) δ 7,75-7,65 (m, 4H), 7,46-7,37 (m, 6H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,39 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89 (dd, J = 13,4, 3,8 Hz, 2H), 1,72 (d,

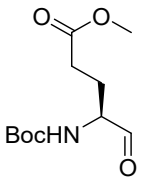
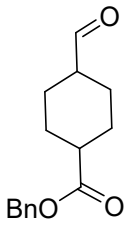
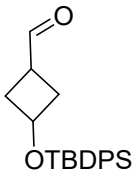
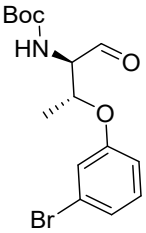
				J = 13,4 Hz, 2H), 1,46-1,39 (m, 4H), 1,08 (s, 9H), 0,89-0,78 (m, 2H)

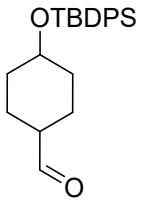
[000979] Etapa 3. N-[(2R,3R)-3-[(4-bromofenil)metoxi]-1-oxobutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo. A una mezcla de N-[(2S,3R)-3-[(4-bromofenil)metoxi]-1-hidroxibutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo (6,50 g, 17,4 mmol) en DCM (200 ml) se agregó DMP (9,58 g, 22,6 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitación durante 2 horas adicionales, se filtró la mezcla resultante. La torta filtrada se lavó con DCM (2 x 10 ml). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo para producir el compuesto del título como un aceite amarillo claro (5,30 g, 74 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,77 (s, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 7,22-7,09 (m, 2H), 5,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 7,2, 3,9 Hz, 1H), 3,92 (qd, *J* = 6,6, 4,4, 2,6 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,40 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); MS (ESI, *m/z*): $[(M - 1)]^+$ = 371,00, 373,00.

[000980] Los intermedios en la **Tabla 4** se prepararon de acuerdo con la Etapa 3 del procedimiento para preparar el Intermedio A.

Tabla 4. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: [(M + 1)]$^+$**	**^{1}H-RMN**
A-3-1		*N*-[(2*R*, 3*R*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-1-oxobutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	318,20	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,81 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 1,48 (s, 9H), 0,94 (d, *J* = 2,6 Hz, 3H), 0,91 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 0,87 (s, 9H), 0,09 (s, 6H)

A-3-2		(*S*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-oxopentanoato de metilo	246,13	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,63 (s, 1H), 5,25-5,22 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,57-2,39 (m, 2H), 2,34-2,30 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).
A-3-3		4-formilciclohexano-1-carboxilato de bencilo	247,13	(400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,68 (s, 1H), 7,43-7,30 (m, 5H), 5,14 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 2,52 (p, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,38 (tt, *J* = 6,5, 4,9 Hz, 1H), 1,99 (dq, *J* = 12,1, 5,6 Hz, 2H), 1,86-1,68 (m, 4H), 1,68-1,51 (m, 2H)
A-3-4		3-[(*terc*-butildifenilsilil)oxi]ciclobutano-1-carbaldehído	N/A	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,71-7,62 (m, 4H), 7,50-7,34 (m, 6H), 4,40 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,14-4,02 (m, 1H), 2,47-2,30 (m, 1H), 2,32-2,09 (m, 2H), 2,05-1,72 (m, 2H), 1,04 (s, 9H)
A-3-5		*N*-[(2*R*,3*R*)-3-(3-bromofenoxi)-1-oxobutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	$[(M - 1)]^-$ = 356,05, 358,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,59 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,19-7,06 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,29-4,13

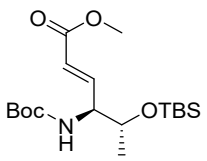
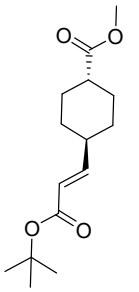
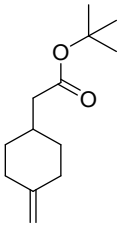
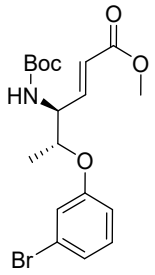
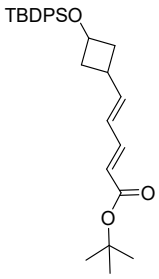
				(m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)
A-3-6		4-[(*terc*-butildifenilsilil)oxi]ciclohexano-1-carbaldehído	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,50 (s, 1H), 7,64-7,52 (m, 4H), 7,52-7,35 (m, 6H), 3,64-3,58 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 1,91-1,67 (m, 4H), 1,45-1,30 (m, 2H), 1,23-1,06 (m, 2H), 1,01 (s, 9H)

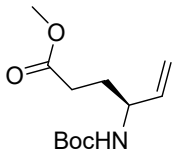
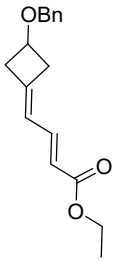
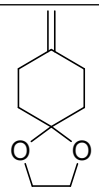
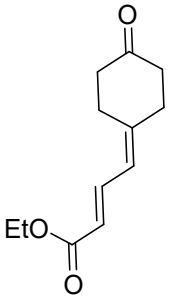
[000981] Etapa 4. (2*E*,4*S*,5*R*)-5-[(4-bromofenil)metoxi]-4-[[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]hex-2-enoato de metilo. A una solución de N-[(2R,3R)-3-[(4-bromofenil)metoxi]-1-oxobutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo (20,3 g, 54,5 mmol) en DCM (350 ml) se agregó 2-(trifenil-lambda5-fosfanilideno)acetato de metilo (20,1 g, 60,0 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitación durante 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo. Las fracciones deseadas se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (20,5 g, 85 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,94-6,86 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,81-4,78 (m, 1H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,33 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H), 4,26-4,21 (m, 1H), 3,92-3,88 (m, 4H), 3,81 (s, 5H), 3,58-3,53 (m, 4H), 3,47-3,41 (m, 3H), 2,80-2,54 (m, 7H), 1,88 (s, 5H), 1,27 (s, 3H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 23)]^+$ = 450,20, 452,20.

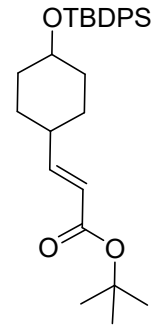
[000982] Los intermedios en la **Tabla 5** se prepararon de acuerdo con la Etapa 4 del procedimiento para preparar el Intermedio A.

Tabla 5. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: [(M + 1)]$^+$**	**^{1}H-RMN**

A-4-1		(2*E*, 4*S*, 5*R*)-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]hex-2-enoato de metilo	374,25	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94 (dd, *J* = 15,7, 6,6 Hz, 1H), 5,99 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 4,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,15 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,12 (s, 6H)
A-4-2		(1*r*,4*r*)-4-((*E*)-3-(*terc*-butoxi)-3-oxoprop-1-en-1-il)ciclohexano-1-carboxilato de metilo	N/A	(400 MHz, DMSO-*d*6) δ 6,73 (dd, *J* = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 15,7, 1,4 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 1H), 2,14-2,10 (m, 1H),1,98-1,88 (m, 2H), 1,81-1,74 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,38-1,34 (m, 2H), 1,18-1,14 (m, 2H).
A-4-3		2-(4-metilenociclohexil)acetato de *terc*-butilo	N/A	(300 MHz, CDCl3) δ 4,63 (s, 2H), 2,33-2,30 (m, 2H), 2,14 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,7-2,04 (m, 2H), 2,00-1,77 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,18-1,01 (m, 2H).
A-4-4		(2*E*,4*S*,5*R*)-5-(3-bromofenoxi)-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]hex-2-enoato de metilo	414,05, 416,05	(300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,37-7,20 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 7,01-6,88 (m, 2H), 6,03 (dd, *J* = 15,7, 1,6 Hz, 1H), 4,61-4,40 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,20 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H)
A-4-5		(2*E*,4*E*)-5-[3-[(*terc*-butildifenilsilil)oxi]ciclobutil]penta-2,4-dienoato de *terc*-butilo	N/A	(400 MHz, Metanol-*d*4) δ 7,69-7,65 (m, 4H), 7,48-7,36 (m, 6H), 7,20-7,11 (m, 1H), 6,16-6,11 (m, 1H), 5,75 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,21-4,13 (m, 1H), 2,39-2,33 (m, 3H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,04 (s,

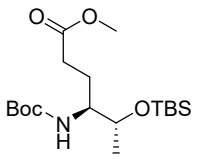
				9H), 0,95-0,85 (m, 2H)
A-4-6		(4*S*)-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]hex-5-enoato de metil	244,20	(400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5,76 (ddd, *J* = 17,2, 10,4, 5,6 Hz, 1H), 5,26-5,10 (m, 2H), 4,56-4,53 (m, 1H), 4,21-4,04 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,82-1,78 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).
A-4-7		(2*E*)-4-[3-(benciloxi)ciclobutilideno]but-2-enoato de etilo	[(M + Na)]+ = 294,20	(400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,40-7,27 (m, 5H), 7,13 (dd, *J* = 15,3, 11,4 Hz, 1H), 6,20-6,12 (m, 1H), 5,84 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,26-3,11 (m, 1H), 3,07-2,94 (m, 1H), 2,79-2,74 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).
A-4-8		8-metilideno-1,4-dioxaspiro[4.5]decano	N/A	(400 MHz, CDCl3) *δ* 4,71-4,67 (m, 2H), 4,02-3,97 (m, 4H), 2,33-2,28 (m, 4H), 1,76-1,70 (m, 4H)
A-4-9		(2*E*)-4-(4-oxociclohexiliden o)but-2-enoato de etilo	N/A	(300 MHz, DMSO-d_6) *δ* 7,56-7,47 (m, 1H), 6,25 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 4,22-4,08 (m, 2H), 2,79-2,74 (m, 2H), 2,64-2,62 (m 2H), 2,45-2,38 (m, 4H), 1,27-1,20 (m, 3H)

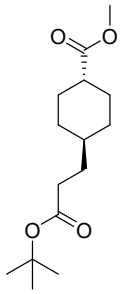
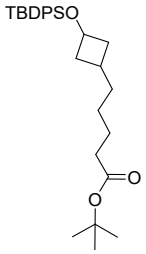
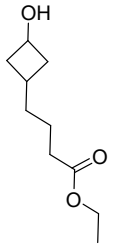
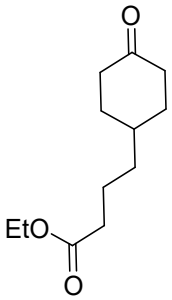
A-4-10		(2*E*)-3-[4-[(terc-butildifenilsilil)oxi]ciclohexil]prop-2-enoato de *terc*-butilo	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66-7,58 (m, 4H), 7,52-7,40 (m, 6H), 6,65 (dd, *J* = 15,7, 6,9 Hz, 1H), 5,64 (dd, *J* = 15,8, 1,4 Hz, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,80 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,65 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,05-0,98 (m, 12H), 0,89-0,83 (m, 1H)

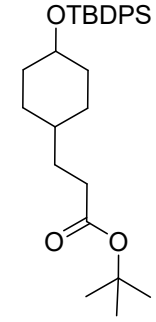
[000983] Etapa 5. (4*S*,5*R*)-5-[(4-bromofenil)metoxi]-4-[[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]hexanoato de metilo. A una solución de (2*E*,4*S*,5*R*)-5-[(4-bromofenil)metoxi]-4-[[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]hex-2-enoato de metilo (20,0 g, 46,7 mmol) en THF (350 ml) se agregó aleación de aluminio y níquel (4,00 g, 4,70 mmol, 10 % porcentaje en peso) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se purgó con hidrógeno durante 3 veces y se agitó durante 16 horas bajo atmósfera de hidrogenación (2 atm.) a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla resultante. La torta filtrada se lavó con THF (3 x 100 ml). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite amarillo claro (19,0 g, 85 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 7,53-7,39 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,70 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,38 (dd, *J* = 11,5, 6,3 Hz, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,41-2,32 (m, 2H), 1,95 (dtd, *J* = 15,4, 7,9, 7,4, 3,1 Hz, 1H), 1,67 (tdd, *J* = 14,4, 11,9, 9,7, 7,0 Hz, 1H), 1,42 (d, *J* = 4,1 Hz, 9H), 1,18 (dd, *J* = 6,2, 3,9 Hz, 3H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 23)]^+$ = 452,20, 454,20.

[000984] Los intermedios en la **Tabla 6** se prepararon de acuerdo con la Etapa 5 del procedimiento para preparar el Intermedio A.

Tabla 6. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
A-5-1		(4*S*, 5*R*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-((*terc*-	376,20	(400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 4,58 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,47 (s, 1H), 2,50-2,32 (m, 2H), 1,95 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,70-1,60

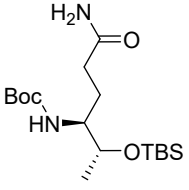
		butildimetilsilil)oxihexanoato de metilo		(m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,15 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,07 (s, 6H)
A-5-2		(1*r*,4r)-4-(3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,58 (s, 3H), 2,26-2,15 (m, 3H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,41-1,39 (m, 11H), 1,37-1,24 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 1H), 0,97-0,90 (m, 2H).
A-5-3		5-[3-[(*terc*-butildifenilsilil)oxi]ciclobutil]pentanoato de *terc*-butilo	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61-7,59 (m, 4H), 7,46-7,40 (m, 6H), 4,09-4,02 (m, 1H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,16-2,11 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 3H), 1,47-1,40 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,37-1,19 (m, 3H), 1,18-1,08 (m, 2H), 0,97 (s, 9H)
A-5-4		4-(3-hidroxiciclobutil) butanoato de etilo	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,90 (br, 1H), 4,16 (p, *J* = 6,7 Hz, 0,4 H), 4,05 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,90-3,81 (m, 0,6H), 2,34-2,21 (m, 3H), 2,18-1,96 (m, 1H), 1,94-1,79 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 1H), 1,48- 1,27 (m, 4H), 1,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).
A-5-5		4-(4-oxociclohexil)butanoato de etilo	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 4,09-4,04 (m, 2H), 2,50-2,27 (m, 4H), 2,27-2,14 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,79-1,65 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 2H), 1,40-1,23 (m, 4H), 1,21-1,17(m, 3H)

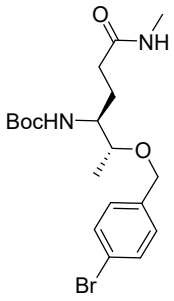
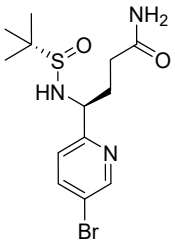
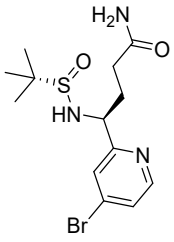
A-5-6		3-[4-[(*terc*-butildifenilsilil)oxi]ciclohexil]propanoato de *terc*-butilo	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65-7,58 (m, 4H), 7,50-7,39 (m, 6H), 3,60-3,52 (m, 1H), 2,12 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,76 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 1,60 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,35-1,22 (m, 4H), 1,19-1,07 (m, 1H), 1,00 (s, 9H), 0,79-0,65 (m, 2H)

[000985] Etapa 6. *N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-bromofenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio A). Se agregó (4*S*,5*R*)-5-[(4-bromofenil)metoxi]-4-[[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]hexanoato de metilo (13,8 g, 32,1 mmol) a una solución de NH_3 7 M (g) en MeOH (120 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se selló y se agitó durante 16 horas a 90 ºC. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 μm, 330 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L de NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 35 % - 55 % de B en 25 min; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Detector: UV 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 48 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (8,30 g, 63 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,75-6,62 (m, 2H), 4,51-4,41 (m, 2H), 3,41 (tt, *J* = 11,9, 6,7 Hz, 2H), 2,04 (qdd, *J* =15,1, 9,7, 5,9 Hz, 2H), 1,77 (dt, *J* = 6,9, 3,7 Hz, 1H), 1,48 (ddd, *J* = 14,2, 9,9, 5,4 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,06 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 415,15, 417,15.

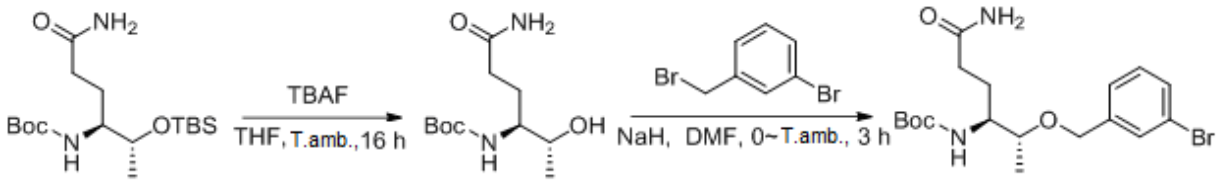
[000986] Los intermedios en la **Tabla 7** se prepararon de acuerdo con la Etapa 6 del procedimiento para preparar el Intermedio A.

Tabla 7. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
A1		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-1-	361,35	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,36 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,75 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,90 (qd, *J* = 6,3, 3,4 Hz, 1H), 3,57-3,45 (m, 1H), 2,37-2,17 (m, 2H),

		carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo		2,00-1,87 (m, 1H), 1,64 (ddt, *J* = 14,3, 12,2, 6,4 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,14 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H)
A2		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-bromofenil)metoxi]-1-(metilcarbamoil)pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	429,13, 431,13	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,81 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,69-3,51 (m, 2H), 2,82 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H), 2,33-2,14 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,77-1,59 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,20 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H)
A51		(4*S*)-4-(5-bromopiridin-2-il)-4-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]butanamida	362,10, 364,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34-8,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,65-7,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,79-5,77 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,34-4,29 (m, 1H), 2,22-1,98 (m, 3H), 1,95-1,70 (m, 1H), 1,08 (s, 9H)
A52		(4*S*)-4-(4-bromopiridin-2-il)-4-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]butanamida	362,00, 364,00	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,41 (dd, *J* = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,86 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,32 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,22-1,97 (m, 3H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,10 (s, 9H)

_N_-[(3_S_,4_R_)-4-[(3-bromofenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de _terc_-butilo (Intermedio A3)

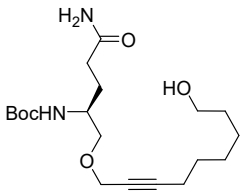


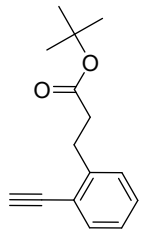
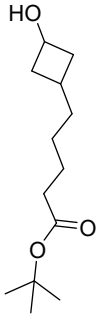
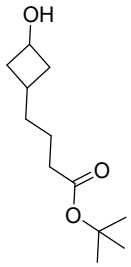
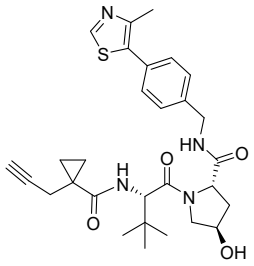
Intermedio A3

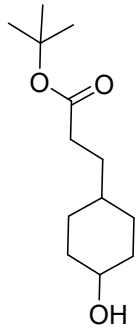
[000987] Etapa 1: *N*-[(3*S*, 4*R*)-1-carbamoil-4-hidroxipentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo. A una solución de *N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (36,0 g, 99,8 mmol) en THF (720 ml) se agregó TBAF (31,3 g, 120 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitación durante 16 h adicionales, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (50:1 a 10:1) para producir el compuesto del título como un sólido incoloro (22,0 g, 90 %): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 6,45 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,64 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 3,45-3,33 (m, 1H), 2,36-2,17 (m, 2H), 2,03 (dtd, J = 13,3, 6,6, 3,4 Hz, 1H), 1,66-1,52 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 3H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + H)]^+$ = 247,25.

[000988] Los intermedios en la **Tabla 8** se prepararon de acuerdo con la etapa 1 del procedimiento para preparar el Intermedio A3.

Tabla 8. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Inter medio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: [(M + 1)]$^+$**	**^{1}H-RMN**
A3-1-1		(*S*)-(5-amino-1-((9-hidroxinon-2-in-1-il)oxi)-5-oxopentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo	371,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,38 (td, J = 6,5, 5,2 Hz, 2H), 3,31-3,26 (m, 2H), 2,23-2,18 (m, 2H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,43 (dd, J = 14,0, 7,0 Hz, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,36

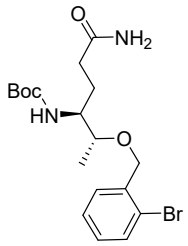
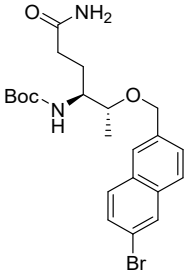
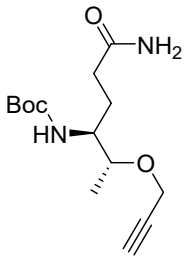
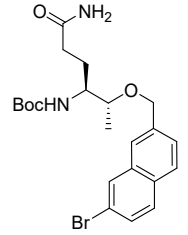
				-1,21 (m, 4H).
A3-1-2		3-(2-etinilfenil)propanoato de *terc*-butilo	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47-7,43 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,23 (td, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 2,97 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H).
A3-1-3		5-(3-hidroxiciclobutil) pentanoato de *terc*-butilo	N/A	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 4,07-3,96 (m, 1H), 2,44-2,37 (m, 2H), 2,24-2,20 (m, 2H), 2,09-1,93 (m,1H), 1,76-1,63 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 2H), 1,49-1,40 (m, 12H), 1,34-1,19 (m, 2H)
A3-1-4		4-(3-hidroxiciclobutil) butanoato de *terc*-butilo	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,87 (dd, J = 6,4, 1,6 Hz, 1H), 4,17-4,13 (m, 0,4H), 3,91-3,79 (m, 0,6H), 2,36-2,20 (m, 1H), 2,18-2,13 (m, 2H), 2,06-1,80 (m, 2H), 1,70-1,49 (m, 1H), 1,46-1,26 (m, 13H), 1,00-0,82 (m, 1H)
A3-1-5		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-3,3-dimetil-2-[[1-(prop-2-in-1-il)ciclopropil]formamido]butanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	537,25	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,89 (s, 1H), 7,52-7,41 (m, 4H), 4,73 (s, 1H), 4,63-4,57 (m, 2H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,38 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 11,0, 3,8 Hz, 1H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,39 (dd, J = 17,9, 2,7 Hz, 1H), 2,30-2,16 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,26-1,18 (m, 1H), 1,18-1,07 (m, 1H), 1,08 (s, 9H), 0,90-0,77 (m,

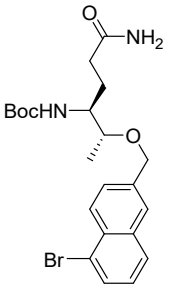
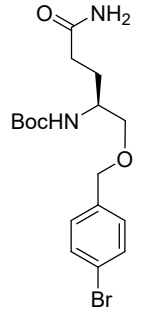
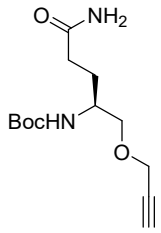
				2H)
A3-1-6		3-(4-hidroxiciclohexil) propanoato de *terc*-butilo	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,44 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 2,18 (t, J = 8,5Hz, 2H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,66 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,37-1,35 (m, 1H), 1,15-1,02 (m, 3H), 0,93-0,83 (m, 3H)

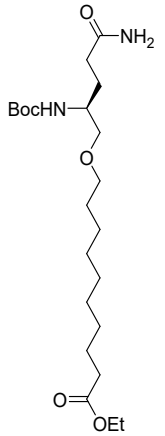
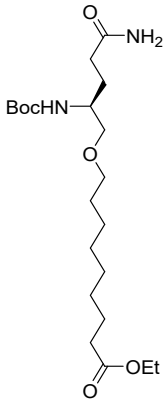
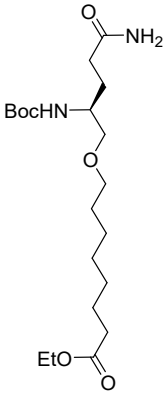
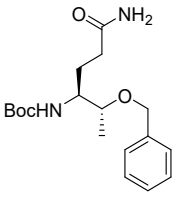
[000989] Etapa 2: *N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(3-bromofenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio A3). A una solución de *N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-hidroxipentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (2,00 g, 8,12 mmol) en DMF (30,0 ml) se agregó NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,34 g, 8,53 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h. A la solución anterior se agregó en forma de gotas una solución de 1-bromo-3-(bromometil) benceno (2,23 g, 8,93 mmol) en DMF (20,0 ml) a 0 ºC. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h adicionales. La solución resultante se inactivó con agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (3 x 30,0 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante Prep-HPLC con las siguientes condiciones (Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (más 10 mmol/L de NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Índice de Fluidez: 60 ml/min; Gradiente: (B %) 5 %~35 % en 7 min; Detector: UV 220 nm). Las fracciones que contenían el producto deseado se recolectaron a 6,3 min y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido incoloro (1,20 g, 35 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53 (s, 1H), 7,46 (dt, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,73-6,63 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,50 (p, J = 7,4, 6,0 Hz, 1H), 3,42 (p, J = 5,9 Hz, 1H), 2,06 (qdd, J = 15,1, 9,7, 6,0 Hz, 2H), 1,76 (dtd, J = 13,7, 7,0, 6,6, 3,4 Hz, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,07 (d, J = 6,2 Hz, 3H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + H)]^+$ = 415,05, 417,05.

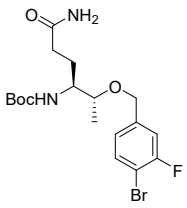
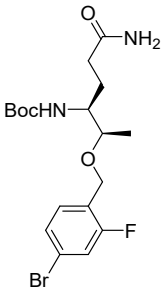
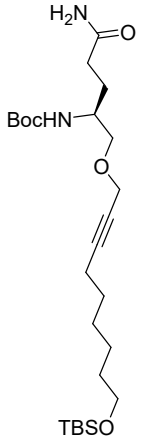
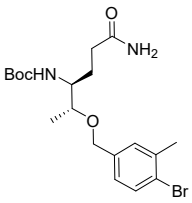
[000990] Los intermedios en la **Tabla 9** se prepararon de acuerdo con la Etapa 2 del procedimiento para preparar el Intermedio A3.

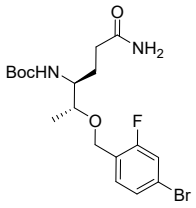
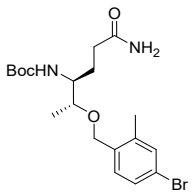
Tabla 9. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Inter medio	Estructura	Nombre Químico	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-RMN
A4		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(2-bromofenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	415,10, 417,10	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,56 (td, J = 8,2, 1,5 Hz, 2H), 7,35 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,65-3,53 (m, 2H), 2,39-2,17 (m, 2H), 2,09-1,90 (m, 1H), 1,64 (td, J = 9,8, 5,0 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,23 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
A5		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(6-bromonaftalen-2-il)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	465,10, 467,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92-7,83 (m, 3H), 7,63 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,73-6,63 (m, 2H), 4,70-4,58 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,54-3,41 (m, 1H), 2,07 (qdd, J = 15,0, 9,8, 5,9 Hz, 2H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,57-1,43 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,11 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
A6		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-(prop-2-in-1-iloxi)pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	285,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,62 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,21-4,07 (m, 2H), 3,48 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 3,37 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,13-1,92 (m, 2H), 1,76 (dddd, J = 13,4, 9,8, 6,2, 3,1 Hz, 1H), 1,48-1,40 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,03 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
A7		((*2*R,3*S*)-6-amino-2-((7-bromonaftalen-2-il)metoxi)-6-oxohexan-3-	465,07, 467,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,94-7,84 (m, 3H), 7,61 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,77-6,64 (m, 2H), 4,75-4,57 (m, 2H), 3,51-

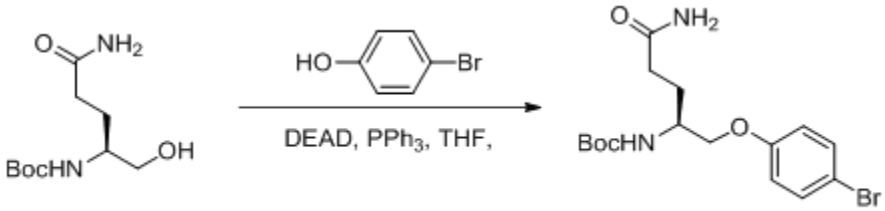
		il)carbamato de *terc*-butilo		3,45 (m, 2H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,11 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
A8		((2*R*,3*S*)-6-amino-2-((5-bromonaftalen-2-il)metoxi)-6-oxohexan-3-il)carbamato de *terc*-butilo	465,07, 467,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,85 (dd, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,75-6,63 (m, 2H), 4,74-4,64 (m, 2H), 3,52-3,47 (m, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,83-1,81 (m, 1H), 1,53-1,50 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,11 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
A9		(*S*)-(5-amino-1-((4-bromobencil)oxi)-5-oxopentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo	401,00, 403,00	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56-7,51 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,74-6,63 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,33-3,29 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,52-1,49 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).
A10		(*S*)-(5-amino-5-oxo-1-(prop-2-in-1-iloxi)pentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo	271,10	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,50 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,96 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,62-3,52 (m, 2H), 2,46 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,37 - 2,27 (m, 2H), 1,92-1,88 (m, 1H), 1,71-1,68 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

A11		(*S*)-10-((5-amino-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-oxopentil)oxi)decanoato de etilo	431,30	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,73 (s, 1 H), 5,45 (s, 1H), 5,02-4,99 (m, 1H), 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,79-3,76 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 3H), 2,37-2,28 (m, 4H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,65-1,61 (m, 2H), 1,58-1,54 (m, 1H), 1,47 (s, 9 H), 1,34-1,30 (m, 10H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).
A12		(*S*)-9-((5-amino-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-oxopentil)oxi)nonanoato de etilo	417,30	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,67 (s, 1 H), 5,67 (s, 1H), 4,97-4,95 (m, 1H), 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,79-3,76 (m, 1H), 3,58-3,45 (m, 2H), 3,27-3,23 (m, 1H), 2,26 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,15-1,97 (m, 1H), 1,84-1,61 (m, 2H), 1,59-1,43 (m, 6H), 1,38 (s, 9 H), 1,27-1,24 (m, 8H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).
A13		(*S*)-8-((5-amino-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-oxopentil)oxi)octanoato de etilo	403,30	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,47-3,38 (m, 3H), 2,39-2,21 (m, 5H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,89 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,84-1,54 (m, 4H), 1,51 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,41-1,31 (m, 5H), 1,30-1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H)
A14		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-(benciloxi)-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	337,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44-7,15 (m, 6H), 6,75-6,51 (m, 2H), 4,52-4,42 (m, 2H), 3,49-3,41 (m, 2H), 2,17-1,93 (m, 2H), 1,86-1,74 (m, 1H), 1,56-1,43 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,07 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H)

A15		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-bromo-3-fluorofenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	433,32, 435,32	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 10,0, 1,9 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,73-6,64 (m, 2H), 4,58-4,37 (m, 2H), 3,52-3,38 (m, 2H), 2,15-1,96 (m, 2H), 1,84-1,69 (m, 1H), 1,54-1,44 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,07 (d, J = 6,1 Hz, 3H)
A16		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-bromo-2-fluorofenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	433,10, 435,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,68-6,64 (m, 2H), 4,50 (q, J = 12,3 Hz, 2H), 3,45-3,43 (m, 2H), 2,36-1,90 (m, 2H), 1,77-1,75 (m, 1H), 1,49-1,46 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,07 (d, J = 5,5 Hz, 3H).
A17		*N*-[(2S)-1-([9-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]non-2-in-1-il]oxi)-4-carbamoilbutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	485,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,35-3,28 (m, 4H), 2,22-2,18 (m, 2H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,67-1,64 (m, 1H), 1,55-1,35 (s, 16H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).
A21		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-bromo-3-metilfenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato	429,10, 431,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,48-4,36 (m, 2H), 3,47-3,38 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,05 (s, 1H),

		de *terc*-butilo		2,15-1,95 (m, 1H), 1,78-1,76 (m, 1H), 1,49-1,46 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,06 (d, J = 6,1 Hz, 3H)
A22		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-bromo-2-fluorofenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	433,10, 435,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,50 (q, J = 12,3 Hz, 2H), 3,43 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,11-1,93 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,48-1,43 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,35 (s, 1H), 1,07 (d, J = 5,5 Hz, 3H)
A23		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-bromo-2-metilfenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	431,10, 433,10	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,35 (s, 1H), 7,28 (q, J = 8,2 Hz, 2H), 4,60-4,43 (m, 2H), 3,61-3,51 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,31-2,16 (m, 2H), 2,02-1,84 (m, 1H), 1,69-1,53 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,20 (d, J = 6,1 Hz, 3H)

_N_-[(2_S_)-1-(4-bromofenoxi)-4-carbamoilbutan-2-il]carbamato de _terc_-butilo (Intermedio A18)



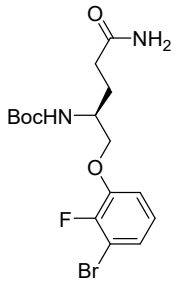
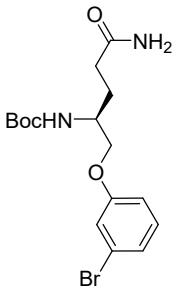
Intermedio A18

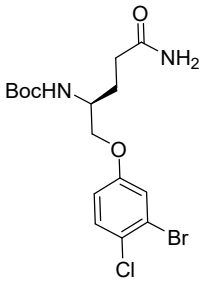
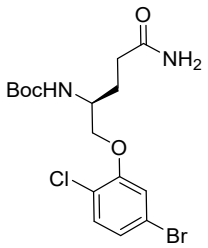
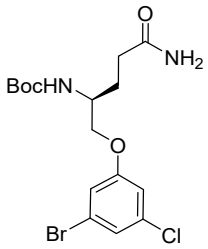
[000991] A una solución agitada de 4-bromofenol (968 mg, 5,59 mmol) en THF (45,0 ml) se agregaron PPh_3 (1,69 g, 6,44 mmol) y DEAD (1,12 g, 6,43 mmol) en forma de gotas a 0 ºC bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se agregó *N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-hidroxibutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo (1,00 g, 4,31 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 6 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo

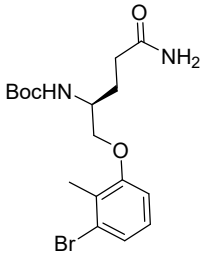
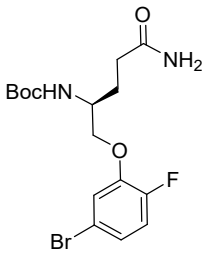
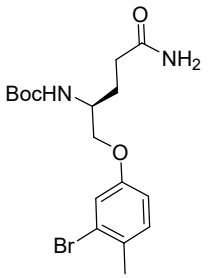
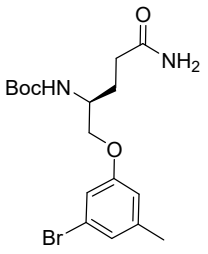
presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 um, 80 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L de FA); Eluyente B: ACN; Gradiente: 35 % - 60 % de B en 25 min; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Detector: UV 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 51 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (350 mg, 21 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47-7,41 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,93-6,88 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,94-3,77 (m, 2H), 3,77-3,65 (m, 1H), 2,18-2,04 (m, 2H),1,87-1,74 (m, 1H), 1,64-1,50 (m, 1H), 1,39 (s, 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): [(M + 1)]$^+$ = 386,95, 388,95

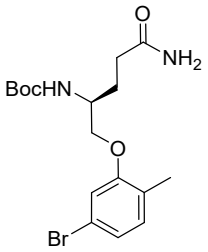
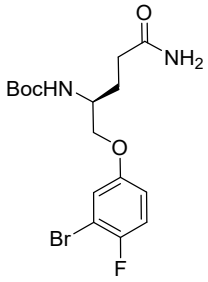
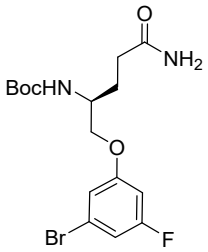
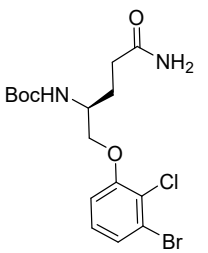
[000992] Los intermedios en la **Tabla 10** se prepararon de acuerdo con el procedimiento anterior para preparar el intermedio A18.

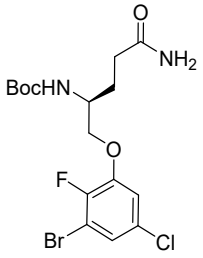
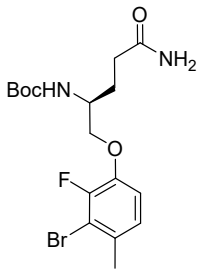
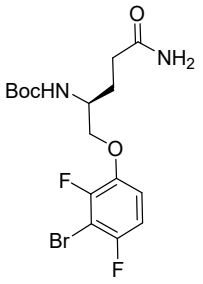
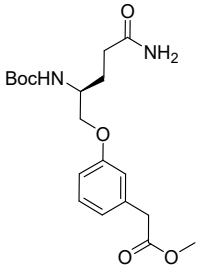
Tabla 10. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

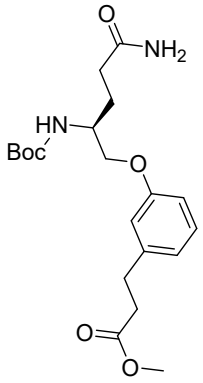
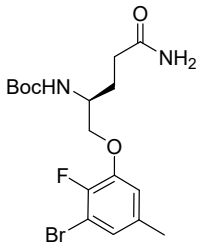
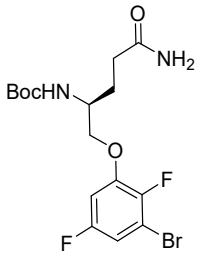
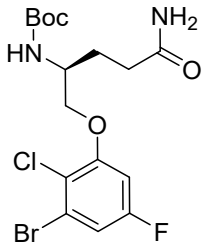
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: [(M + 1)]$^+$**	**^{1}H-RMN**
A19		*N*-[(2*S*)-1-(3-bromo-2-fluorofenoxi)-4-carbamoilbutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	405,26	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (s, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,09 (td, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,41-3,97 (m, 2H), 3,77-3,73 (m, 1H), 2,21-2,04 (m, 2H), 1,87-1,72 (m, 1H), 1,69-1,52 (m, 1H), 1,38 (s, 9H)
A20		*N*-[(2*S*)-1-(3-bromofenoxi)-4-carbamoilbutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo (800 mg, 23,99 %) como un aceite amarillo claro	387,00, 388,95	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,23 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,92-3,87 (m, 2H), 3,70 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,12 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 1,80 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H)

A24		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-(4-cloro-3-yodofenoxi)butan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	$[(M - 1)]^-$ = 467,10	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67-7,51 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,87 (m, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,52-2,49 (m, *J* = 1,9 Hz, 8H), 1,75-1,71 (m, 1H), 1,61-1,57 (m, 1H), 1,26-1,22 (m, 1H), 0,96-0,78 (m, 2H)
A25		*N*-[(2*S*)-1-(5-bromo-2-clorofenoxi)-4-carbamoilbutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	421,15, 423,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55-7,52 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,75-6,73 (m, 1H), 4,37-4,17 (m, 1H), 4,01-3,97 (m, 2H), 3,89-3,74 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 3H), 2,16-1,98 (m, 2H), 1,89-1,67 (m, 2H), 1,64-1,46 (m, 1H), 1,36-1,29 (m, 1H), 1,26-1,03 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 1H)
A26		*N*-[(2*S*)-1-(3-bromo-5-clorofenoxi)-4-carbamoilbutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	421,05, 423,05	(400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 7,86 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,15 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,39 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 2,19-2,07 (m, 2H), 1,69-1,52 (m, 2H), 1,38 (s, 9H)

A27		*N*-[(2*S*)-1-(3-bromo-2-metilfenoxi)-4-carbamoilbutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	400,90, 402,95	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (s, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,09 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,02-6,91 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,77-6,67 (m, 1H), 3,95-3,92 (m, 1H), 3,89-3,73 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,19-2,06 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,71-1,51 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)
A28		*N*-[(2*S*)-1-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-4-carbamoilbutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	405,05, 407,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ7,75-7,53 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 7,7, 2,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,24-7,08 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,39 (d, *J* = 8,5 Hz,1H), 4,09-3,91 (m, 4H), 3,88-3,66 (m, 2H), 2,66-2,51 (m, 1H), 2,21-2,04 (m, 2H), 1,88-1,66 (m, 2H), 1,64-1,60 (m, 1H), 1,33 (s, 1H), 1,29-1,14 (m, 2H)
A29		*N*-[(2*S*)-1-(3-bromo-4-metilfenoxi)-4-carbamoilbutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	401,30, 403,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27-7,24 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,75 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 3,86-3,84 (m, 2H), 3,70-3,68 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,11-2,09 (m, 2H), 1,79-1,77 (m, 1H), 1,60-1,56 (m, 1H), 1,38 (s, 9H)
A30		*N*-[(2*S*)-1-(3-bromo-5-metilfenoxi)-4-carbamoilbutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	401,00, 403,00	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 1,4, 1,0 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,89-3,85 (m, 2H), 3,71-3,67 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,13-2,09 (m,

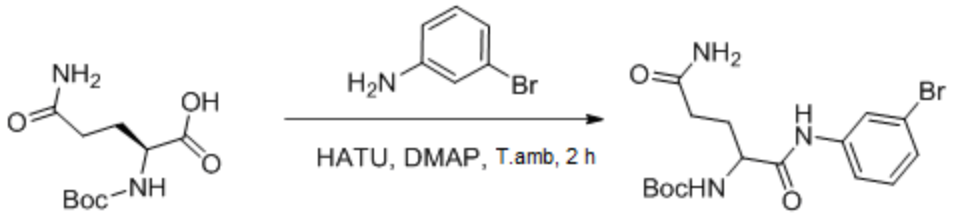
				2H), 1,87-1,71 (m, 1H), 1,66-1,50 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)
A31		*N*-[(2*S*)-1-(5-bromo-2-metilfenoxi)-4-carbamoilbutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	401,05, 403,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 2H), 7,02 (d, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 2H), 2,20-2,06 (m, 5H), 1,82-1,78 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)
A32		*N*-[(2*S*)-1-(3-bromo-4-fluorofenoxi)-4-carbamoilbutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	404,95, 406,95	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34-7,23 (m, 3H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,71-3,67 (m, 1H), 2,20-2,03 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)
A33		*N*-[(2*S*)-1-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-4-carbamoilbutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	405,00, 407,00	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (s, 1H), 7,09 (dt, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,93-6,81 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,03-3,90 (m, 2H), 3,73-3,69 (m, 1H), 2,17-2,13 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,38 (s, 9H)
A34		*N*-[(2*S*)-1-(3-bromo-2-clorofenoxi)-4-carbamoilbutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	421,00, 423,00	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66-7,57 (m, 1H), 7,32 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 10,4, 5,6 Hz, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,06-3,89 (m, 2H), 3,78-3,74 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 1H), 2,15-2,01 (m, 1H), 1,91 -1,73 (m, 1H),

				1,63-1,59 (m, 1H), 1,37 (s, 9H)
A35		*N*-[(2*S*)-1-(3-bromo-5-cloro-2-fluorofenoxi)-4-carbamoilbutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	438,95, 440,95	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,42-7,36 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 6,86 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,76-3,73 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,68-1,60 (m, 3H), 1,37 (s, 9H)
A36		*N*-[(2*S*)-1-(3-bromo-2-fluoro-4-metilfenoxi)-4-carbamoilbutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	419,05, 421,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (s, 1H), 7,17-7,08 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,02-3,89 (m, 2H), 3,72 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,21-2,03 (m, 2H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,38 (s, 9H)
A37		*N*-[(2*S*)-1-(3-bromo-2,4-difluorofenoxi)-4-carbamoilbutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	423,00, 425,00	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,33-7,16 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,23 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,06-3,91 (m, 2H), 2,13-2,09 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,38 (s, 9H)
A38		2-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]fenil]acetato de metilo	$[(M - 1)]^-$ = 379,20	N/A

A39		3-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]fenil]propanoato de metilo	395,11	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (s, 1H), 7,42-7,10 (m, 1H), 6,78 (ddt, *J* = 23,2, 14,9, 8,0 Hz, 4H), 5,86-5,72 (m, 1H), 4,13-3,68 (m, 3H), 3,67-3,51 (m, 2H), 3,35-3,32 (m, 1H), 2,72-2,55 (m, 3H), 2,26-1,76 (m, 4H), 1,60-1,55(m, 1H), 1,39 (s, 9H)
A40		*N*-[(2*S*)-1-(3-bromo-2-fluoro-5-metilfenoxi)-4-carbamoilbutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	419,10, 421,10	(400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 7,27 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,78-3,69 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,22-2,06 (m, 2H), 1,87-1,72 (m, 2H), 1,38 (s, 9H)
A41		*N*-[(2*S*)-1-(3-bromo-2,5-difluorofenoxi)-4-carbamoilbutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	423,05, 425,05	(400 MHz, CDCl3) δ 6,96-6,90 (m, 1H), 6,75-6,68 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,10-3,98 (m, 3H), 2,40 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)
A53		*N*-[(2*S*)-1-(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenoxi)-4-carbamoilbutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	439,00, 441,00	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34 (dd, *J* = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,12-3,94 (m, 2H), 3,80-3,78 (m, 1H), 2,17-2,13 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,64-1,60 (m, 1H), 1,40 (s, 9H)

<u>*N*-[(1*S*)-1-[(3-bromofenil)carbamoil]-3-carbamoilpropil]carbamato de *terc*-butilo</u>

(Intermedio A42)



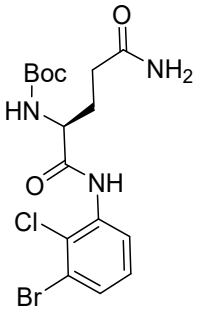
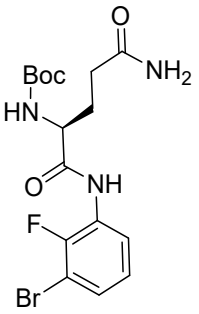
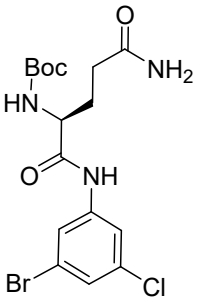
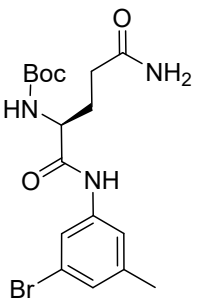
A42

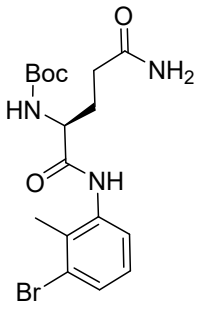
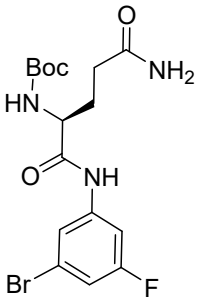
[000993] *N*-[(1*S*)-1-[(3-bromofenil)carbamoil]-3-carbamoilpropil]carbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanoico (900 mg, 3,66 mmol) y 3-bromoanilina (629 mg, 3,66 mmol) en THF (20 ml) se agregaron DMAP (45 mg, 0,37 mmol) y DCC (1,13 g, 5,49 mmol) en porciones a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna Spherical C18, 20-40 um, 330 g; Fase móvil A: Agua (más 10 mmol/L de FA), Fase móvil B: ACN; Gradiente: 15 % a 44 % de B en 30 min; Detector: UV 254/220 nm. Las fracciones deseadas se recolectaron a 40 % de B, se concentraron bajo presión reducida y se liofilizaron para producir el compuesto del título (700 mg, 43 %) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,16 (s, 1H), 7,98 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,51 (dt, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,32-7,21 (m, 4H), 6,80-6,77 (m, 1H), 4,02 (td, *J* = 8,3, 7,6, 4,9 Hz, 1H), 2,15-2,11 (m, 2H), 1,97-1,72 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); LC/MS (ESI, m/z): [(M + 1)]+ = 400,10, 402,10

[000994] Los intermedios en la **Tabla 11** se prepararon de acuerdo con el procedimiento para preparar el Intermedio A42.

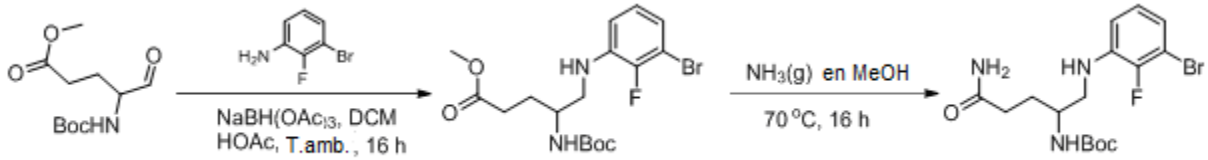
Tabla 11. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: [(M + 1)]$^+$**	**^{1}H-RMN**

A43		*N*-[(1*S*)-1-[(3-bromo-2-clorofenil)carbamoil]-3-carbamoilpropil]carbamatode *terc*-butilo	433,95, 435,95	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,36-7,21 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 4,16-4,12 (m, 1H), 2,25-2,13 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,41 (s, 9H)
A44		*N*-[(1*S*)-1-[(3-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]-3-carbamoilpropil]carbamato de *terc*-butilo	418,05, 420,05	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,87 (s, 1H), 7,87 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24-7,04 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,19 (q, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,34-2,08 (m, 2H), 1,98-1,68 (m, 2H), 1,40 (s, 9H)
A45		*N*-[(1S)-1-[(3-bromofenil)carbamoil]-3-carbamoilpropil]carbamato de *terc*-butilo	[(M - 1)]$^-$ = 432,00, 434,00	N/A
A46		*N*-[(1*S*)-1-[(3-bromo-5-metilfenil)carbamoil]-3-carbamoilpropil]carbamato de *terc*-butilo	414,15, 416,15	(300 MHz, DMSO-d_6) *δ* 10,06 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,36-7,28 (m 2H), 7,14-7,06 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,01 (q, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (q, *J* =7,8 Hz, 2H),

				1,95-1,73 (m, 2H), 1,40 (s, 9H)
A47		*N*-[(1*S*)-1-[(3-bromo-2-metilfenil)carbamoil]-3-carbamoilpropil]carbamato de *terc*-butilo	414,10, 416,10	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,59 (s, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,39-7,27 (m, 2H), 7,21-7,01 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,06 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,25-2,09 (m, 2H), 2,08-1,71 (m, 2H), 1,41 (s, 9H)
A48		*N*-[(1S)-1-[(3-bromo-5-fluorofenil)carbamoil]-3-carbamoilpropil]carbamato de *terc*-butilo	418,10, 420,10	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,39- 7,06 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 2,17 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,90-1,74 (m, 2H), 1,40 (s, 9H)

(*S*)-(5-amino-1-((3-bromo-2-fluorofenil)amino)-5-oxopentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio A49)



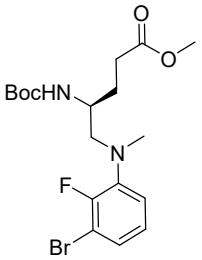
A49

[000995] Etapa 1: (4*S*)-5-[(3-bromo-2-fluorofenil)amino]-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]pentanoato de metilo. A una solución agitada de (4*S*)-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-oxopentanoato de metilo (3,01 g, 12,25 mmol) y 3-bromo-2-fluoroanilina (1,94 g, 10,2 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se agregaron $NaBH(OAc)_3$ (4,33 g, 20,4 mmol) y HOAc (0,67 g, 11,2 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de

nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno seguido de concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna Spherical C18, 20-40 um, 330 g; Fase móvil A: Agua (más 10 mmol/L de NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Gradiente: 30 % a 50 % de B en 10 min; Detector: UV 254/220 nm. Las fracciones deseadas se recolectaron a 43 % de B, se concentró bajo presión reducida y se liofilizaron para producir el compuesto del título (2,1 g, 49 %) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,91 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,83-6,75 (m, 2H), 6,75 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,08 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,42-2,23 (m, 2H), 1,61-1,57 (m, 1H), 1,39-1,35 (m, 8H), 1,29-1,25 (m, 2H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 419,15, 421,15.

[000996] Los intermedios en la **Tabla 12** se prepararon de acuerdo con la etapa 1 del procedimiento para preparar el Intermedio **A49**.

Tabla 12. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

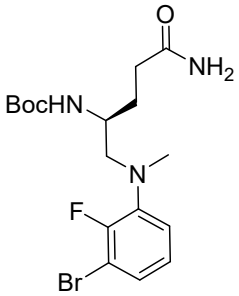
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
A49-1-1		(4*S*)-5-[(3-bromo-2-fluorofenil)(metil)amino]-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]pentanoato de metilo	433,20, 435,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,09-7,06 (m, 1H), 7,01-6,86 (m, 2H), 6,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,19-3,08 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,29 (dd, *J* = 8,6, 6,5 Hz, 2H), 1,74 (dtd, *J* = 16,0, 7,9, 3,8 Hz, 1H), 1,48 (ddt, *J* = 13,9, 9,6, 7,1 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H).

[000997] Etapa 2: (*S*)-(5-amino-1-((3-bromo-2-fluorofenil)amino)-5-oxopentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo. A una mezcla de (4*S*)-5-[(3-bromo-2-fluorofenil)amino]-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]pentanoato de metilo (1,02 g, 2,43 mmol) y NH_3 (g) en MeOH (5,00 ml, 7M) en un tubo sellado se agitó durante 16 a 70 ºC. Después de enfriar temperatura ambiente, la

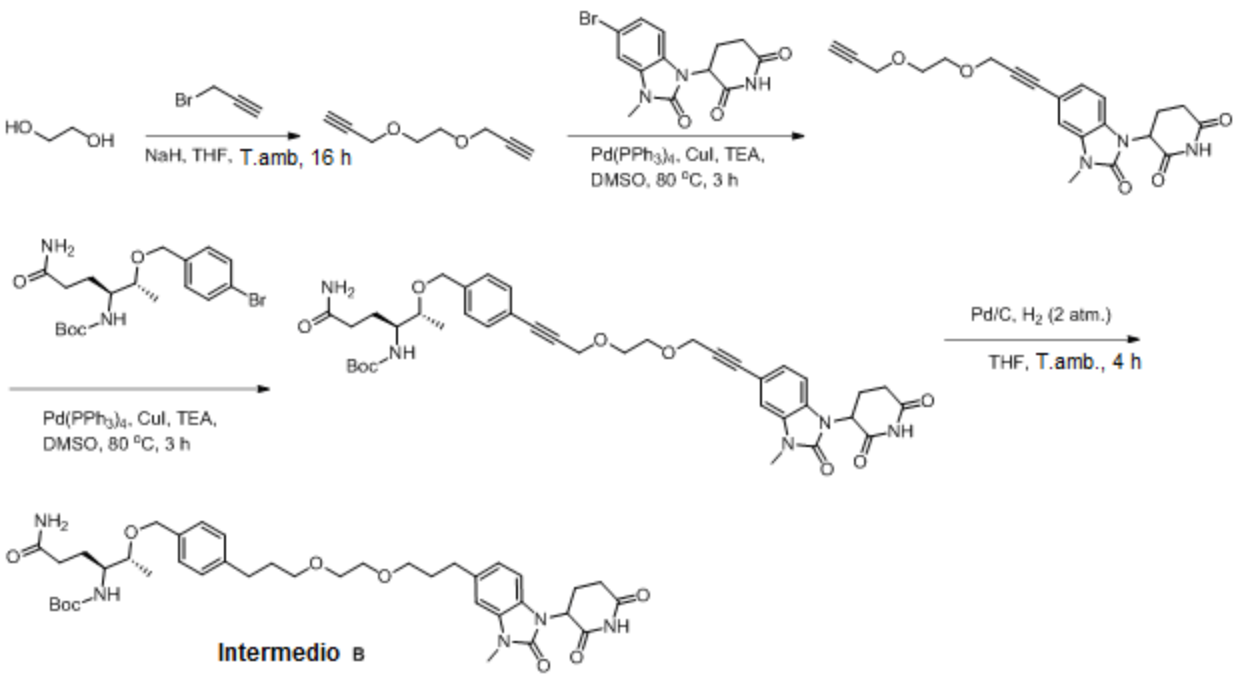
mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para producir (*S*)-(5-amino-1-((3-bromo-2-fluorofenil)amino)-5-oxopentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (691 mg, 70 %) como un sólido amarillo: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24 (s, 1H), 6,91 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85-6,72 (m, 3H), 6,73-6,69 (m, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,19-1,98 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,57-1,53 (m, 1H), 1,38 (s, 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 404,20, 406,20.

[000998] Los intermedios en la **Tabla 13** se prepararon de acuerdo con la etapa 2 del procedimiento para preparar el Intermedio **A49**.

Tabla 13. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: [(M + 1)]$^+$**	**^{1}H-RMN**
A50		(*S*)-(5-amino-1-((3-bromo-2-fluorofenil)(metil)amino)-5-oxopentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo	418,20, 420,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (s, 1H), 7,06 (ddd, J = 7,8, 5,8, 1,7 Hz, 1H), 7,01-6,86 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,57 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,22 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,70-1,66 (m, 1H), 1,33 (s, 9H)

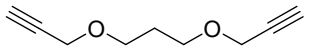
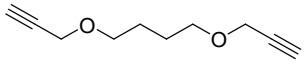
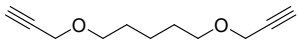
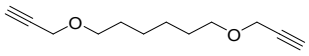
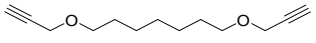
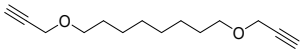
***N*-[(3*S*,4*R*)-1-Carbamoil-4-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio B)**

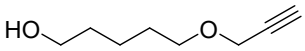


[000999] Etapa 1. 3-[2-(Prop-2-in-1-iloxi)etoxi]prop-1-in. A una solución de etilenglicol (10,0 g, 161 mmol) en THF (250 ml) se agregó NaH (16,1 g, 402 mmol, 60 % disperso en aceite mineral) en porciones a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se agregó una solución de bromuro de propargilo (47,9 g, 402 mmol) en THF (50,0 ml) a 0 oC durante 10 min. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución salina (300 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 1 % en éter de petróleo para producir el compuesto del título como un aceite marrón (8,20 g, 37 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,22 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 4H), 3,73 (d, J = 1,0 Hz, 4H), 2,44 (td, J = 2,4, 0,8 Hz, 2H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 18)]^+$ = 156,20.

[0001000] Los intermedios en la **Tabla 14** se prepararon de acuerdo con la Etapa 1 del procedimiento para preparar el Intermedio B.

Tabla 14. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	Estructura	Nombre Químico	^{1}H-RMN
B-1-1		3-[3-(Prop-2-in-1-iloxi)propoxi]prop-1-ina	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,10-4,08 (m, 4H), 3,55 (t, J = 6,3 Hz, 4H), 2,41 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 1,83 (p, J = 6,3 Hz, 2H).
B-1-2		1,4-bis(prop-2-in-1-iloxi)butano	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,17-4,15 (m, 4H), 3,60-3,53 (m, 4H), 2,43 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 1,74-1,68 (m, 4H).
B-1-3		1,5-bis(prop-2-in-1-iloxi)pentano	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,17-4,15 (m, 4H), 3,55 (t, J = 6,5 Hz, 4H), 2,44 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 1,71-1,60 (m, 4H), 1,53-1,40 (m, 2H).
B-1-4		1,6-bis(prop-2-in-1-iloxi)hexano	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,17-4,15 (m, 4H), 3,54 (td, J = 6,6, 2,7 Hz, 4H), 2,44 (q, J = 2,3 Hz, 2H), 1,69-1,59 (m, 4H), 1,41 (h, J = 3,2 Hz, 4H).
B-1-5		1,7-bis(prop-2-in-1-iloxi)heptano	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,17-4,15 (m, 4H), 3,53 (t, J = 6,6 Hz, 4H), 2,44 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 13,8 Hz, 4H), 1,44-1,34 (m, 6H).
B-1-6		1,8-bis(prop-2-in-1-iloxi)octano	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,17-4,15 (m, 4H), 3,52 (t, J = 6,6 Hz, 4H), 2,43 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 1,67-1,53 (m, 4H), 1,43-1,28 (m, 8H).

B-1-7[a]		5-(prop-2-in-1-iloxi)pentan-1-ol	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,16 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 3,68 (td, J = 6,5, 2,0 Hz, 2H), 3,55 (td, J = 6,5, 1,5 Hz, 2H), 2,44 (q, J = 2,6 Hz, 1H), 1,70-1,59 (m, 4H), 1,51-1,43 (m, 3H).

[a] Se utilizó bromuro de propargilo (1 eq.) y NaH (1,1 eq.).

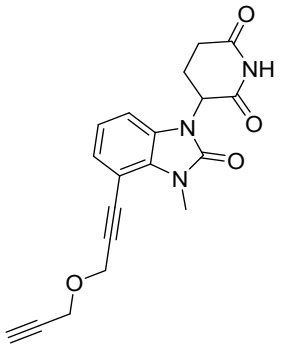
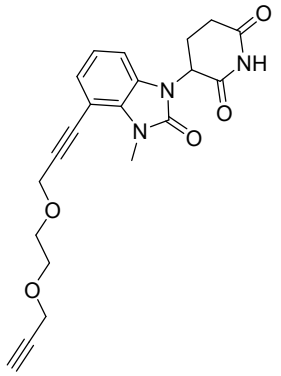
[0001001] Etapa 2. 3-(3-Metil-2-oxo-5-[3-[2-(prop-2-in-1-iloxi)etoxi]prop-1-in-1-il]-1,3-benzodiazol-1-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 3-(5-bromo-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il)piperidina-2,6-diona (1,00 g, 2,96 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (342 mg, 0,30 mmol) y CuI (56,3 mg, 0,30 mmol) en DMSO (20 ml) se agregaron TEA (10 ml) y 3-[2-(prop-2-in-1-iloxi)etoxi]prop-1-ina (3,27 g, 23,7 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante tres veces y se agitó durante 3 horas a 80 ^{o}C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se acidificó a pH 5 con ácido acético y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L de AcOH); Eluyente B: ACN; Gradiente: 20 % - 40 % de B en 20 min; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Detector: UV 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 37 % de B y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se volvió a purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo para producir el compuesto del título como un sólido marrón claro (450 mg, 39 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,21-7,10 (m, 2H), 5,39 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 3,68-3,61 (m, 4H), 3,44 (dd, J = 3,4, 2,3 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 2,88 (t, J = 15,6 Hz, 1H), 2,76-2,57 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 1H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 396,15.

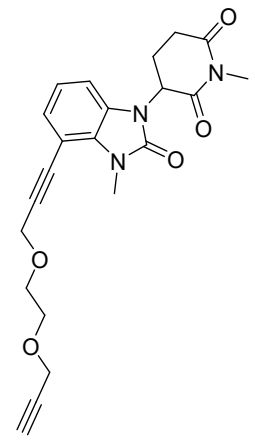
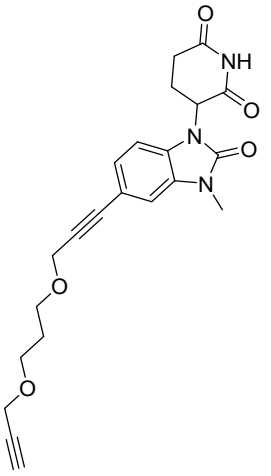
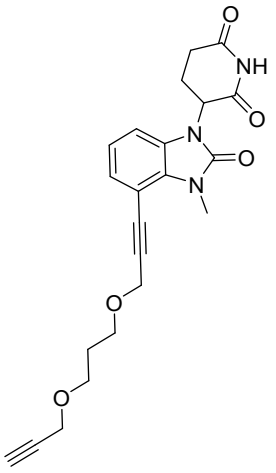
[0001002] Etapa 3. ((2R,3S)-6-amino-2-((4-(3-(2-((3-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)prop-1-in-1-il)bencil)oxi)-6-oxohexan-3-il)carbamato de *terc*-butilo. El compuesto del título se preparó de acuerdo con la Etapa 2 anterior: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,69 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,54-7,27 (m, 4H), 7,20 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,73-6,59 (m, 1H), 5,39 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,41 (s, 3H), 4,22 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,41

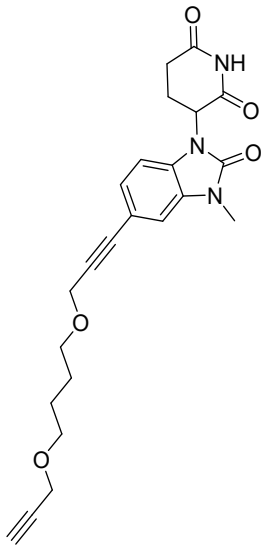
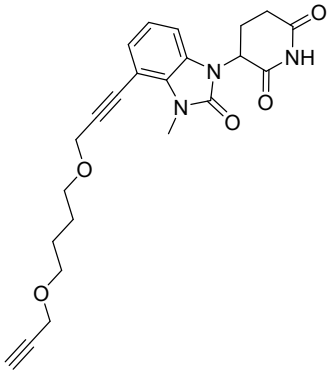
(d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,76-2,58 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,76 (s, 1H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,26 (d, J = 19,3 Hz, 1H), 1,06 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 0,89 (dt, J = 13,4, 6,8 Hz, 2H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 728,3.

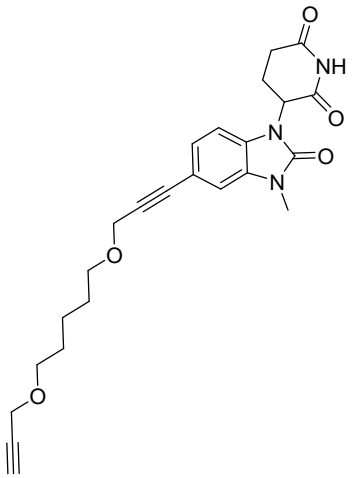
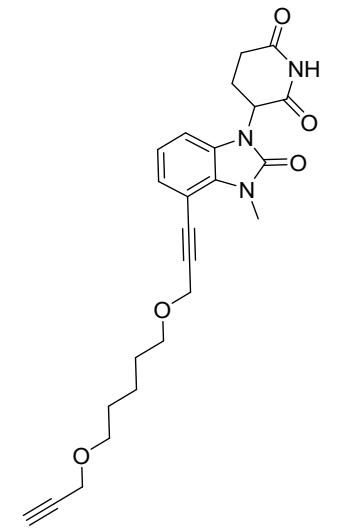
[0001003] Los intermedios en la **Tabla 15** se prepararon de acuerdo con la Etapa 2 y 3 del procedimiento para preparar el Intermedio B.

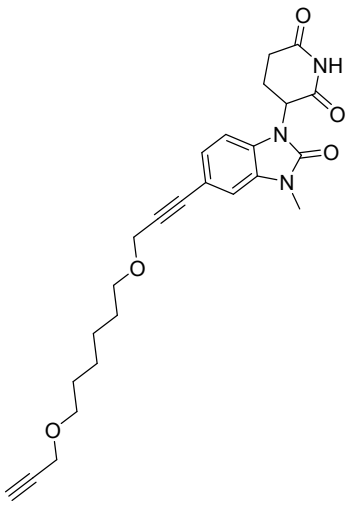
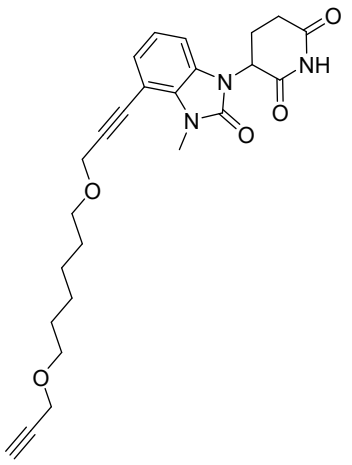
Tabla 15. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

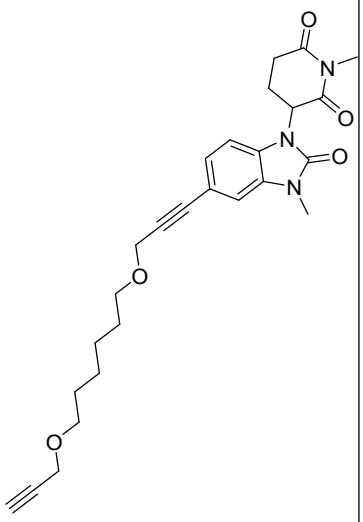
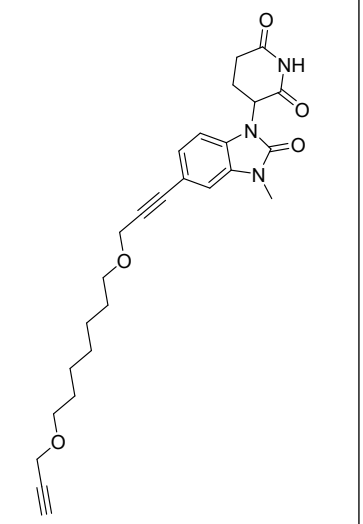
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
B-2-1		3-[3-metil-2-oxo-4-[3-(prop-2-in-1-iloxi)prop-1-in-1-il]-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	352,1	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,19 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,37 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,76 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,96-2,93 (m, 2H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,18-2,13 (m, 1H).
B-2-2		3-(3-metil-2-oxo-4-[3-[2-(prop-2-in-1-iloxi)etoxi]prop-1-in-1-il]-1,3-benzodiazol-1-il)piperidina-2,6-diona	396,2	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,24-7,08 (m, 3H), 5,38 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,26-4,20 (m, 2H), 3,81-3,78 (m, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,86 (s, 4H), 2,21 (s, 1H).

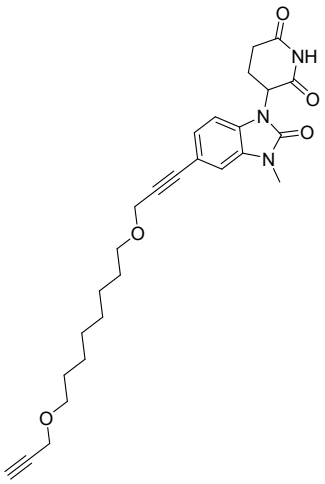
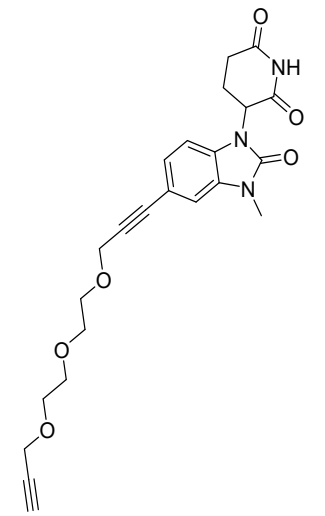
B-2-3		1-metil-3-(3-metil-2-oxo-5-[3-[2-(prop-2-in-1-iloxi)etoxi]prop-1-in-1-il]-1,3-benzodiazol-1-il)piperidina-2,6-diona	410,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 5,51-5,39 (m, 1H), 4,48 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 3,71 (s, 4H), 3,64 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,03 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 2,83-2,66 (m, 2H), 2,03 (s, 4H).
B-2-4		3-(3-metil-2-oxo-5-[3-[3-(prop-2-in-1-iloxi)propoxi]prop-1-in-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-1-il)piperidina-2,6-diona	408,2	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 3,70-3,66 (m, 4H), 3,44 (s, 3H), 3,04-2,61 (m, 4H), 2,44 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 1,51-1,27 (m, 6H).
B-2-5		3-(3-metil-2-oxo-4-[3-[3-(prop-2-in-1-iloxi)propoxi]prop-1-in-1-il]-1,3-benzodiazol-1-il)piperidina-2,6-diona	410,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21-7,08 (m, 2H), 7,04 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,41 (dd, J = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 4,17-4,05 (m, 2H), 3,73-3,55 (m, 5H), 3,55-3,47 (m, 2H), 3,40 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,98-2,82 (m, 1H), 2,77-2,56 (m, 2H), 2,04 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,87-1,72 (m, 2H).

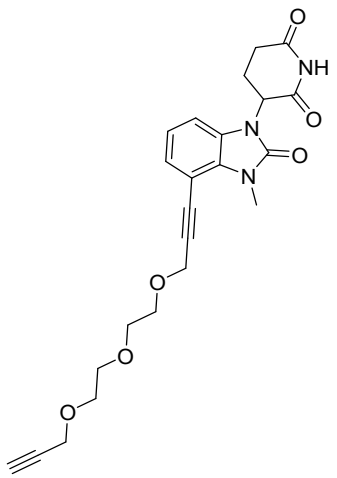
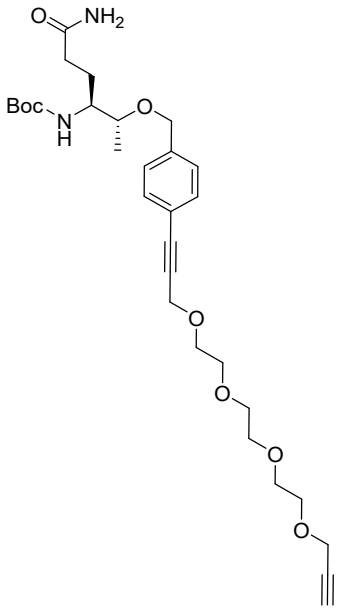
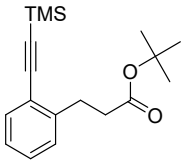
B-2-6		3-(3-metil-2-oxo-5-[3-[4-(prop-2-in-1-iloxi)butoxi]prop-1-in-1-il]-1,3-benzodiazol-1-il)piperidina-2,6-diona	422,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,34 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 5,40 (dd, J = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,11 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,46 (q, J = 4,6, 3,2 Hz, 2H), 3,40 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,78-2,56 (m, 2H), 2,03 (ddd, J = 16,2, 7,4, 4,6 Hz, 1H), 1,60-1,58 (m, 5H), 1,24 (s, 1H), 1,21-1,06 (m, 1H).
B-2-7		3-(3-metil-2-oxo-4-[3-[4-(prop-2-in-1-iloxi)butoxi]prop-1-in-1-il]-1,3-benzo diazol-1-il)piperidina-2,6-diona	424,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 19,4, 7,8 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,41 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,10 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,55 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,46 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,73-2,58 (m, 2H), 2,03 (dd, J = 11,6, 5,9 Hz, 1H), 1,60 (m, 4H).

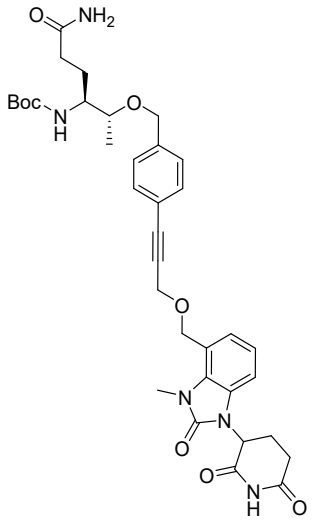
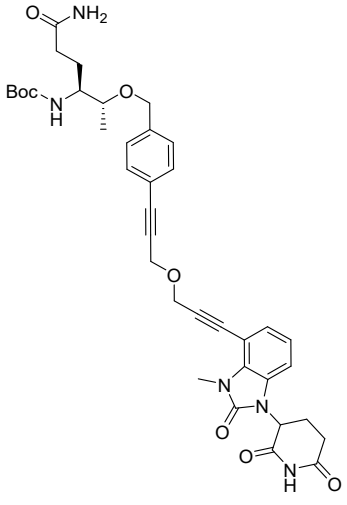
B-2-8		3-[3-metil-2-oxo-5-(3-[[5-(prop-2-in-1-iloxi)pentil]oxi]prop-1-in-1-il)-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	436,3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,21 (dd, J = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,15 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,79 (dqd, J = 39,2, 13,3, 4,9 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,32-2,21 (m, 1H), 1,75-1,61 (m, 4H), 1,56-1,43 (m, 2H).
B-2-9		3-[3-metil-2-oxo-4-(3-[[5-(prop-2-in-1-iloxi)pentil]oxi]prop-1-in-1-il)-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	438,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,40 (dd, J = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,10 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,75 (dd, J = 12,8, 4,3 Hz, 1H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,71-1,48 (m, 4H), 1,43-1,31 (m, 2H).

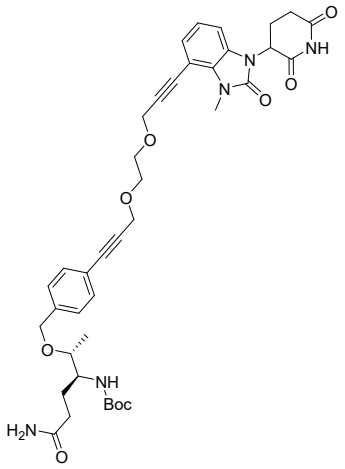
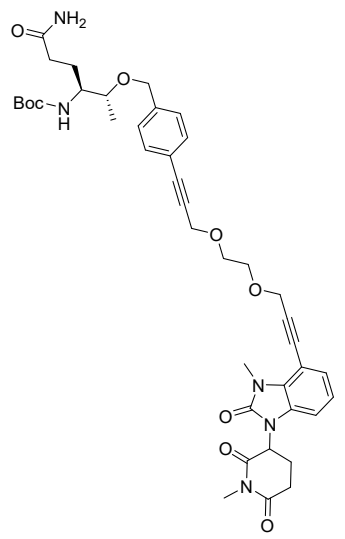
B-2-10		3-[3-metil-2-oxo-5-(3-[[6-(prop-2-in-1-iloxi)hexil]oxi]prop-1-in-1-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	452,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H), 5,39 (dt, J = 10,3, 5,0 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,08 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 2H), 3,50 (q, J = 6,2 Hz, 2H), 3,45-3,37 (m, 3H), 2,89 (dd, J = 17,0, 12,9 Hz, 1H), 2,78-2,58 (m, 2H), 2,02 (dt, J = 15,8, 6,0 Hz, 2H), 1,53-1,50 (m, 4H), 1,42-1,21 (m, 5H), 1,20-1,14 (m, 1H).
B-2-11		3-[3-metil-2-oxo-4-(3-[[6-(prop-2-in-1-iloxi)hexil]oxi]prop-1-in-1-il)-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	452,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,41 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,09 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,53 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,45-3,34 (m, 3H), 2,90 (ddd, J = 17,1, 12,8, 5,1 Hz, 1H), 2,78-2,59 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,53 (dp, J = 19,6, 7,1, 6,4 Hz, 4H), 1,35-1,32 (m, 4H).

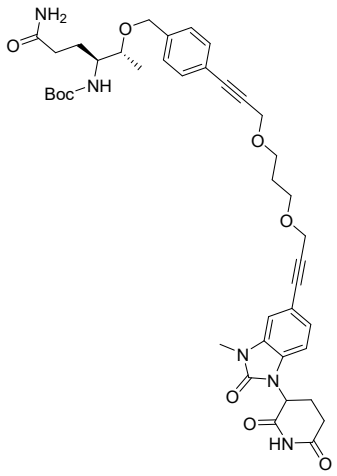
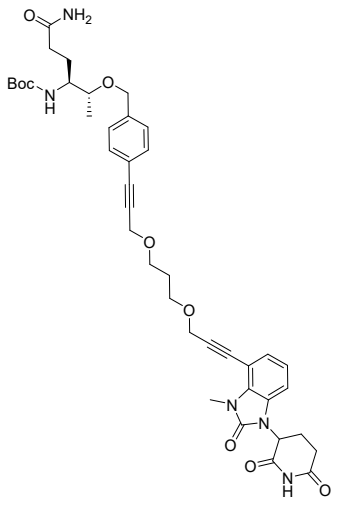
B-2-12		1-metil-3-[3-metil-2-oxo-5-(3-[[6-(prop-2-in-1-iloxi)hexil]oxi]prop-1-in-1-il)-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34 (s, 1H), 7,15 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,46 (dd, J = 13,0, 5,3 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,11-3,99 (m, 2H), 3,51 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,46-3,36 (m, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,03-2,91 (m, 1H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,70 (td, J = 13,1, 4,5 Hz, 1H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,55-1,52 (m, 4H), 1,43-1,30 (m, 5H).
B-2-13		3-[3-metil-2-oxo-5-(3-[[7-(prop-2-in-1-iloxi)heptil]oxi]prop-1-in-1-il)-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	488,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,33 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,19-7,10 (m, 2H), 5,39 (dd, J = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,09 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,44-3,37 (m, 3H), 3,32 (s, 1H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,77-2,59 (m, 2H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,54-1,51 (m, 4H), 1,31 (s, 7H).

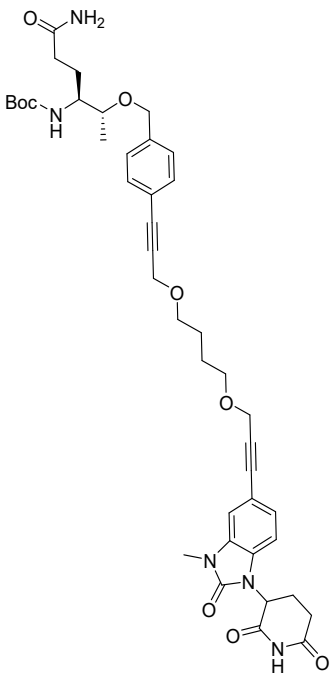
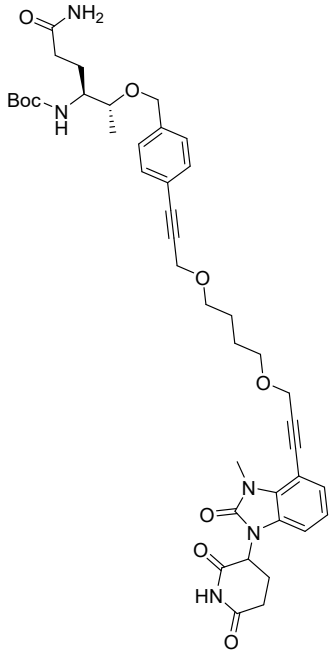
B-2-14		3-[3-metil-2-oxo-5-(3-[[8-(prop-2-in-1-iloxi) octil]oxi]prop-1-in-1-il)-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	502,3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,15 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,03-2,67 (m, 3H), 2,44 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 1,78-1,55 (m, 6H), 1,47-1,26 (m, 7H).
B-2-15		3-[3-metil-2-oxo-5-(3-[2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)etoxi]etoxi]prop-1-in-1-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	462,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,19-7,09 (m, 2H), 5,39 (dt, J = 12,7, 6,8 Hz, 1H), 4,43-4,36 (m, 2H), 4,17-4,11 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 2H), 3,59-3,49 (m, 6H), 3,45-3,40 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,32 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 2,95-2,81 (m, 1H), 2,75-2,55 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,31-1,12 (m, 1H).

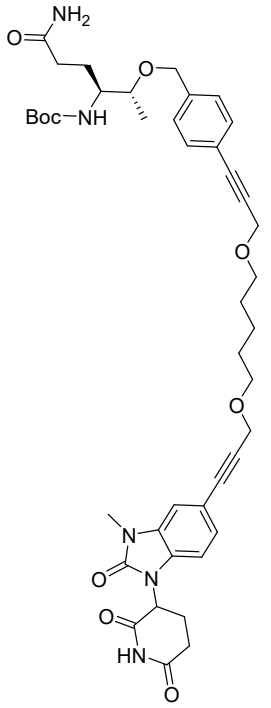
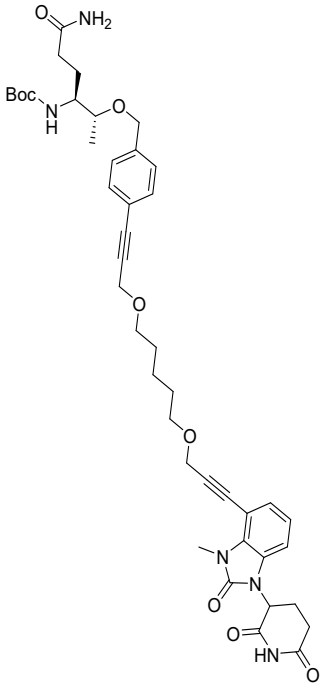
B-2-16		3-[3-metil-2-oxo-4-(3-[2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)etoxi]etoxi]prop-1-in-1-il)-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	440,2	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 12,5, 5,3 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,23 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,81-3,69 (m, 6H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,91-2,67 (m, 2H), 2,45 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,30-2,19 (m, 1H), 1,02-0,87 (m, 1H).
B-2-17		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4,7,10,13-tetraoxahexadeca-1,15-diin-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	561,3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46-7,40 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,22 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,74-3,70 (m, 10H), 3,62 (dd, J = 6,4, 3,6 Hz, 1H), 2,45 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,33-2,26 (m, 2H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,73 (ddt, J = 18,9, 12,0, 6,4 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
B-2-18		3-[2-[2-(trimetilsilil)etinil]fenil]propanoato de *terc*-butilo	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,41 (dd, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 2H), 2,55-2,53 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,24 (s, 9H).

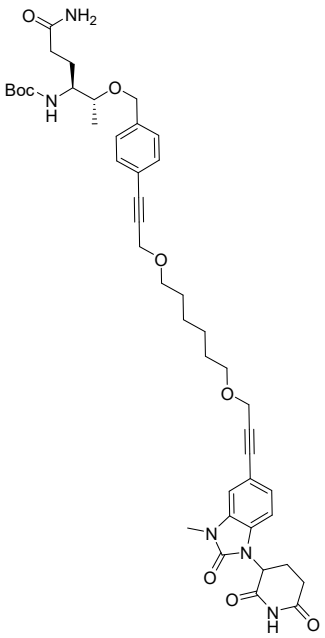
B-3-1		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]metoxi]prop-1-in-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	662,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,10-6,98 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,40 (dd, J = 12,5, 5,3 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,56-4,45 (m, 3H), 4,33 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,31 (s, 4H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,75-2,58 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,78 (s, 1H), 1,47 (s, 1H), 1,38 (s, 7H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,04 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
B-3-2		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-([3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]prop-2-in-1-il]oxi)prop-1-in-1-il]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	686,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,38-7,25 (m, 2H), 7,17 (dt, J = 15,2, 8,2 Hz, 3H), 7,03 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 19,5, 10,8 Hz, 2H), 5,40 (dt, J = 12,3, 5,8 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,57-4,43 (m, 4H), 4,27-4,17 (m, 1H), 3,66-3,63 (m, 3H), 3,43 (dq, J = 18,0, 6,0 Hz, 1H), 2,76-2,59 (m, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,07-1,99 (m, 3H), 1,38-1,36 (m, 9H), 1,11-1,00 (m, 6H).

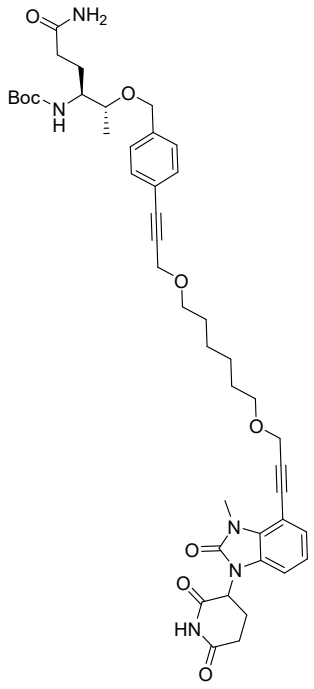
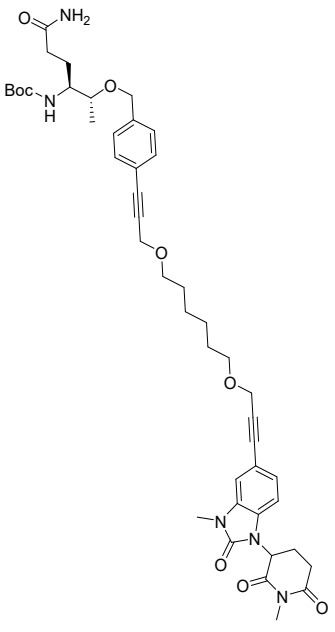
B-3-3		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-([3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]prop-2-in-1-il]oxi)etoxi]prop-1-in-1-il]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	730,4	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,75-7,62 (m, 1H), 7,53-7,30 (m, 3H), 7,28-6,92 (m, 3H), 5,51 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,69-4,23 (m, 6H), 3,84-3,77 (m, 6H), 3,58-3,51 (m, 2H), 3,04-2,68 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,98 (s, 1H), 1,51-1,41 (m, 7H), 1,32 (s, 2H), 1,18 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,00-0,92 (m, 2H).
B-3-4		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-([3-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]prop-2-in-1-il]oxi)etoxi]prop-1-in-1-il]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	744,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,51-7,49 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,35-7,31 (m, 3H), 7,24-7,07 (m, 3H), 7,01 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,71-6,56 (m, 2H), 5,76-5,74 (m, 1H), 5,50-5,41 (m, 1H), 4,47-4,41 (m, 7H), 3,78-3,56 (m, 7H), 3,46-3,38 (m, 2H), 3,12-2,87 (m, 4H), 2,83-2,66 (m, 2H), 2,03 (s, 4H), 1,76 (s, 1H), 1,46 (s, 2H), 1,23 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 1,08-1,06 (m, 4H).

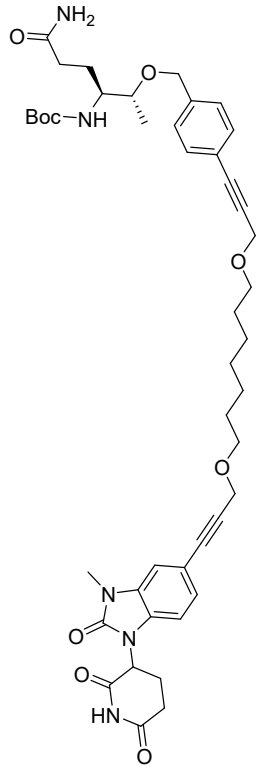
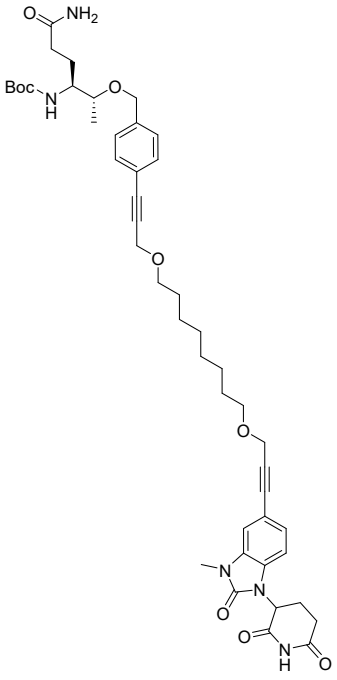
B-3-5		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[3-([3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]prop-2-in-1-il]oxi)propoxi]prop-1-in-1-il]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	744,3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (s, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,1, 3,1 Hz, 2H), 7,25-7,22 (m, *J* 3H), 7,12 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,22 (dd, *J* = 12,9, 5,2 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,38 (s, 4H), 3,74 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,40 (d, *J* = 2,6 Hz, 3H), 2,98-2,78 (m, 3H), 2,37-2,17 (m, 5H), 1,99-1,96 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,19 (dd, *J* = 6,4, 1,6 Hz, 3H), 0,93-0,88 (m, 3H).
B-3-6		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[3-([3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]prop-2-in-1-il]oxi)propoxi]prop-1-in-1-il]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	744,5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,71-6,80 (m, 7H), 5,35 (s, 1H), 4,64-4,17 (m, 6H), 3,75 (s, 6H), 3,51 (s, 3H), 2,88-2,84 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,40-1,36 (m, 9H), 1,18 (s, 4H).

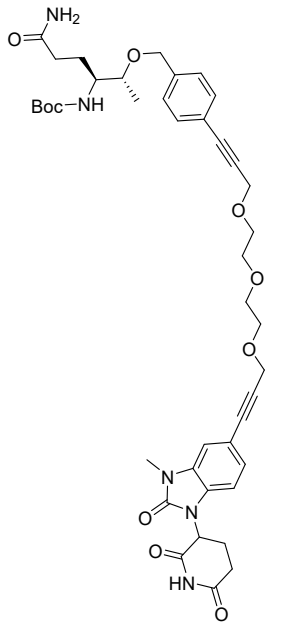
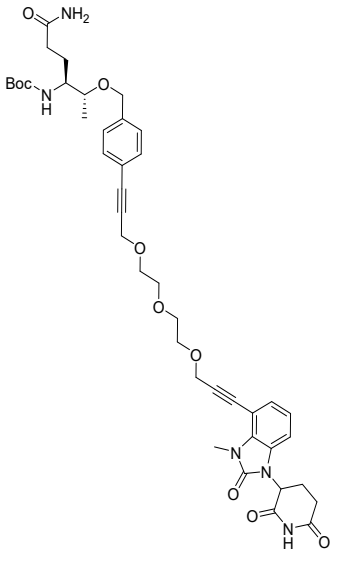
B-3-7		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[4-([3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]prop-2-in-1-il]oxi)butoxi]prop-1-in-1-il]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	758,5	(400 MHz, DMSO-d6) δ 11,12 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,34-7,32 (m, 3H), 7,23-7,11 (m, 3H), 6,72-6,59 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,39 (dd, J = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 4,53-4,44 (m, 2H), 4,37-4,35 (m, 4H), 3,56-3,53 (m, 4H), 3,42 (q, J = 5,6 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,77-2,59 (m, 2H), 2,15-1,96 (m, 3H), 1,78 (dt, J = 6,9, 3,8 Hz, 1H), 1,64-1,61 (m, 4H), 1,48 (dt, J = 9,2, 4,9 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
B-3-8		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[4-([3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]prop-2-in-1-il]oxi)butoxi]prop-1-in-1-il]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	758,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,40 (d, *J* =7,9 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* =8,0 Hz, 2H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,12 (d, *J* =7,8 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* =7,9 Hz, 1H), 6,74-6,56 (m, 2H), 5,40 (dd, *J* = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,55-4,38 (m, 4H), 4,36 (s, 2H), 3,60-3,50 (m, 4H), 3,43 (dq, *J* = 17,5, 5,9 Hz, 2H), 2,95-2,83 (m, 2H), 2,78-2,58 (m, 2H), 2,15-1,96 (m, 3H),1,76 (q, *J* = 9,9, 9,0 Hz, 1H), 1,68-1,55 (m, 5H), 1,55-1,42 (m, 1H), 1,38 (s, 10H),

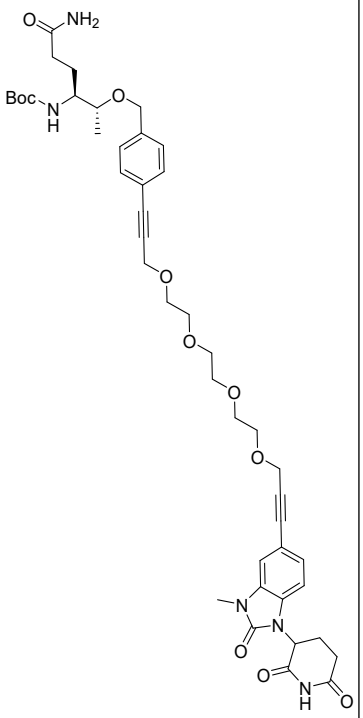
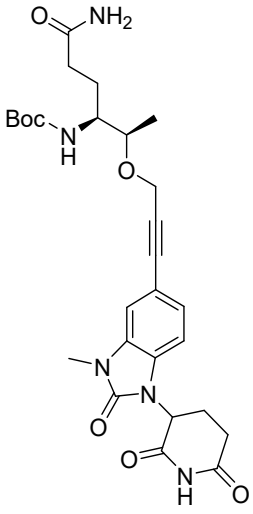
				1,07 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).
B-3-9		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[[5-([3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]prop-2-in-1-il]oxi)pentil]oxi]prop-1-in-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	772,4	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,72-7,53 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,43-7,19 (m, 6H), 7,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,35 (dd, *J* = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 4,62-4,45 (m, 3H), 4,39-4,34 (m, 4H), 3,68-3,53 (m, 5H), 3,52 (dd, *J* = 6,2, 2,6 Hz, 1H), 3,44 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,94 (ddd, *J* = 18,9, 14,3, 5,1 Hz, 1H), 2,87-2,77 (m, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,32-2,15 (m, 2H), 2,05 (s, 2H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,18 (dd, *J* = 6,2, 2,7 Hz, 3H).
B-3-10		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[[5-([3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]prop-2-in-1-il]oxi)pentil]oxi]prop-1-in-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de	772,5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,19 (dd, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 5,35 (dd, *J* = 12,2, 5,4 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,66-3,62 (m, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,54-3,47 (m, 2H), 2,97-2,77 (m, 2H), 2,32-2,14 (m, 2H), 1,97

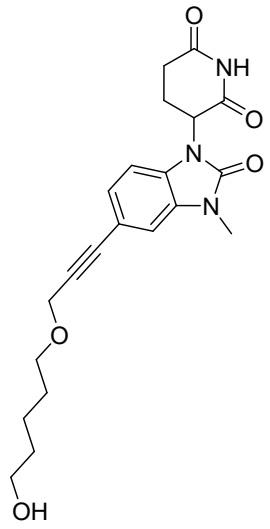
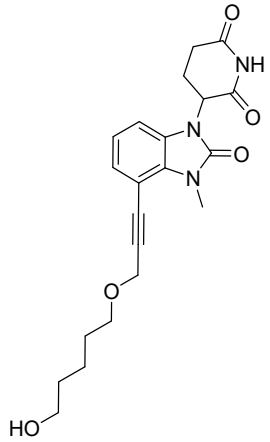
		terc-butilo		(s, 1H), 1,70-1,68 (m, 5H), 1,59-1,49 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,18 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).
B-3-11		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[[6-([3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]prop-2-in-1-il]oxi)hexil]oxi]prop-1-in-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	786,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,34-7,30 (m, 5H), 7,22 (s, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 5,39 (dd, *J* = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 4,53-4,40 (m, 3H), 4,35 (d, *J* = 3,4 Hz, 4H), 3,52-3,54 (m, 4H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,76-2,59 (m, 2H), 2,07-2,01 (m, 4H), 1,92 (s, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,60-1,44 (m, 6H), 1,38 (s, 12H), 1,09-1,06 (m, 5H).

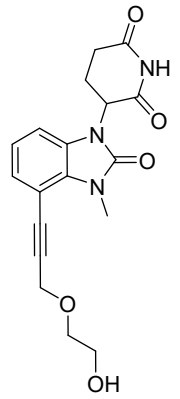
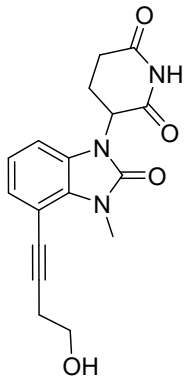
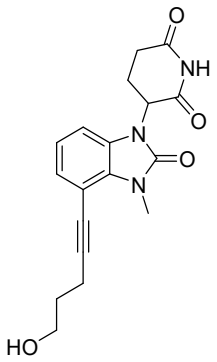
B-3-12		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[[6-([3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]prop-2-in-1-il]oxi)hexil]oxi]prop-1-in-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	786,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,63 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,41 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,54-4,44 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,56-3,37 (m, 7H), 2,90 (ddd, J = 16,9, 12,6, 5,0 Hz, 1H), 2,77-2,57 (m, 2H), 2,13-1,98 (m, 3H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,61-1,42 (m, 6H), 1,38-1,35 (m, 14H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
B-3-13		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[[6-([3-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]prop-2-in-1-il]oxi)hexil]oxi]prop-1-in-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-	800,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,36-7,32 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,66-6,59 (m, 1H), 5,46 (dd, J = 12,9, 5,3 Hz, 1H), 4,55-4,43 (m, 2H), 4,37-4,34 (m, 4H), 3,52-3,48 (m, 4H), 3,41 (dt, J = 12,1, 5,9 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,02-2,91 (m, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,55 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,40-1,32 (m,

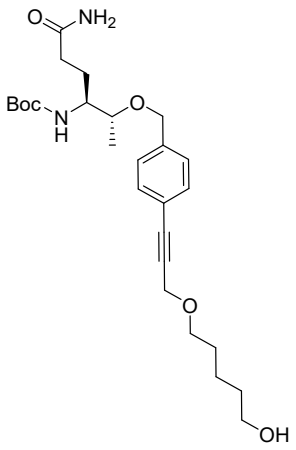
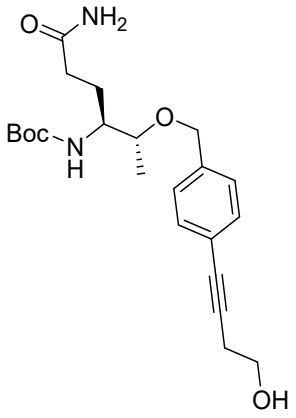
		il]carbamato de *terc*-butilo		14H), 1,07 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).
B-3-14		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[[7-([3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]prop-2-in-1-il]oxi)heptil]oxi]prop-1-in-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	800,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,19-7,10 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,63 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,39 (dd, *J* = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,55-4,43 (m, 2H), 4,34 (d, *J* = 3,7 Hz, 4H), 3,52-3,48 (m, 4H), 3,42 (q, *J* = 5,7 Hz, 1H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,77-2,60 (m, 2H), 2,05-2,01 (m, 7H), 1,77 (s, 1H), 1,55-1,52 (m, 5H), 1,36-3,30 (m, 15H), 1,07 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).
B-3-15		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[[8-([3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]prop-2-in-1-il]oxi)octil]oxi]prop-1-in-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-	814,5	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,21 (dd, *J* = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 4,87 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,37 (s, 4H), 4,35-4,32 (m, 6H), 3,68 (s, 1H), 3,61-3,56 (m, 4H), 3,44 (s, 3H), 2,96 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,89-2,73 (m, 2H), 2,37-2,22 (m, 4H), 1,75-1,71

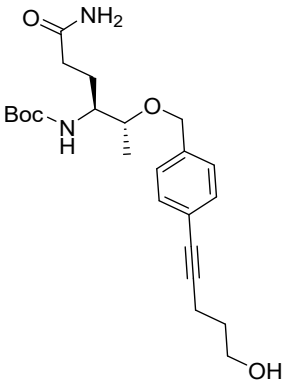
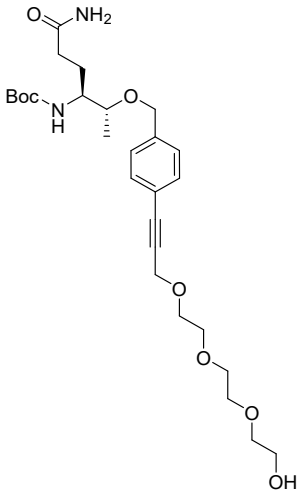
		il]carbamato de *terc*-butilo		(m, 5H), 1,66-1,61 (m, 5H), 1,45 (s, 9H), 1,37 (s, 3H).
B-3-16		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[2-[2-([3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]prop-2-in-1-il]oxi)etoxi]etoxi]prop-1-in-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	774,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,36-7,28 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 7,20-7,11 (m, 2H), 6,73-6,62 (m, 3H), 5,40 (dd, J = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 3,70-3,52 (m, 8H), 3,34 (s, 6H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,78-2,58 (m, 2H), 1,38 (s, 13H), 1,08-1,06 (m, 5H).
B-3-17		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[2-[2-([3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]prop-2-in-1-il]oxi)etoxi]etoxi]prop-1-in-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-	774,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,24-7,11 (m, 3H), 7,03 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,74-6,57 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,40 (dd, J = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 4,50-4,46 (m, 4H), 4,40 (s, 2H), 3,71-3,34 (m, 13H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,78-2,60 (m, 2H), 2,13-1,96 (m, 3H), 1,77 (s, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

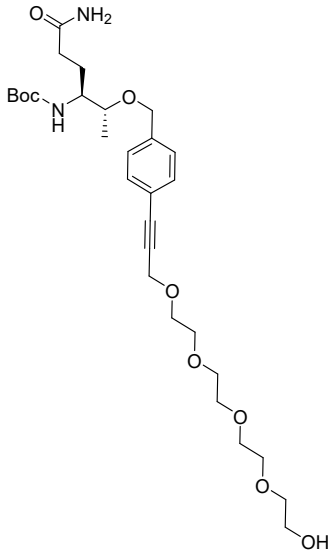
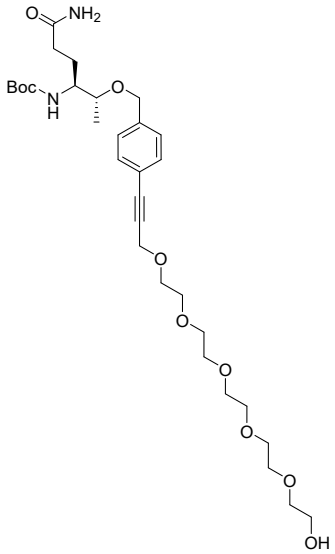
		il]carbamato de *terc*-butilo		
B-3-18		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[16-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]-4,7,10,13-tetraoxahexadeca-1,15-diin-1-il]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	818,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,66-7,52 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,27-7,10 (m, 3H), 6,77-6,58 (m, 2H), 5,40 (dd, *J* = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 4,54-4,45 (m, 2H), 4,42-4,38 (m, 4H), 3,65-3,61 (m, 4H), 3,59-3,57 (m, 4H), 3,47-3,38 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,75-2,58 (m, 2H), 2,08-1,97 (m, 3H), 1,77 (s, 1H), 1,56-1,44 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).
B-3-19		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]prop-2-in-1-il]oxi)pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	542,3	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,32-7,21 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,34 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,54-4,38 (m, 1H), 4,31 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,74 (q, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,62 (p, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,02-2,75 (m, 4H), 2,37-2,13 (m, 2H), 2,12-1,85 (m, 1H), 1,71-1,53 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,19 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

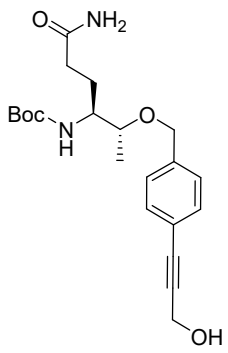
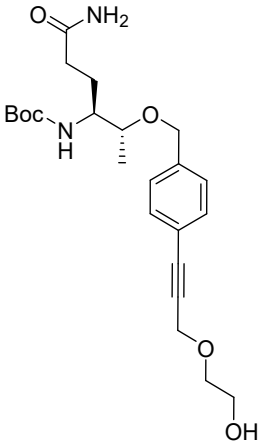
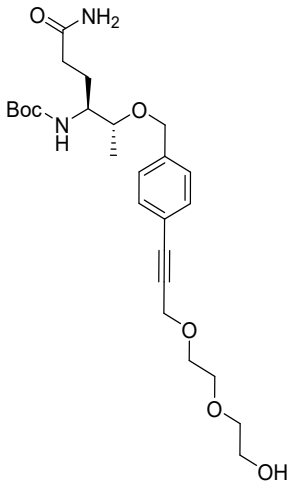
B-4-1		3-(5-[3-[(5-hidroxipentil)oxi]prop-1-in-1-il]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il)piperidina-2,6-diona	400,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,33 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,21-7,09 (m, 2H), 5,39 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 3,51 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,40 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 3,32 (s, 1H), 2,98-2,82 (m, 1H), 2,78-2,60 (m, 2H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,55 (p, J = 6,8 Hz, 2H), 1,48-1,41 (m, 2H), 1,36 (qd, J = 8,8, 7,3, 2,9 Hz, 2H).
B-4-2		3-(4-[3-[(5-hidroxipentil)oxi]prop-1-in-1-il]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il)piperidina-2,6-diona	400,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,04 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,41 (dd, J = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,35 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,53 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,39 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 2,90 (ddd, J = 17,0, 12,8, 5,2 Hz, 1H), 2,78-2,58 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,56 (p, J = 6,8 Hz, 2H), 1,47-1,39 (m, 2H), 1,36 (td, J = 9,0, 5,2 Hz, 2H).

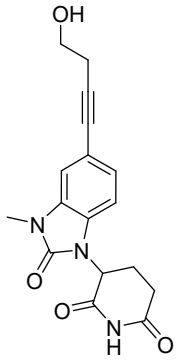
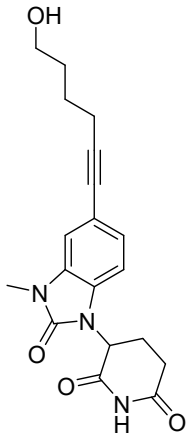
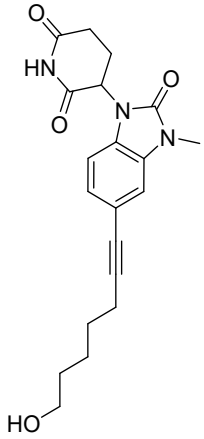
B-4-3		3-[4-[3-(2-hidroxietoxi)prop-1-in-1-il]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	358,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,03 (td, J = 7,9, 2,9 Hz, 1H), 5,44-5,36 (m, 1H), 4,67 (p, J = 2,7 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,31 (s, 2H), 2,89 (t, J = 15,2 Hz, 1H), 2,79-2,58 (m, 3H), 2,03 (t, J = 7,4 Hz, 1H).
B-4-4		3-[4-(4-hidroxibut-1-in-1-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	328,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,39 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,63 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,72 (td, J = 12,9, 4,4 Hz, 1H), 2,63 (q, J = 6,7, 6,2 Hz, 3H), 2,06-1,98 (m, 1H).
B-4-5		3-[4-(5-hidroxipent-1-in-1-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	342,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,99 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,39 (dd, J = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,53 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 3,43 (tt, J = 11,6, 5,5 Hz, 1H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,77-2,59 (m, 2H), 2,03 (ddt, J =

				10,9, 5,7, 2,7 Hz, 1H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,66-1,44 (m, 1H).
B-4-6		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[(5-hidroxipentil)oxi]prop-1-in-1-il]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	477,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,63 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,55-4,44 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,35 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,46-3,36 (m, 3H), 2,04 (ddd, J = 22,3, 11,6, 6,3 Hz, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,54 (h, J = 7,8, 7,3 Hz, 2H), 1,48 (s, 2H), 1,47-1,40 (m, 2H), 1,38 (s, 7H), 1,39-1,30 (m, 5H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
B-4-7		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-hidroxibut-1-in-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	405,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,35-7,30 (m, 4H), 7,22 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,62 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,88 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,53-4,42 (m, 2H), 3,58 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 3,47-3,43 (m, 1H), 3,40 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,55 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,12-1,95 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,52-1,43 (m, 1H), 1,38 (s, 8H), 1,06 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

B-4-8		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(5-hidroxipent-1-in-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	419,3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,86 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,73-3,57 (m, 2H), 2,56 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,36-2,22 (m, 3H), 1,98 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 1,88 (p, J = 6,6 Hz, 2H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
B-4-9		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]prop-1-in-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	523,4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46-7,42 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,86 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,46-4,43 (m, 3H), 3,83-3,78 (m, 2H), 3,77-3,74 (m, 4H), 3,71 (s, 5H), 3,66-3,60 (m, 3H), 2,38-2,22 (m, 3H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,72-1,69 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

B-4-10		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(1-hidroxi-3,6,9,12-tetraoxapentadec-14-in-15-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	567,4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46-7,41 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,87 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 5,3 Hz, 3H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,77-3,72 (m, 4H), 3,72-3,66 (m, 9H), 3,65-3,61 (m, 3H), 2,41-2,21 (m, 2H), 2,03 (s, 2H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).
B-4-11		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(1-hidroxi-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadec-17-in-18-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	611,3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,41 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,86 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 3,81-3,77 (m, 2H), 3,76-3,73 (m, 4H), 3,71-3,68 (m, 14H), 3,63 (t, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,30 (q, *J* = 6,1, 5,0 Hz, 3H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,71 (dt, *J* = 13,8, 6,2 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

B-4-12		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	[(M + Na)]$^+$ = 413,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40-7,31 (m, 4H), 7,22 (s, 1H), 6,71-6,61 (m, 2H), 5,32 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,55-4,44 (m, 2H), 4,30 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,42 (dd, J = 14,0, 7,9 Hz, 2H), 2,03 (tq, J = 14,8, 8,2, 6,7 Hz, 2H), 1,83-1,43 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
B-4-13		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(2-hidroxietoxi)prop-1-in-1-il]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	435,4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,29 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,85 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,74 (dd, J = 5,1, 3,8 Hz, 2H), 3,70-3,58 (m, 2H), 2,30 (s, 2H), 1,99 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
B-4-14		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]prop-1-in-1-il]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	479,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,55-4,44 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,64 (dd, J = 5,9, 3,5 Hz, 2H), 3,58 (dd, J = 6,2, 3,5 Hz, 2H), 3,54-3,38 (m, 5H), 3,31 (s, 1H), 2,08 (s, 2H),

				1,50 (dd, *J* = 14,2, 9,2 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,07 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).
B-4-15		3-[5-(4-hidroxibut-1-in-1-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	328,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H), 5,38 (dd, *J* = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,60 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,75-2,59 (m, 2H), 2,55 (t, *J* = 3,5 Hz, 2H), 2,03 (ddd, *J* = 10,2, 5,9, 3,7 Hz, 1H).
B-4-16		3-[5-(6-hidroxihex-1-in-1-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	356,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,09 (s, 2H), 5,38 (dd, *J* = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,46 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,77-2,58 (m, 2H), 2,47-2,39 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,64-1,54 (m, 4H).
B-4-17		3-[5-(7-hidroxihept-1-in-1-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	370,30	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,20 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 3,70 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,3-2,19 (m, 1H),

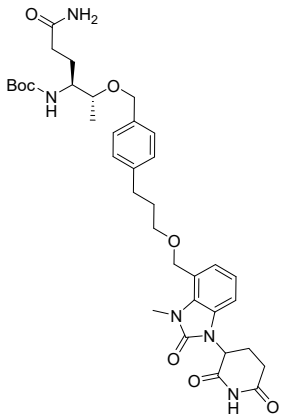
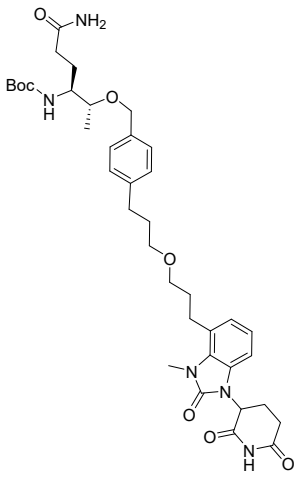
				1,79-1,49 (m, 6H)

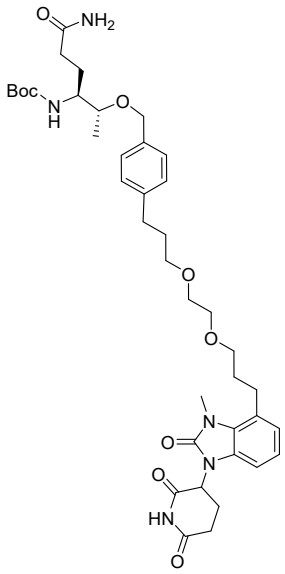
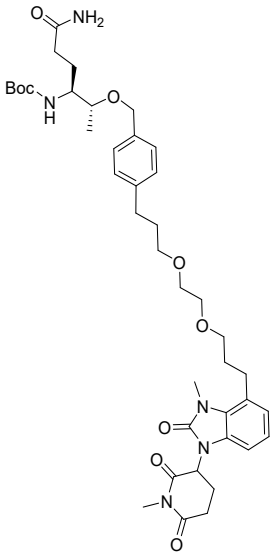
[0001004] Etapa 4. *N*-[(3*S*,4*R*)-1-Carbamoil-4-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio B). A una solución de *N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-([3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]prop-2-in-1-il]oxi)etoxi]prop-1-in-1-il]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (490 mg, 0,67 mmol) en THF (20 ml) se agregó paladio sobre carbono (400 mg, 10 % porcentaje en peso) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se purgó con hidrógeno durante 3 veces y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (2 atm.). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido marrón oscuro (410 mg, 83 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,76-7,61 (m, 1H), 7,37-7,26 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 4H), 7,06-6,93 (m, 2H), 6,86 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 6,72-6,56 (m, 2H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,53-4,33 (m, 2H), 4,21 (dt, J = 13,6, 6,7 Hz, 1H), 3,66-3,33 (m, 12H), 2,89 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,73-2,54 (m, 5H), 2,47 (s, 1H), 2,17 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,02-1,97 (m, 3H), 1,88-1,69 (m, 9H), 1,64 (dd, J = 14,5, 7,0 Hz, 1H), 1,05 (dt, J = 11,3, 6,4 Hz, 3H), 0,91-0,82 (m, 2H).; MS (ESI, *m/z*): $[(M - 1)]^+$ = 736,40.

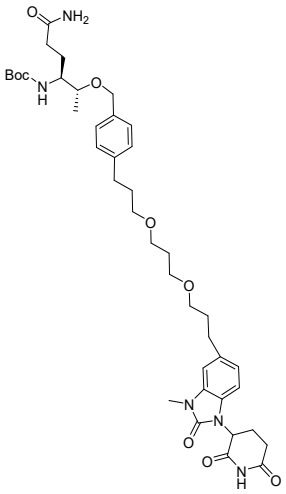
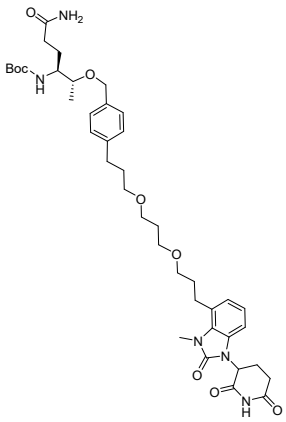
[0001005] Los intermedios en la **Tabla 16** a continuación se prepararon de acuerdo con la Etapa 4 del procedimiento para preparar el Intermedio B.

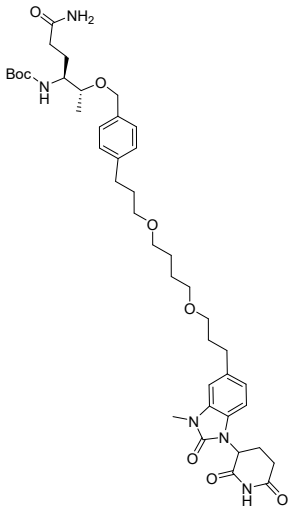
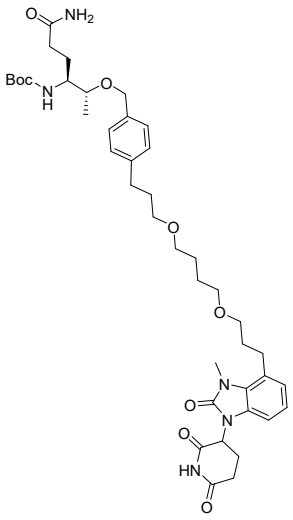
Tabla 16. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

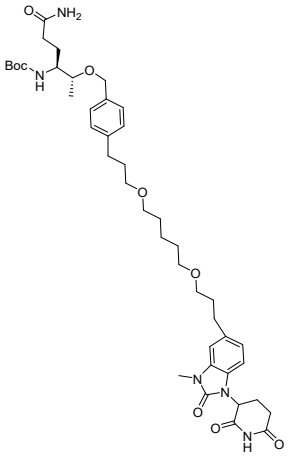
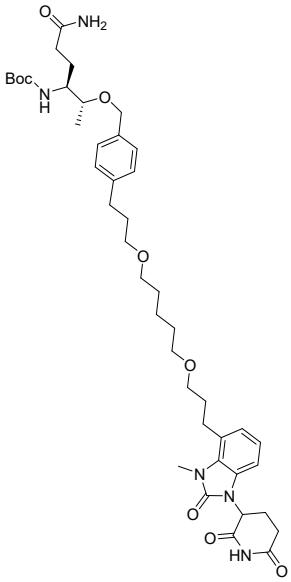
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**

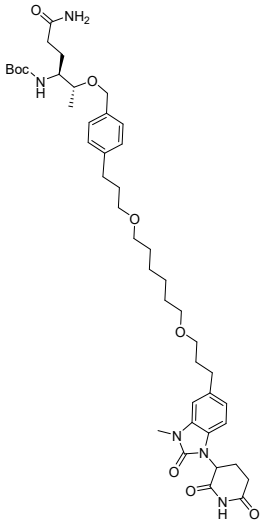
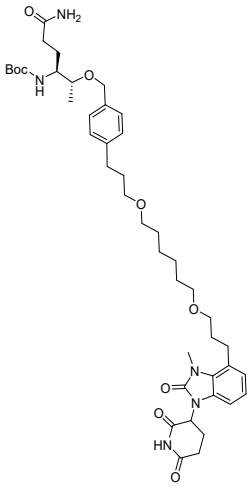
B1		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]metoxi]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	666,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 7,18-6,94 (m, 7H), 6,61-6,54 (m, 2H), 5,34 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,38-3,35 (m, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,74-2,66 (m, 5H), 2,02-1,95 (m, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,39-1,28 (m, 9H), 1,00 (s, 3H).
B2		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	694,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,96 (dd, J = 5,1, 3,3 Hz, 2H), 6,87 (dd, J = 5,3, 3,7 Hz, 1H), 6,69-6,64 (m, 1H), 6,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,36 (dd, J = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 4,49-4,37 (m, 2H), 3,59-3,56 (m, 3H), 3,44-3,37 (m, 4H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,77-2,58 (m, 4H), 2,09-2,06 (m, 3H), 1,98 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 1,92-1,75 (m, 5H), 1,45 (s, 2H), 1,41-1,35 (m, 9H), 1,06 (d, J = 5,8 Hz, 3H).

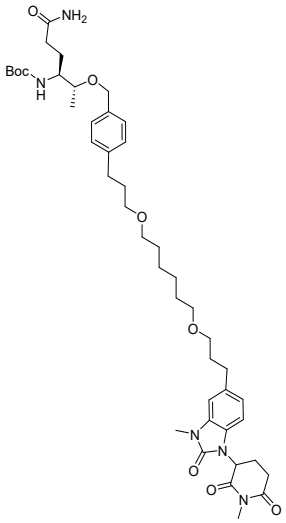
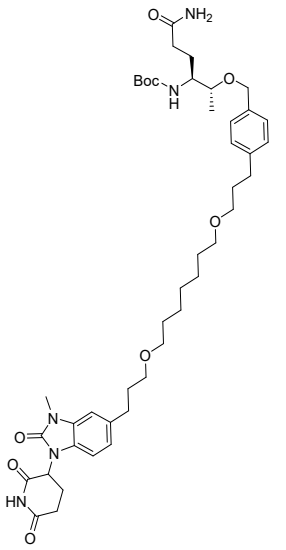
B3		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]etoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	738,5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,03 (q, J = 7,5, 6,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,40 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 12,2, 5,6Hz, 1H), 4,53 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,59 (s, 1H), 3,63-3,45 (m, 10H), 3,07 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,87-2,77 (m, 2H), 2,70 (t, J =7,6 Hz, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,15 (dt, J = 10,8, 6,4 Hz, 1H), 1,96 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 1,92-1,84 (4H), 1,60 (s, 1H), 1,45 (s, 8H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
B4		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(2-[3-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]etoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	752,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,31 (q, J = 7,0, 5,7 Hz, 1H), 7,22-7,14 (m, 4H), 6,99-6,85 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,63-6,54 (m, 1H), 5,46-5,38 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,59-3,49 (m, 3H), 3,52-3,36 (m, 6H), 3,32 (s, 1H), 3,03 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,99-2,91 (m, 3H), 2,74 (s, 1H), 2,60 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,83 (d, J = 7,1Hz, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,77 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,46 (s, 1H), 1,39-1,32 (m, 13H), 1,04 (t, J = 6,5 Hz, 3H).

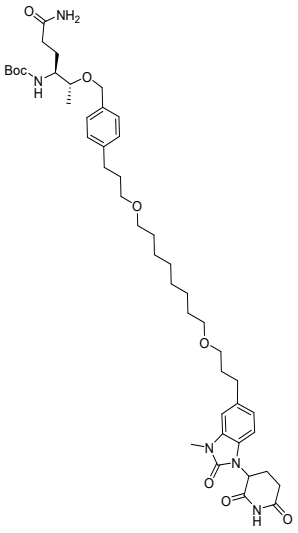
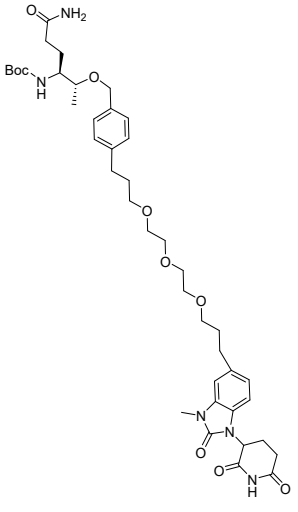
B5		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(3-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]propoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	752,5	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,94-6,86 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,23 (dd, *J* = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 4,92 (d, *J*= 9,7 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 11,4, 2,0 Hz, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 5H), 3,48-3,37 (m, 7H), 2,92 (s, 1H), 2,86 (dd, *J* =13,1, 5,1 Hz, 1H), 2,74-2,62 (m, 5H), 2,32-2,21 (m, 3H), 1,95-1,87 (m, 6H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,28 (s, 1H), 1,21 (dd, *J* = 6,3, 1,4 Hz, 3H).
B6		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(3-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]propoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de terc-butilo	752,5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,7,24-7,13 (m, 4H), 6,97 (s, 3H), 5,33 (s, 1H), 4,53-4,48 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,52 (s, 6H), 3,44 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,82 (s, 2H), 2,68(s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,87 (s, 8H), 1,60 (s, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,16 (s, 3H).

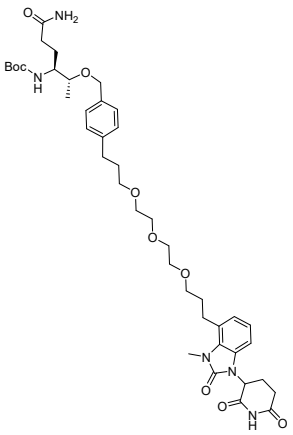
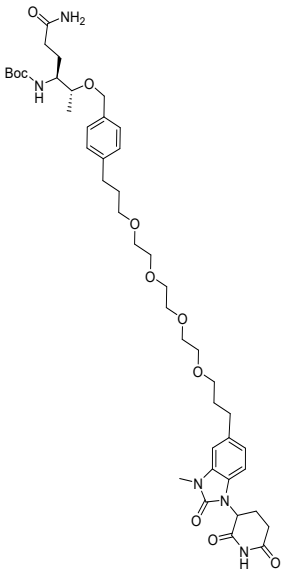
B7		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(4-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]butoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	766,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,87 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,71-6,56 (m, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 3,63-3,59 (m, 6H), 3,38-3,35 (m, 6H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,77-2,55 (m, 5H), 2,14-1,94 (m, 3H), 1,87-1,72 (m, 12H), 1,63-1,50 (m, 4H), 1,39-1,35 (m, 9H), 1,03 (dd, *J* = 18,7, 6,2 Hz, 3H).
B8		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(4-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]butoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	766,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,25-7,21 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,66-6,57 (m, 1H), 5,37 (dd, *J* = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 4,48-4,37 (m, 2H), 3,47-3,30 (m, 10H), 3,00-2,92 (m, 2H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,72 (td, *J* = 12,8, 4,3 Hz, 1H), 2,63 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,59 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,19 (s, 1H), 2,02 (tdd, *J* = 15,7, 10,0, 5,4 Hz, 2H), 1,82-1,74 (m, 6H), 1,59-1,52 (m, 4H), 1,40-1,33 (m, 12H), 1,05 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).

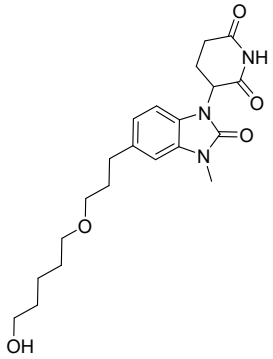
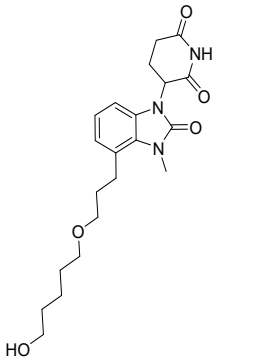
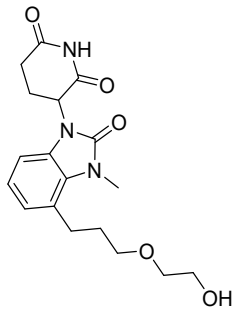
B9		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[(5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]pentil)oxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	780,7	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,06-6,93 (m, 3H), 5,31 (dd, J = 12,4, 5,3 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,49-3,39 (m, 11H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,81-2,76 (m, 4H), 2,67 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,25 (q, J = 9,2 Hz, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,92-1,85 (m, 4H), 1,64-1,61 (m, 6H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,45 (s, 11H), 1,31 (s, 1H), 1,16 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
B10		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[(5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]pentil)oxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	780,7	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,25 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,97 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,40 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 12,2, 5,5 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,70-3,66 (m, 3H), 3,58 (s, 1H), 3,55-3,39 (m, 8H), 3,08 (dd, J = 8,9, 6,7 Hz, 2H), 3,01-2,87 (m, 1H), 2,85-2,77 (m, 2H), 2,68 (dd, J = 8,4, 6,8 Hz, 2H), 2,31-2,10 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,99-1,81 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

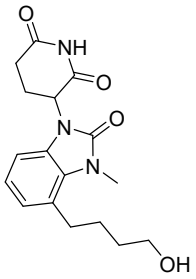
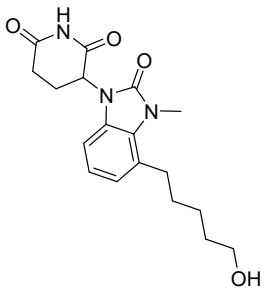
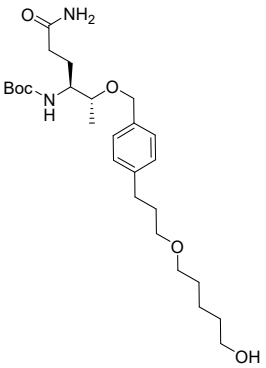
B11		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]hexil)oxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	794,5	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (s, 1H), 7,27-7,24 (m, 3H), 7,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,94-6,86 (m, 3H), 6,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,23 (dd, *J* = 12,5, 5,2 Hz, 1H), 4,93 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,45-3,42 (m, 8H), 2,94 (s, 1H), 2,76-2,67 (m, 6H), 2,36-2,21 (m, 4H), 1,92-1,86 (m, 7H), 1,46 (m, 17H), 1,22 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).
B12		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]hexil)oxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	794,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 3H), 7,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,00-6,93 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,63 (dd, *J* = 23,7, 11,5 Hz, 2H), 5,37 (dd, *J* = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,48-4,37 (m, 2H), 3,64-3,57 (m, 4H), 3,44-3,36 (m, 7H), 3,00-2,84 (m, 3H), 2,77-2,57 (m, 4H), 2,11-1,96 (m, 3H), 1,83-1,76 (m, 6H), 1,53-1,49 (m, 5H), 1,39-1,34 (m, 14H), 1,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

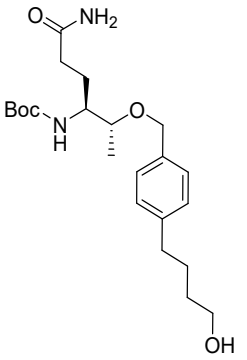
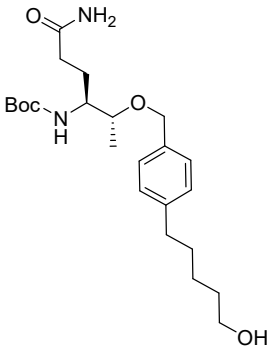
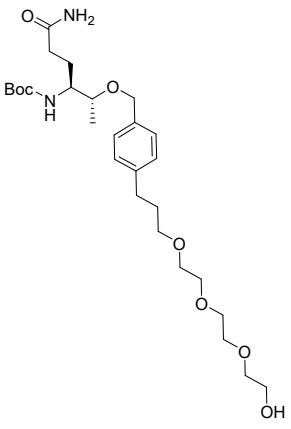
B13		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[(6-[3-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]hexil)oxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	808,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (d, J =7,9 Hz, 2H), 7,14 (d, J =7,8 Hz, 2H), 7,06-6,98 (m, 2H), 6,90-6,82 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,65-6,56 (m, 1H), 5,40 (dd, J =13,0, 5,3 Hz, 1H), 4,48-4,37 (m, 2H), 3,43-3,29 (m, 12H), 3,04 (s, 3H), 2,96 (dd, J = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,72-2,63 (m, 2H), 2,62-2,57 (m, 3H), 2,19 (s, 1H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,83-1,76 (m, 5H), 1,53 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 1,50 (s, 4H), 1,40-1,36 (m, 14H), 1,34 (s, 3H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
B14		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[(7-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]heptil)oxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	808,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,25-7,21 (m, 3H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,89-6,84 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,60 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 3,49-3,33 (m, 8H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,76-2,56 (m, 6H), 2,07-1,98 (m, 3H), 1,87-1,72 (m, 6H), 1,57-1,42 (m, 6H), 1,41-1,26 (m, 18H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

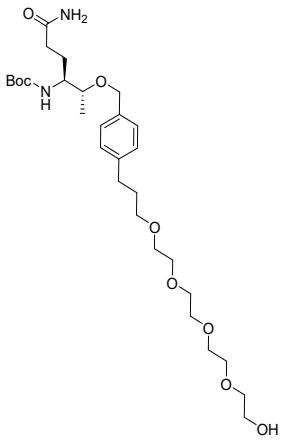
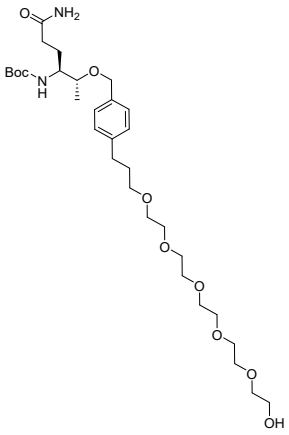
B15		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[(8-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]octil)oxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	822,6	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,95-6,87 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,23 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,36-4,31 (m, 5H), 3,79-3,75 (m, 1H), 3,70-3,59 (m, 2H), 3,46-3,40 (m, 8H), 2,95 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 4H), 2,33 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,26 (dd, J = 7,9, 5,0 Hz, 1H), 1,93-1,87 (m, 4H), 1,81-1,69 (m, 10H), 1,62-1,57 (m, 4H), 1,46 (s, 10H), 1,36 (s, 3H).
B16		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)etoxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	782,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,47-4,35 (m, 2H), 3,58-3,46 (m, 9H), 3,43-3,34 (m, 6H), 2,88 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,70-2,62 (m, 3H), 2,59 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,09-2,01 (m, 4H), 1,82-1,75 (m, 5H), 1,38 (s, 12H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

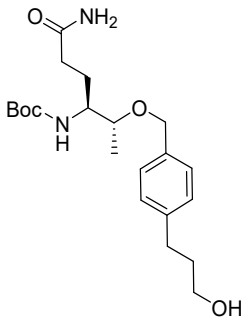
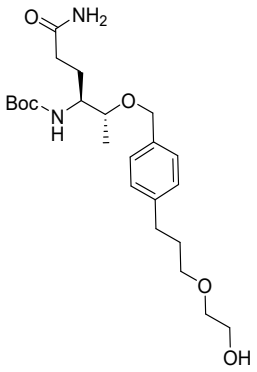
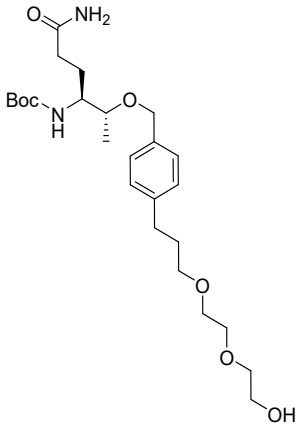
B17		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]etoxi)etoxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	782,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,25-7,20 (m, 3H), 7,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,00-6,92 (m, 2H), 6,87 (dd, *J* = 5,8, 3,0 Hz, 1H), 6,72-6,56 (m, 2H), 5,37 (dd, *J* = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 4,50 – 4,36 (m, 2H), 3,58-3,42 (m, 14H), 3,39-3,36 (m, 3H), 3,02-2,83 (m, 3H), 2,78-2,54 (m, 4H), 2,08-2,01 (m, 3H), 1,88-1,72 (m, 5H), 1,39-1,35 (m, 10H), 1,05 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).
B18		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[16-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]-4,7,10,13-tetraoxahexadecan-1-il]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	826,6	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47-8,45 (m, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 33,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,95-6,86 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,27-5,17 (m, 1H), 4,94-4,92 (m, 1H), 4,58 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,81-3,54 (m, 15H), 3,51-5,47 (m, 4H), 3,44 (s, 3H), 2,96 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 2,86 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,75-2,71 (m, 5H), 2,30-2,26 (m, 3H), 2,09-1,59 (m, 11H), 1,21 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

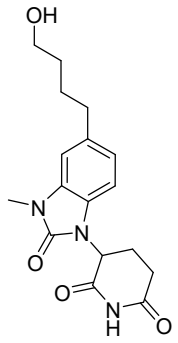
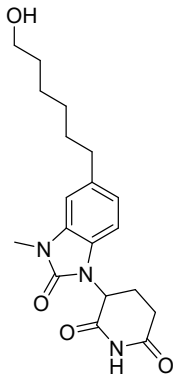
B19		3-(5-[3-[(5-hidroxipentil)oxi]propil]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il)piperidina-2,6-diona	404,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,07-6,97 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 9H), 2,90 (ddd, J = 17,0, 12,9, 5,2 Hz, 1H), 2,79-2,58 (m, 4H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,51 (dt, J = 14,0, 6,8 Hz, 2H), 1,46-1,39 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 2H).
B20		3-(4-[3-[(5-hidroxipentil)oxi]propil]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il)piperidina-2,6-diona	404,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 6,97 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 6,88 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,62-3,54 (m, 4H), 3,43-3,38 (m, 4H), 3,01-2,83 (m, 3H), 2,77-2,58 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 3H), 1,52 (p, J = 6,8 Hz, 2H), 1,43 (q, J = 6,8, 6,1 Hz, 2H), 1,38-1,32 (m, 2H).
B20		3-[4-[3-(2-hidroxietoxi)propil]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	362,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 6,97 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,36 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 6,1, 4,8 Hz, 1H), 3,63-3,39 (m, 9H), 3,00-2,84 (m, 3H), 2,76-2,58 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 2H).

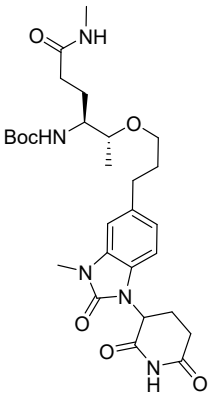
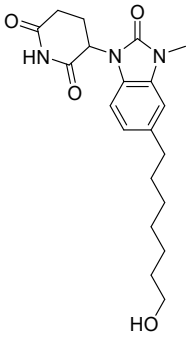
B21		3-[4-(4-hidroxibutil)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	332,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,00-6,94 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 5,2, 3,7 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,48-3,42 (m, 2H), 2,90 (dd, J = 9,5, 6,0 Hz, 2H), 2,77-2,59 (m, 2H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,79-1,74 (m, 1H), 1,63 (tt, J = 8,2, 5,8 Hz, 2H), 1,58-1,50 (m, 2H).
B22		3-[4-(5-hidroxipentil)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	346,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 6,99-6,93 (m, 2H), 6,87 (q, J = 4,3 Hz, 1H), 5,36 (dd, J = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,43-3,37 (m, 2H), 2,89 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,72 (td, J = 12,8, 4,3 Hz, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,61 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 1,47 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,25 (s, 1H).
B23		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[(5-hidroxipentil)oxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	481,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24-7,22 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,66-6,57 (m, 1H), 4,49-4,38 (m, 2H), 4,34 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,46-3,29 (m, 9H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,80-1,75 (m, 4H), 1,50 (p, J = 6,7 Hz, 2H), 1,44 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 1,40-1,36 (m, 15H), 1,06 (d, J = 6,0

				Hz, 3H).
B24		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-hidroxibutil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	409,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 7,17-7,02 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 6,60 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,49-4,35 (m, 2H), 4,35 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,42-3,39 (m, 3H), 3,17 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,51-2,46 (m, 1H), 2,03 (tq, *J* = 14,9, 8,5, 6,9 Hz, 1H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,50-1,32 (m, 11H), 1,05 (t, *J* = 6,2 Hz, 3H).
B25		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(5-hidroxipentil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	423,3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,91 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,67-3,34 (m, 3H), 2,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,32-2,25 (m, 2H), 1,99 (dq, *J* = 15,7, 8,7, 8,2 Hz, 2H), 1,71-1,58 (m, 5H), 1,45 (s, 12H), 1,21 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).
B26		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	527,4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,91 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J* = 5,4, 3,6 Hz, 2H), 3,71-3,68 (m, 6H), 3,66-3,31 (m, 5H), 3,49 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,71 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H),

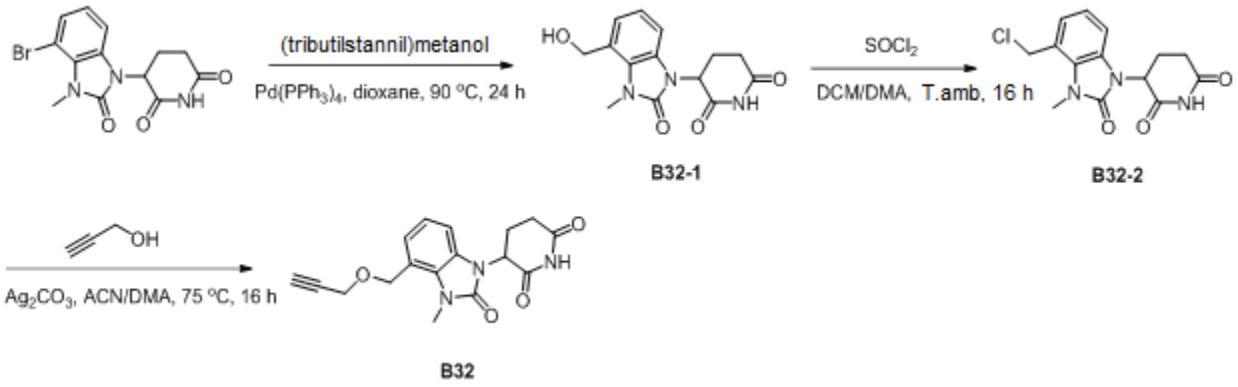
				2,29 (q, *J* = 6,3, 5,8 Hz, 2H), 2,09 (s, 2H), 2,05-1,87 (m, 3H), 1,72 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).
B27		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(1-hidroxi-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	571,4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,91 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,74 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,69 (s, 10H), 3,65-3,59 (m, 5H), 3,49 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,70 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,35-2,21 (m, 3H), 2,05-1,87 (m, 3H), 1,75 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).
B28		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(1-hidroxi-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-18-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	615,6	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,91 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 11,5 Hz,1H), 3,79-3,56 (m, 22H), 3,48 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,36-2,23 (m, 2H), 2,02 (s, 2H), 1,91 (dq, *J* = 8,8, 6,6 Hz, 2H), 1,77-1,64 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,21 (d, *J*= 6,2 Hz, 3H).

B29		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-hidroxipropil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	395,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25-7,21 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,47-4,39 (m, 3H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 3H), 2,59 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,84-1,65 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,06 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
B30		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(2-hidroxietoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	439,3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 (s, 2H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,91 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,75-3,58 (m, 4H), 3,56-3,49 (m, 3H), 2,71 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,28 (q, J = 5,5, 4,5 Hz, 2H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 4H), 1,71 (td, J = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
B31		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	483,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,21 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,64-6,56 (m, 1H), 4,56 (td, J = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 4,51-4,38 (m, 2H), 3,68-3,57 (m, 1H), 3,53 (dd, J = 5,6, 3,3 Hz, 2H), 3,51-3,45 (m, 4H), 3,43 (dd, J = 6,2, 4,8 Hz, 3H), 3,39 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,14-,94 (m, 2H), 1,81-1,74 (m, 3H), 1,50 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 1,37 (d, J = 9,6 Hz, 9H),

				1,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).
B33		3-[5-(4-hidroxibutil)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	332,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,37 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,41 (q, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,34 (s, 1H), 2,98-2,82 (m, 1H), 2,72 (td, *J* = 12,9, 4,3 Hz, 1H), 2,67-2,58 (m, 3H), 2,00 (ddd, *J* = 11,2, 6,1, 3,9 Hz, 1H), 1,62 (p, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,45 (p, *J* = 6,7 Hz, 2H).
B34		3-[5-(6-hidroxihexil)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	360,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,38 (q, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,99-2,84 (m, 1H), 2,72 (td, *J* = 12,9, 4,4 Hz, 1H), 2,66-2,57 (m, 3H), 2,00 (ddd, *J* = 10,9, 5,8, 3,7 Hz, 1H), 1,59 (p, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,41 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,36-1,25 (m, 4H).

B35		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	546,3	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 5,38-5,29 (m, 2H), 3,59-3,48 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,87-2,75 (m, 5H), 2,33-2,12 (m, 1H), 2,00 (s, 4H), 1,91 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 1,61 (s, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,17-1,09 (m, 3H).
B36		3-[5-(7-hidroxiheptil)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	374,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,02 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,38 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,6-2,55 (m, 3H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,60-1,58 (m, 2H), 1,42-1,39 (m, 2H), 1,31-1,27 (m, 6H).

3-[3-Metil-2-oxo-4-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona (Intermedio B32)



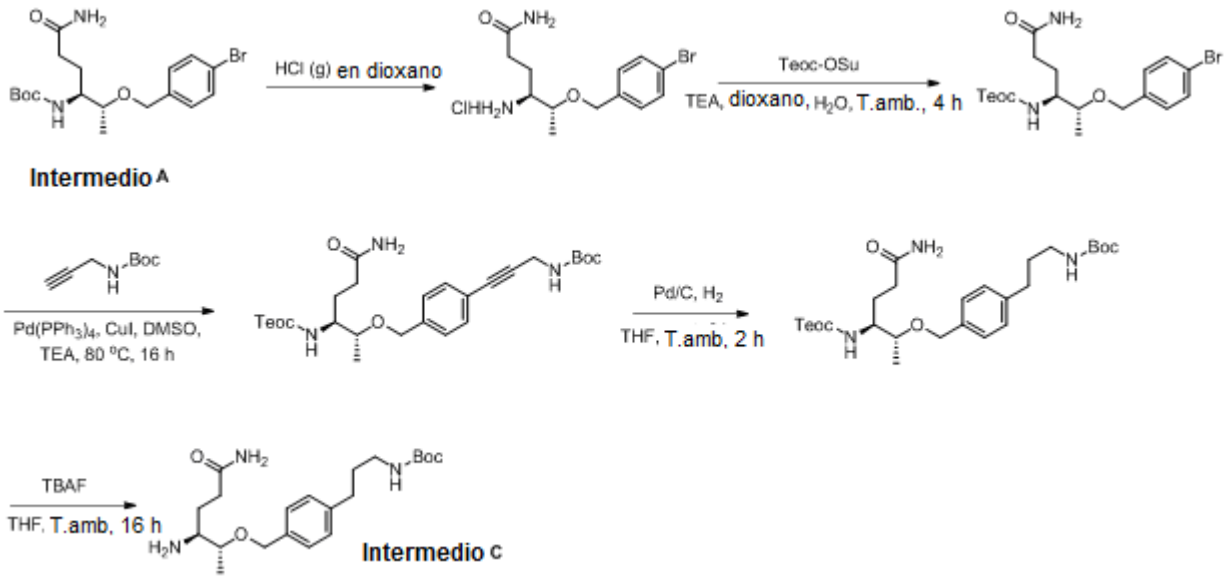
[0001006] Etapa 1. 3-[4-(Hidroximetil)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona. A una solución de 3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il)piperidina-2,6-diona (500 mg, 1,48 mmol) en dioxano (10,0 ml) se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (171 mg, 0,15 mmol) y (tributilstannil)metanol (950 mg, 2,96 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 24 horas a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con solución de KF acuosa saturada (20,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: Wel Flash ™ C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L de FA); Eluyente B: ACN; Gradiente: 20 % - 40 % de B en 20 min; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Detector: UV 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 30 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como sólido blanco (200 mg, 47 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 7,2, 1,9 Hz, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 5,39 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,06-1,96 (m, 1H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 290,25.

[0001007] Etapa 2. 3-[4-(Clorometil)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona. A una solución de 3-[4-(hidroximetil)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona (1,00 g, 3,46 mmol) en DCM (10,0 ml) se agregaron DMF (5 ml) y $SOCl_2$ (0,50 ml, 4,22 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (20,0 ml) a 0 °C y se extrajo con DCM (3 x 30,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (1,00 g, 94 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,15-6,88 (m, 3H), 5,39 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,91 (ddd, J = 16,6, 13,4, 5,2 Hz, 1H), 2,80-2,58 (m, 2H), 2,07-1,91 (m, 1H); MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 308,07.

[0001008] Etapa 3. 3-[3-Metil-2-oxo-4-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona (Intermedio B32). A una mezcla de 3-[4-(clorometil)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona (1,50 g, 4,87 mmol) y Ag_2CO_3 (4,03 g, 14,6 mmol) en ACN (15,0 ml)/DMA (5,00 ml) se agregó alcohol propargílico (1,37 g, 24,4 mmol) a

temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 75 ºC. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. La torta filtrada se lavó con DCM (3 x 10,0 ml). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L de NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 25 % - 45 % de B en 20 min; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Detector: UV 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 38 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (450 mg, 29 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,54 (s, 1H), 7,15 (p, J = 4,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 5,40 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,22 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,58(s, 3H), 3,53 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,78-2,59 (m, 2H), 2,03 (m, 1H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 328,10.

***N*-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propil]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio C)**



[0001009] Etapa 1. Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-Amino-5-[(4-bromofenil)metoxi]hexanamida. A una solución de *N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-bromofenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (4,50 g, 10,8 mmol) en 1,4-dioxano (50,0 ml) se agregó una solución de HCl (4 M en 1,4-dioxano, 16,0 ml) a 0 ºC bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (2,60 g, 65 %): ^{1}H RMN (400 MHz,

D2O) δ 7,54--7,46 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 6,5, 3,6 Hz, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,81 (dh, J = 22,4, 7,2 Hz, 2H), 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 315,10, 317,10.

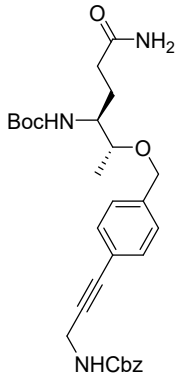
[0001010] Etapa 2. *N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-bromofenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de 2-(Trimetilsilil)etilo. A una solución agitada de clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-[(4-bromofenil)metoxi]hexanamida (3,40 g, 9,67 mmol) en agua (35,0 ml) se agregó una solución de TEA (2,93 g, 29,0 mmol) en 1,4-dioxano (35,0 ml) seguido por la adición de 2-(trimetilsilil)etil carbonato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (2,76 g, 10,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; 20-40 μm, 330 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L de AcOH); Eluyente B: ACN; Gradiente: 60 % - 80 % de B en 20 min; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Detector: UV 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 65 % y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido incoloro (3,50 g, 79 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56-7,47 (m, 2H), 7,36-7,16 (m, 3H), 6,87 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,53-4,41 (m, 2H), 4,11-3,94 (m, 2H), 3,57-3,39 (m, 2H), 2,18-1,96 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,58-1,40 (m, 1H), 1,07 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 0,02 (s, 9H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 459,10, 461,10.

[0001011] Etapa 3. *N*-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-5-carbamoil-3-([[2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil]amino)pentan-2-il]oxi]metil)fenil]prop-2-in-1-il]carbamato de *terc*-butilo. A una solución de *N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-bromofenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo (2,18 g, 4,75 mmol) en DMSO (30 ml) se agregaron *N*-(prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo (3,68 g, 23,7 mmol), TEA (15 ml), CuI (90,4 mg, 0,48 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (548 mg, 0,48 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 3 veces y se agitó durante 16 horas a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; 20-40 μm, 330 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L TEA); Eluyente B: ACN; Gradiente: 55 % - 75 % de B en 20 min; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Detector: UV 220/254 nm; se recolectaron las fracciones

deseadas a 65 % y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido marrón (2,30 g, 91 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37-7,31 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 6,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,49 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 4,12-3,88 (m, 4H), 3,56-3,38 (m, 2H), 2,15-1,97 (m, 2H), 1,78 (dd, J = 10,0, 3,7 Hz, 1H), 1,47 (s, 1H), 1,40 (s, 10H), 1,07 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).; MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 534,30.

[0001012] Los intermedios en la **Tabla 17** se prepararon de acuerdo con la etapa 3 del procedimiento para preparar el Intermedio C.

Tabla 17. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

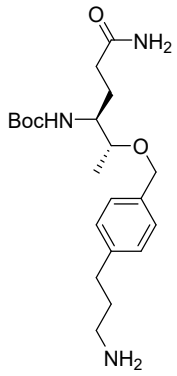
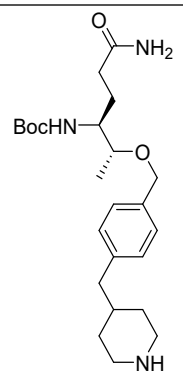
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
C-3-1		((2*R*,3*S*)-6-amino-2-((4-(3-(((benciloxi)carbonil)amino)prop-1-in-1-il)bencil)oxi)-6-oxohexan-3-il)carbamato de *terc*-butilo	524,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44-7,29 (m, 10H), 7,23 (s, br, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,65-6,30 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,57-4,38 (m, 2H), 4,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,47-3,41 (m, 3H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 1H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

[0001013] Etapa 4. *N*-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-5-carbamoil-3-([[2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil]amino)pentan-2-il]oxi]metil)fenil]propil]carbamato de *terc*-butilo. A una solución de *N*-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-5-carbamoil-3-([[2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil]amino)pentan-2-il]oxi]metil)fenil]prop-2-in-1-il]carbamato de *terc*-butilo (330 mg, 0,62 mmol) en THF (20,0 ml) se agregó Pd-C (100 mg, paladio sobre carbón activado al 10 %) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se purgó con H_2 durante 3 veces y se

agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido marrón (300 mg, 90 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24-7,22 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,50-4,38 (m, 2H), 4,11-3,95 (m, 2H), 3,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,41 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 2,92 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,55 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,79 (dt, J = 11,8, 4,4 Hz, 1H), 1,65 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 1,57-1,41 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,06 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 538,45.

[0001014] Los intermedios en la **Tabla 18** se prepararon de acuerdo con la etapa 4 del procedimiento para preparar el Intermedio C.

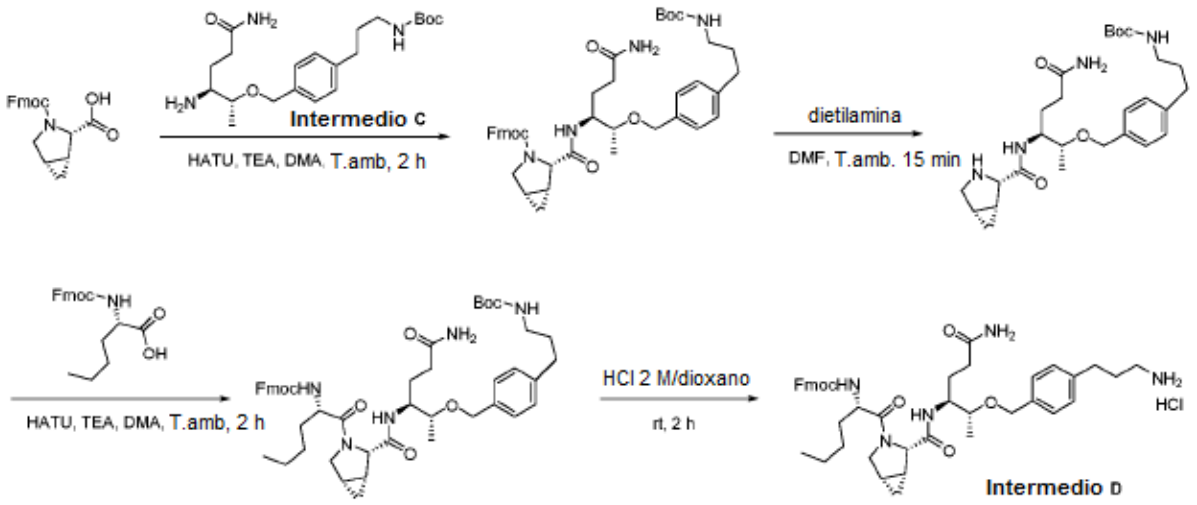
Tabla 18. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
C-4-1		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(3-aminopropil)fenil]metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	394,30	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26-7,19 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,49-4,37 (m, 2H), 3,53-3,38 (m, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,62-2,51 (m, 4H), 2,12-1,95 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 1H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,06 (s, 3H)
C-4-2		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(piperidin-4-ilmetil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	434,30	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27-7,17 (m, 3H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,62 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,53-4,36 (m, 2H), 3,52-3,19 (m, 4H), 2,95-2,79 (m, 2H), 2,45 (d, J = 6,9 Hz, 2H),

				2,40-2,31 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 1H), 1,58-1,40 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,09-0,95 (m, 5H).

[0001015] Etapa 5. *N*-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propil]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio C). Una solución de *N*-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-5-carbamoil-3-([[2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil]amino)pentan-2-il]oxi]metil)fenil]propil]carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,37 mmol) y TBAF (292 mg, 1,12 mmol) en THF (10,0 ml) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; 20-40 µm, 40 g; Fase móvil A: agua (más 10 mmol/L de AcOH); Fase móvil B: CAN. Gradiente: 15 % a 35 % de B en 20 min; Detector: UV 254/220 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 27 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (130 mg, 89 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,32 (dd, J = 6,4, 4,7 Hz, 1H), 2,92 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,55 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,26-2,00 (m, 2H), 1,65 (s, 8H), 1,38 (s, 9H), 1,08 (dd, J = 9,8, 6,1 Hz, 3H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 394,30.

Clorhidrato de *N*-[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(3-aminopropil)fenil]metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamoil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1-oxohexan-2-il]carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (Intermedio D)



[0001016] Etapa 1. (1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-4-[(4-[3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil]fenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamoil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo. A una solución de ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-3-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (390 mg, 1,12 mmol) y *N*-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propil]carbamato de *terc*-butilo (439 mg, 1,12 mmol) en DMA (10 ml) se agregó TEA (339 mg, 3,35 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min luego se agregó HATU (552 mg, 1,45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L HOAc); Eluyente B: ACN; Gradiente: 40 % - 60 % de B en 20 min; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Detector: UV 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 58 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título (610 mg, 76 %) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,64 (q, J = 7,0, 6,6 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,26-7,04 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 6,73-6,58 (m, 1H), 4,50-4,38 (m, 2H), 4,33-4,08 (m, 3H), 3,78 (d, J = 39,1 Hz, 1H), 3,40 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,55 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,09-1,93 (m, 2H), 1,82 (s, 2H), 1,66-1,62 (m, 4H), 1,38 (s, 10H), 1,13-1,06 (m, 3H), 0,69 (s, 1H), 0,55 (s, 1H); MS (ESI, *m/z*): [(M + 1)]$^+$ = 725,35.

[0001017] Etapa 2. *N*-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(1*R*,2*S*,5*S*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propil]carbamato de *terc*-butilo. A una solución de

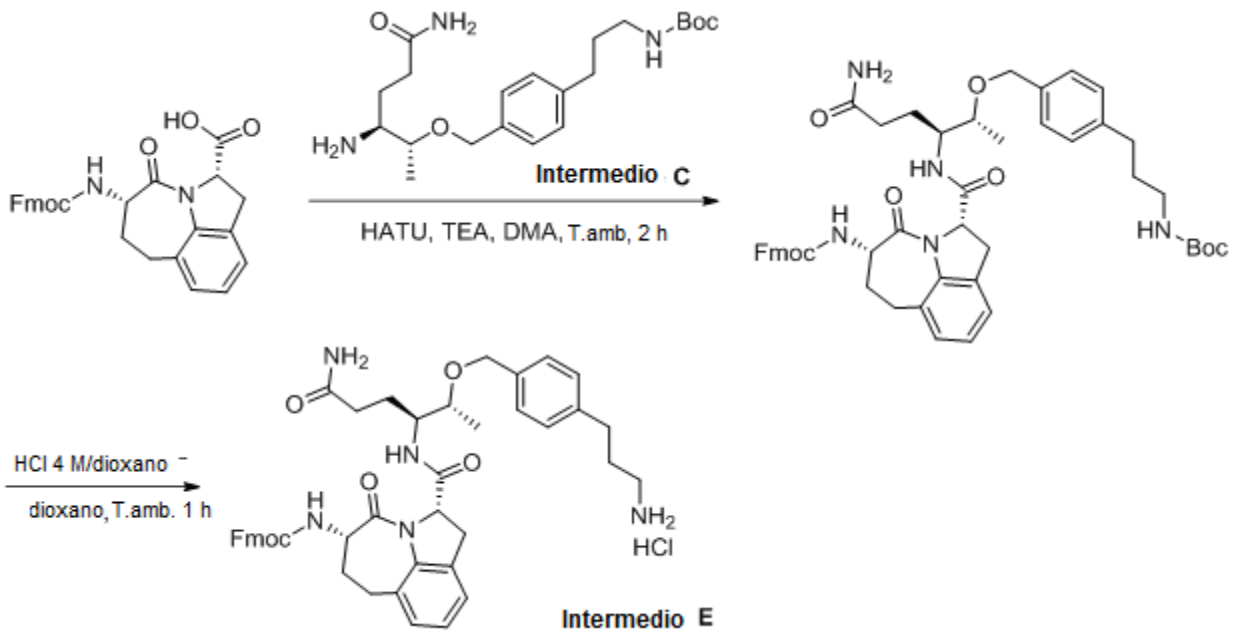
(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(3-[[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]propil)fenil]metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamoil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (610 mg, 0,84 mmol) en DMF (10 ml) se agregó dietilamina (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla resultante se acidificó a pH = 6 con HOAc (4 ml) a 0 °C y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L HOAc); Eluyente B: ACN; Gradiente: 15 % - 35 % de B en 20 min; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Detector: UV 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 26 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (400 mg, 95 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 3H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,85 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,50-4,38 (m, 2H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,56 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,44 (p, J = 6,1 Hz, 1H), 2,94-2,90 (m, 3H), 2,81 (dd, J = 10,7, 3,6 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,87 (dtd, J = 17,2, 7,1, 3,8 Hz, 1H), 1,66 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,61-1,49 (m, 2H), 1,38 (s, 11H), 1,09 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,32 (q, J = 4,3 Hz, 1H), 0,25 (td, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 503,40.

[0001018] Etapa 3. *N*-[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(3-[[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]propil)fenil]metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamoil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1-oxohexan-2-il]carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo. A una solución de *N*-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(1*R*,2*S*,5*S*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propil]carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 0,80 mmol) y ácido (2*S*)-2-([[(9*H*-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]amino)hexanoico (281 mg, 0,80 mmol) en DMA (8 ml) se agregó TEA (242 mg, 2,39 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min luego se agregó HATU (393 mg, 1,04 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L HOAc); Eluyente B: ACN; Gradiente: 40 % - 60 % de B en 20 min; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Detector: UV 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 58 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (600 mg, 90 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 7,5, 3,9 Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 12,4, 8,3 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 2H),

7,34 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,53-4,32 (m, 3H), 4,29-4,19 (m, 3H), 4,11 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,60 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,38 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 2,94-2,88 (m, 2H), 2,70 (s, 1H), 2,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,11 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 1,81 (s, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,65 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,55-1,52 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,31-1,26 (m, 3H), 1,10-1,07 (m, 3H), 0,89-0,86 (m, 3H), 0,71 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 0,57 (s, 1H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 838,35.

[0001019] Etapa 4. Clorhidrato de *N*-[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(3-aminopropil)fenil]metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamoil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1-oxohexan-2-il]carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (Intermedio D). A una solución de *N*-[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(3-[[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]propil)fenil]metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamoil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1-oxohexan-2-il]carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (600 mg, 0,72 mmol) en dioxano (6 ml) se agregó HCl 4 M (gas) en 1,4-dioxano (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco (550 mg, 99 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91-7,89 (m, 4H), 7,73 (dd, *J* = 7,3, 3,9 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,50-4,36 (m, 3H), 4,28-4,18 (m, 3H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,71 (s, 1H), 2,79 (s, 5H), 2,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 1,85-1,80 (m, 3H), 1,71 (s, 1H), 1,52-1,47 (m, 3H), 1,36-1,19 (m, 5H), 1,09 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,88-0,85 (m, 3H), 0,72-0,70 (m, 1H), 0,60-0,53 (m, 1H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 738,35.

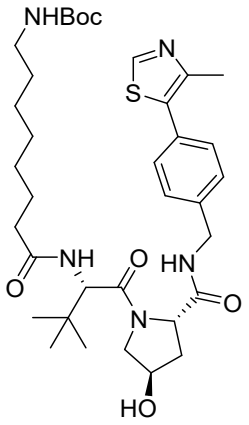
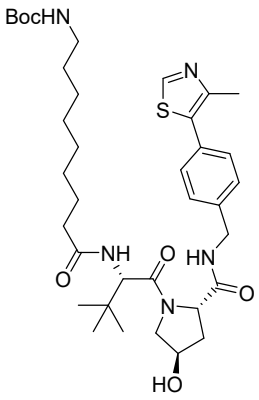
_N_-[(2_S_,11_S_)-2-[[(3_S_,4_R_)-4-[[4-(3-aminopropil)fenil]metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de (9_H_-fluoren-9-il)metilo (Intermedio E)

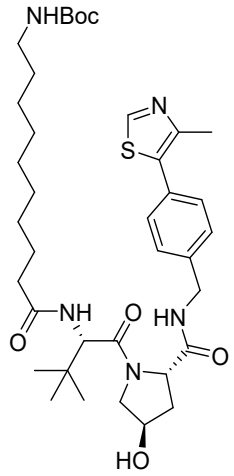
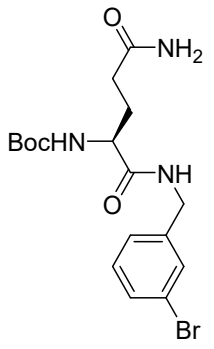


[0001020] Etapa 1. *N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(3-[[(terc-butoxi)carbonil]amino]propil)fenil]metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo. A una solución de ácido (2*S*,11*S*)-11-([[(9*H*-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]amino)-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trieno-2-carboxílico (850 mg, 1,81 mmol) en DMA (15 ml) se agregaron TEA (551 mg, 5,44 mmol) y HATU (897 mg, 2,36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se agregó *N*-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propil]carbamato de *terc*-butilo (714 mg, 1,81 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml). Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con agua (3 x 30 ml), se secaron bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,40 g, 91 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,75 (q, J = 8,3, 7,6 Hz, 3H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,97 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,06 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,34-4,21 (m, 3H), 4,13 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,46-3,40 (m, 2H), 3,17 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,96-2,91 (m, 2H), 2,85 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,11-2,02 (m, 3H), 1,78 (s, 1H), 1,67 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,57 (s, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 1H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 844,50.

[0001021] Los intermedios en la **Tabla 19** se prepararon de acuerdo con la etapa 1 del procedimiento para preparar el Intermedio E.

Tabla 19. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: [(M + 1)]$^+$**	**^{1}H-RMN**
E-1-1		*N*-(7-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]heptil)carbamato de *terc*-butilo	672,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,56 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (q, J = 8,5 Hz, 4H), 6,74 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,44 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,65 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,88 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,55-1,42 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,25-1,20 (m, 8H), 0,94 (s, 9H)
E-1-2		*N*-(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-	686,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,56 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (q, J = 8,4 Hz, 4H), 6,75 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,51-4,39 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 15,9, 5,5 Hz, 1H), 3,72-3,60 (m, 2H), 2,88 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,29-2,23 (m, 1H), 2,17-2,04 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,94-1,89

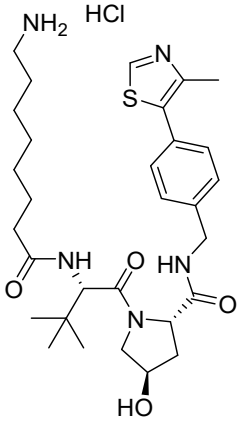
		il]carbamoil]octil)carbamato de *terc*-butilo		(m, 1H), 1,49-1,45 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,37-1,33 (m, 2H), 1,25-1,18 (m, 8H), 0,94 (s, 9H)
E-1-3		*N*-(9-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]nonil)carbamato de *terc*-butilo	700,60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (q, J = 8,3 Hz, 4H), 6,75 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,51-4,39 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,97-2,84 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,15 -1,99 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,25-1,21 (m, 12H), 0,94 (s, 9H)
E-1-4		*N*-[(1*S*)-1-[[(3-bromofenil)metil]carbamoil]-3-carbamoilpropil]carbamato de *terc*-butilo	413,95, 415,95	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46-,40 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,44 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,20 (s, 1H), 2,53-2,42 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,21-2,08 (m, 1H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,45 (s, 9H)

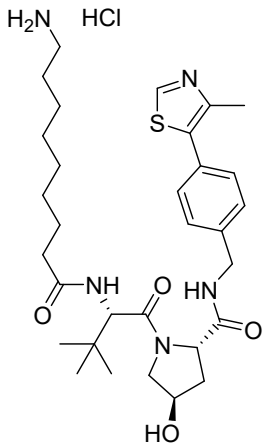
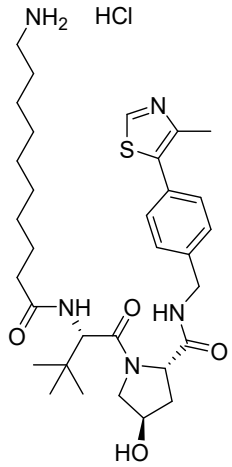
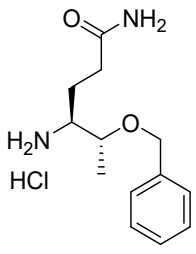
[0001022] Etapa 2. (*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(3-aminopropil)fenil]metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-il)metilo (Intermedio E). A una solución de *N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(3-[[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]propil)fenil]metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (1,40 g, 1,66 mmol) en dioxano (15 ml) se agregó una solución de HCl 4 M

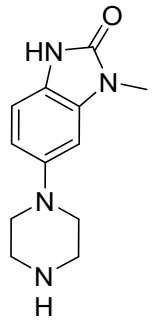
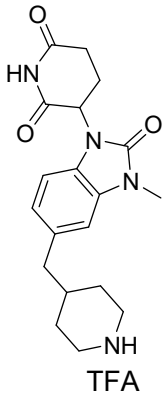
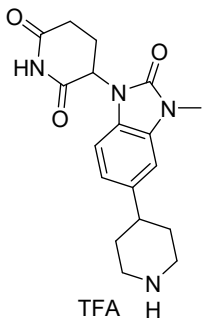
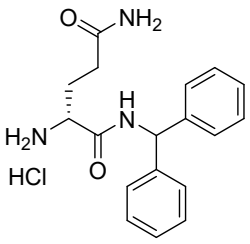
(gas) en 1,4-dioxano (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,20 g, 97 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94-7,83 (m, 3H), 7,76 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,25-7,09 (m, 5H), 7,09-6,94 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 5,06 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,33-4,22 (m, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,45 (dd, J = 11,6, 6,0 Hz, 2H), 3,35-3,30 (m, 3H), 3,20-3,13 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,85 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,09-2,06 (m, 3H), 1,87-1,71 (m, 3H), 1,57 (s, 2H), 1,31 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 744,35.

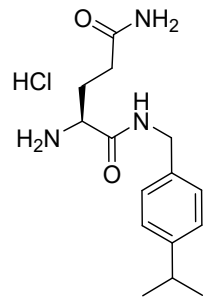
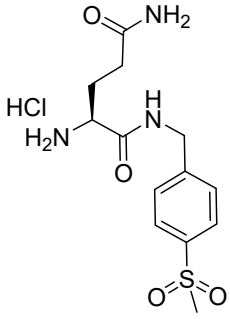
[0001023] Los intermedios en la **Tabla 20** se prepararon de acuerdo con la etapa 2 del procedimiento para preparar el Intermedio E.

Tabla 20. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

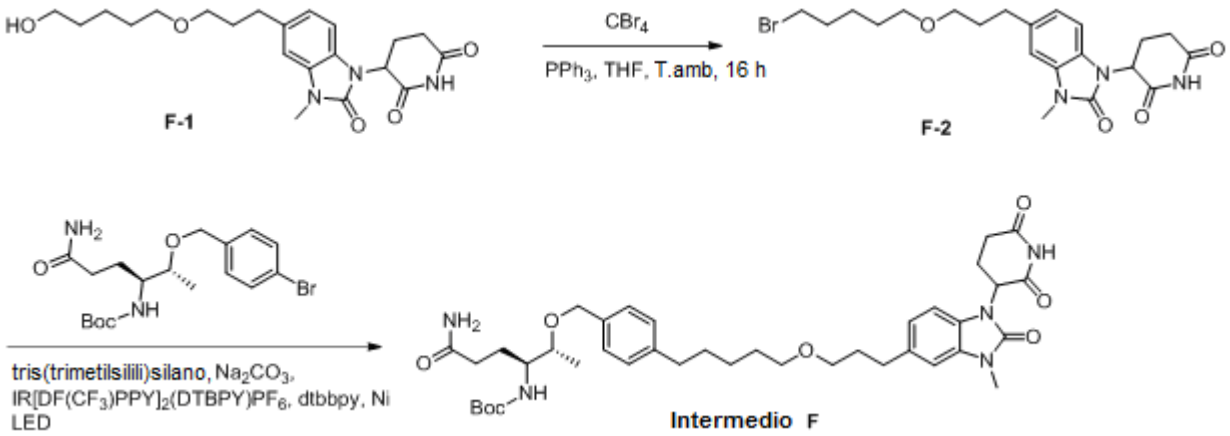
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
E1		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(8-aminooctanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	572,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 (s, 1H), 8,61 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,42 (q, J = 8,3 Hz, 4H), 5,76 (s, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,48-4,39 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,23 (dd, J = 15,9, 5,2 Hz, 1H), 3,71--3,63 (m, 2H), 2,74 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 1H), 2,19-2,00 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,60-1,42 (m, 2H), 1,28-1,24 (m, 8H), 0,94 (s, 9H)

E2		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(9-aminononanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	586,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,30-9,09 (m, 1H), 8,63 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 4H), 5,26 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 4,35 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,71-3,63 (m, 2H), 2,73 (q, J = 7,5, 7,0 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,18-2,00 (m, 2H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,61-1,57 (m, 4H), 1,20-1,16 (m, 10H), 0,94 (s, 9H)
E3		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(10-aminodecanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	600,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,59 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 4H), 4,55 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,49-4,39 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,71-3,63 (m, 2H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,46 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,17-2,01 (m, 2H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 4H), 1,27-1,23 (m, 12H), 0,94 (s, 9H)
E4		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-Amino-5-(benciloxi)hexanamida	237,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29-8,10 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,42-7,25 (m, 6H), 6,92 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,86-3,75 (m, 1H), 3,33-3,12 (m, 1H), 2,27 (t, J =8,0 Hz, 2H), 1,77 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

E5		1-Metil-6-(piperazin-1-il)-3*H*-1,3-benzodiazol-2-ona	233,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,54 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,04-2,97 (m, 4H), 2,94-2,86 (m, 4H), 1,42-1,37 (m, 1H)
E6		Trifluoroacetato de 3-[3-Metil-2-oxo-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	357,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,61 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 3,47-3,42 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,25 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,99-2,54 (m, 6H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,84-1,67 (m, 3H), 1,42-1,26 (m, 2H)
E7		Trifluoroacetato de 3-[3-Metil-2-oxo-5-(piperidin-4-il)-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	343,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,75 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,13-7,02 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 5,36 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,11-2,84 (m, 4H), 2,78 -2,58 (m, 2H), 2,09-1,75 (m, 5H)
E8		Clorhidrato de (2*R*)-2-amino-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida	312,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,40 (s, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,41-7,28 (m, 8H), 7,31-7,22 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,21 (dd, J = 9,2, 6,4 Hz, 2H), 2,04-1,94 (m, 2H)

E9		Clorhidrato de (2*S*)-2-amino-*N*-[(4-isopropilfenil)metil]pentanodiamida	278,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,35-8,27 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,24-7,20 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 4,30 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,81 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,98-1,94 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H)
E10		Clorhidrato de (2*S*)-2-amino-*N*-[(4-metanosulfonilfenil)metil]pentanodiamida	314,05	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,48 (br, 3H), 7,96-7,83 (m, 2H), 7,74-7,53 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 100,0 Hz, 3H), 4,56-4,27 (m, 2H), 4,02-3,81 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,24 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,02 (q, *J* = 8,3, 7,7 Hz, 2H)

_N_-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]pentil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio F)

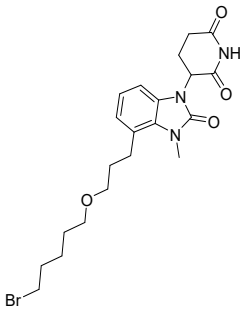
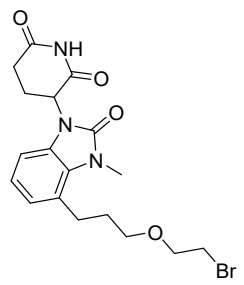


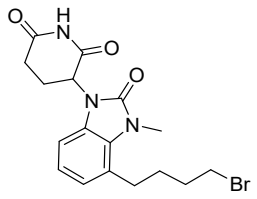
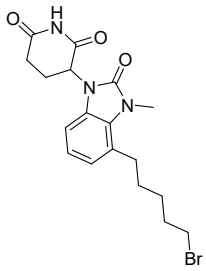
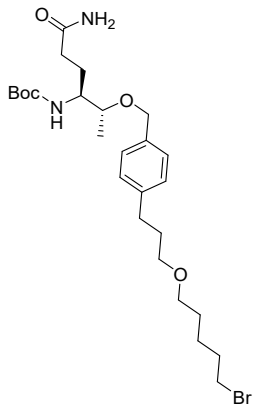
[0001024] Etapa 1. 3-(5-[3-[(5-Bromopentil)oxi]propil]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il)piperidina-2,6-diona. A una solución de 3-(5-[3-[(5-hidroxipentil)oxi]propil]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il)piperidina-2,6-diona (760 mg, 1,88 mmol) en THF (20,0 ml) se agregaron PPh_3 (988 mg, 3,77 mmol) y CBr_4 (1,25 g, 3,77 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC

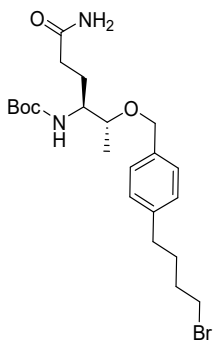
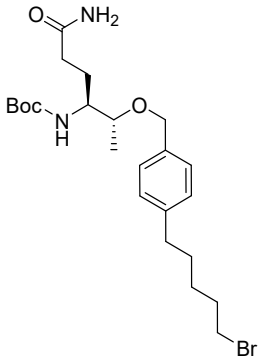
durante 16 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash^{TM} C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L HOAc); Eluyente B: ACN; Gradiente: 40 % - 60 % de B en 20 min; Índice de Fluidez: 50 ml/min; Detector: UV 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 53 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite verde (780 mg, 89 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,08-6,96 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 3,55 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,42-3,33 (m, 7H), 2,90 (ddd, J = 16,5, 13,0, 5,2 Hz, 1H), 2,79-2,58 (m, 4H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,83-1,80 (m, 4H), 1,60-1,40 (m, 4H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 466,15, 468,15.

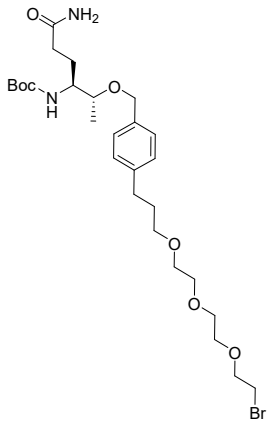
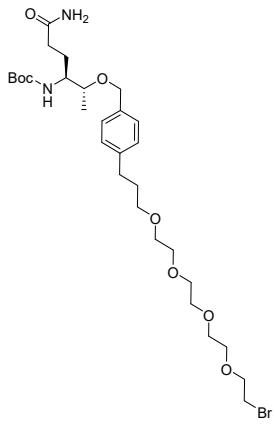
[0001025] Los intermedios en la **Tabla 21** a continuación se prepararon de acuerdo con la Etapa 1 del procedimiento para preparar el Intermedio F.

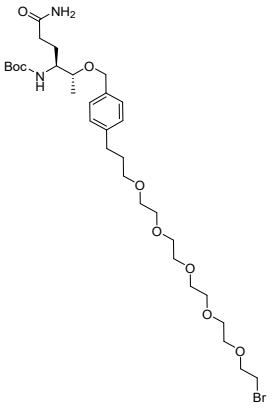
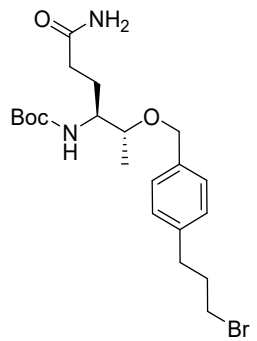
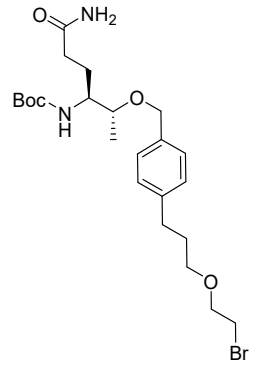
Tabla 21. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

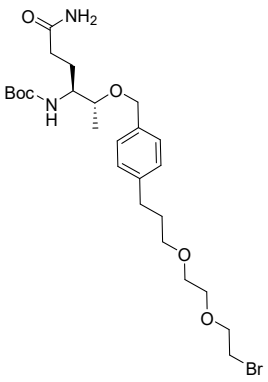
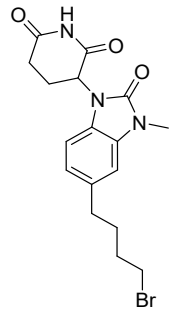
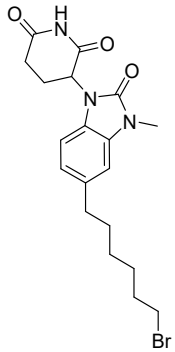
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
F-2-1		3-(4-[3-[(5-bromopentil)oxi]propil]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il)piperidina-2,6-diona	466,2 468,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 6,97 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 6,88 (q, J = 4,3 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 3,55 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,41 (dt, J = 15,7, 6,2 Hz, 4H), 3,00-2,92 (m, 2H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,78-2,61 (m, 2H), 2,51 (p, J = 1,9 Hz, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,85-1,81 (m, 4H), 1,55 (p, J = 6,4 Hz, 2H), 1,50-1,39 (m, 2H).
F-2-2		3-[4-[3-(2-bromoetoxi)propil]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol	424,2 446,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 6,97 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 6,97-6,86 (m, 1H), 5,37 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,03-2,95 (m, 2H), 2,90 (ddd, J

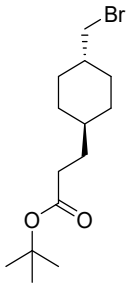
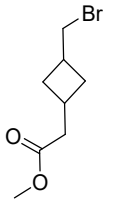
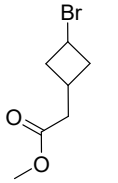
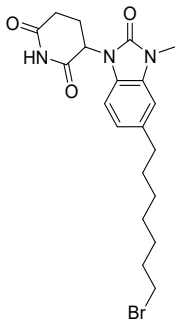
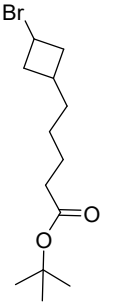
		-1-il]piperidina-2,6-diona		= 17,2, 12,9, 5,2 Hz, 1H), 2,72 (td, *J* = 12,8, 4,3 Hz, 1H), 2,63 (d, *J* = 18,4 Hz, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,85 (dq, *J* = 12,5, 6,3 Hz, 2H), 0,88 (ddd, *J* = 24,3, 12,0, 6,7 Hz, 1H).
F-2-3		3-[4-(4-bromobutil)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	394,2 396,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,87 (dd, *J* = 5,8, 3,1 Hz, 1H), 5,37 (dd, *J* = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 3,60 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,99-2,83 (m, 3H), 2,77-2,58 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,92 (p, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,78-1,66 (m, 2H).
F-2-4		3-[4-(5-bromopentil)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	408,1 410,1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,01-6,93 (m, 2H), 6,88 (dd, *J* = 5,4, 3,5 Hz, 1H), 5,37 (dd, *J* = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 3,58-3,54 (m, 4H), 2,89 (dt, *J* = 13,9, 6,7 Hz, 3H), 2,78-2,59 (m, 2H), 2,08 (s, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,88 (p, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,56-1,47 (m, 2H).
F-2-5		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-[3-[(5-bromopentil)oxi]propil]fenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato	565,5 567,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 3H), 7,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,49-4,38 (m, 2H), 3,54 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,43-3,28 (m, 6H), 2,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,04 (ddd, *J* = 15,2, 9,5, 5,6 Hz, 1H), 1,88-1,72 (m, 6H), 1,58-1,40 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,36 (s, 1H), 1,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

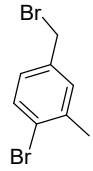
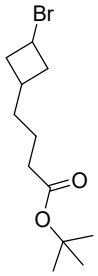
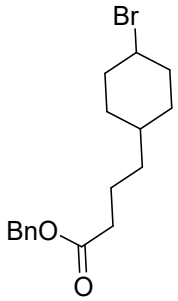
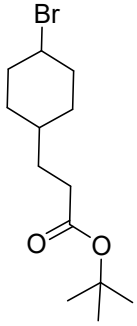
		de *terc*-butilo		
F-2-6		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(4-bromobutil)fenil]metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	471,2 473,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,31-7,02 (m, 5H), 6,67 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,44 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 3,55 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,40 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,59 (q, *J* = 7,0, 6,4 Hz, 2H), 2,13-1,96 (m, 2H), 1,81 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,68 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,48-1,45 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).
F-2-7		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(5-bromopentil)fenil]metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	485,3 487,3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,90 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,73-3,59 (m, 2H), 3,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,30 (ddd, *J* = 8,5, 6,2, 2,9 Hz, 2H), 2,01 (dd, *J* = 14,8, 7,2 Hz, 1H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,72 (dd, *J* = 10,0, 4,9 Hz, 1H), 1,66 (td, *J* = 9,0, 8,4, 5,1 Hz, 2H), 1,50 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

F-2-8		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(3-[2-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]etoxi]propil)fenil]metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	589,4 571,4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,90 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,76-3,57 (m, 9H), 3,49 (td, J = 6,4, 2,1 Hz, 4H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,36-2,20 (m, 2H), 2,15-1,61 (m, 5H), 1,46 (s, 9H), 1,22 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
F-2-9		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(1-bromo-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-il)fenil]metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	633,4 635,4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,92 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,73-3,65 (m, 11H), 3,58-3,54 (m, 3H), 3,51-3,46 (m, 4H), 2,74-2,66 (m, 2H), 2,30 (h, J = 8,0 Hz, 2H), 2,04-1,86 (m, 3H), 1,72 (s, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,22 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

F-2-10		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(1-bromo-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-18-il)fenil]metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	677,3 679,3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,91 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,70-3,68 (m, 14H), 3,62-3,60 (m, 3H), 3,51-3,49 (m, 4H), 2,70 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,34-2,25 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 3H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,22 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
F-2-11		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(3-bromopropil)fenil]metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	457,1 459,1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,30-7,13 (m, 5H), 6,73-6,55 (m, 2H), 4,43 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,50-3,35 (m, 4H), 2,70 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,14-1,96 (m, 4H), 1,79 (dtd, J = 13,2, 9,7, 8,6, 4,8 Hz, 1H), 1,49 (dd, J = 14,0, 8,8 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
F-2-12		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-([4-[3-(2-bromoetoxi)propil]fenil]metoxi)-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato	501,2 503,2	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,34 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,52-3,41 (m, 4H), 2,73 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,32-2,26 (m, 2H), 2,01 (dd, J = 14,0, 7,1 Hz,

		de *terc*-butilo		1H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,70 (dd, *J* = 13,9, 5,8 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).
F-2-13		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-[3-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]propil]fenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	[(M + 23)]$^+$ = 567,3 569,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25-7,20 (m, 3H), 7,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,49-4,39 (m, 2H), 3,75 (td, *J* = 5,8, 1,9 Hz, 2H), 3,61-3,55 (m, 4H), 3,50 (dd, *J* = 6,0, 3,5 Hz, 2H), 3,41-3,37 (m, 4H), 2,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,04 (dt, *J* = 15,0, 9,3 Hz, 2H), 1,81-1,76 (m, 3H), 1,47 (s, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H)
F-2-14		3-[5-(4-bromobutil)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	394,1, 396,1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,06-6,99 (m, 2H), 6,88 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 5,35 (dd, *J* = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 3,56 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,78-2,57 (m, 4H), 2,01 (tq, *J* = 8,9, 3,5, 2,9 Hz, 1H), 1,88-1,77 (m, 2H), 1,72 (p, *J* = 7,0, 6,4 Hz, 2H).
F-2-15		3-[5-(6-bromohexil)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	422,2, 424,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,11-6,96 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 3,53 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,72 (td, *J* = 12,9, 4,3 Hz, 1H), 2,67-2,58 (m, 3H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,81 (p, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,61 (p, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,43 (t, *J* = 7,8 Hz,

				2H), 1,34 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H).
F-2-16		3-[(1*r*,4*r*)-4-(bromometil)ciclohexil] propanoato de *terc*-butilo	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,41 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,25 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,19 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 1H), 1,47-1,41 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,20 - 1,13 (m, 1H), 1,04-0,84 (m, 4H)
F-2-17		2-[3-(bromometil)ciclobutil]acetato de metilo	N/A	(400 MHz, CD_3OD) δ 3,68-3,64 (m, 3H), 3,55-3,42 (m, 2H), 2,77-2,39 (m, 4H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,08-1,85 (m, 2H), 1,49-1,45 (m, 1H)
F-2-18		2-(3-bromociclobutil)acetato de metilo	N/A	(400 MHz, CD_3OD) δ 4,40-3,87 (m, 1H), 3,52 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 2,66-2,41 (m, 1H), 2,42 (dd, *J* = 7,2, 2,2 Hz, 2H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,65-1,48 (m, 2H)
F-2-19		3-[5-(7-bromoheptil)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona	436,1, 438,1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,10-6,94 (m, 2H), 6,87 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 3,53 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,72 (td, *J* = 12,9, 4,3 Hz, 1H), 2,66-2,56 (m, 3H), 2,01 (ddd, *J* = 10,9, 5,8, 3,6 Hz, 1H), 1,79 (p, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,60 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,41-1,27 (m, 6H)
F-2-20		5-(3-bromociclobutil)pentanoato de *terc*-butilo	N/A	(400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4,60-4,51 (m, 1H), 2,64-2,50 (m, 3H), 2,40-2,29 (m, 2H), 2,22 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,62-1,54 (m, 3H), 1,50-1,48 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,31-1,19 (m, 2H)

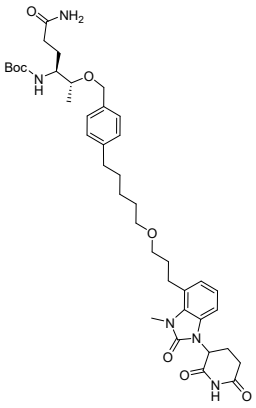
F-2-21		(4-bromo-3-metilfenil)metanol	201,0, 203,0	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 2,1, 1,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,34 (s, 3H)
F-2-22		4-(3-bromociclobutil)butanoato de *terc*-butilo	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,72-4,68 (m, 0,7H), 4,51-4,47 (m, 0,3H), 2,87-2,65 (m, 0,3H), 2,49-2,43 (m, 0,7H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,66-1,51 (m, 1H), 1,46-1,26 (m, 13H), 1,33-1,20 (m, 1H).
F-2-23		4-(4-bromocicloh exil)butanoato de bencilo	N/A	(300 MHz, CD_3OD) δ 7,37-7,31 (m, 5H), 4,85-4,84 (m, 2H) 4,63 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,39-2,28 (m, 2H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,69-1,48 (m, 6H), 1,30-1,25 (m, 3H)
F-2-24		3-(4-bromocicloh exil)propanoato de *terc*-butilo	N/A	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,73-4,60 (m, 2H), 2,53-2,41 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,26-2,05 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 3H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,65-1,50 (m, 3H), 1,47 (s, 9H).

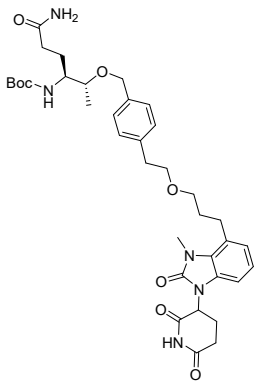
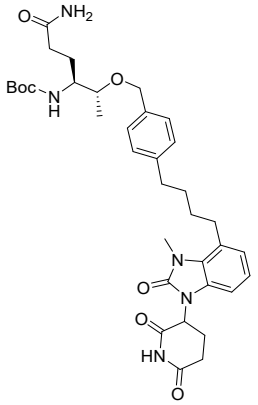
[0001026] Etapa 2. *N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]pentil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio F). A una mezcla de 3-(5-[3-[(5-bromopentil)oxi]propil]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il)piperidina-2,6-diona (420 mg, 0,90 mmol), *N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-bromofenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (449 mg, 1,08 mmol), tris(trimetilsilil)silano (224 mg, 0,90 mmol), Na_2CO_3 (286 mg, 2,70 mmol) y $IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY)PF_6$ (10 mg, 0,01 mmol) en DME (6,00 ml) se agregó dtbbpy (2,40

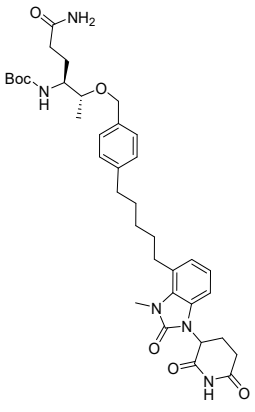
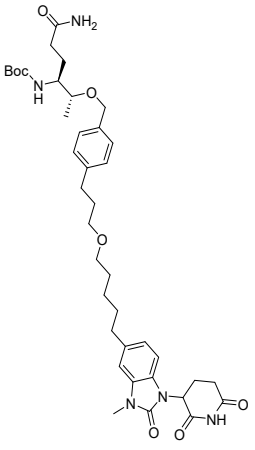
mg, 0,01 mmol) y níquel de diclorhidrato de 1,2-dimetoxietano (2,00 mg, 0,01 mmol) en DME (6,00 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 4 horas bajo LED azul de 34 W a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla resultante. la torta de filtro se lavó con DCM (3 x 15,0 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L HOAc); Eluyente B: ACN; Gradiente: 50 % - 75 % de B en 25 min; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Detector: UV 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 70 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (290 mg, 45 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,24-7,21 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,60 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,47-4,37 (m, 2H), 3,49-3,32 (m, 9H), 2,90 (ddd, J = 16,9, 12,8, 5,1 Hz, 1H), 2,77-2,53 (m, 7H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,82-1,77 (m, 3H), 1,60-1,50 (m, 5H), 1,38 (s, 11H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 722,40.

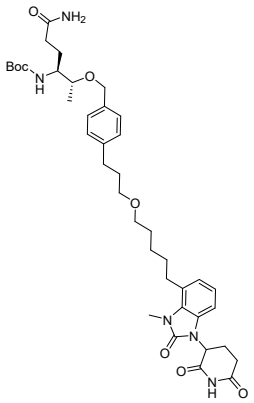
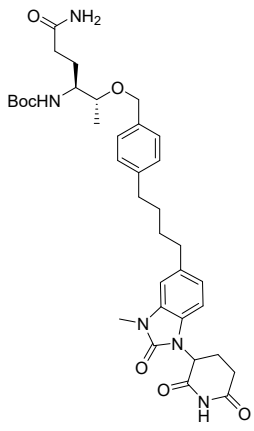
[0001027] Los siguientes intermedios en la **Tabla 22** se prepararon de acuerdo con la Etapa 2 del procedimiento para preparar el Intermedio F.

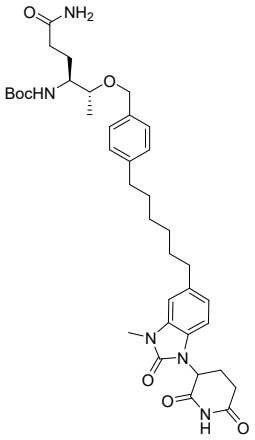
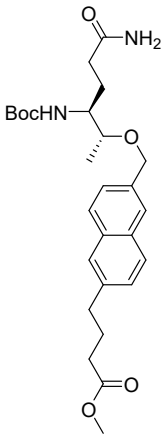
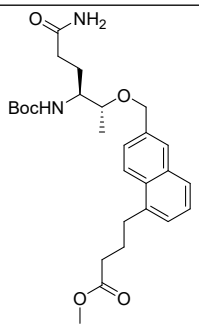
Tabla 22. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

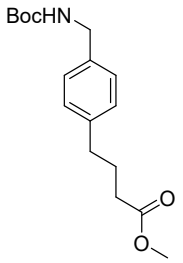
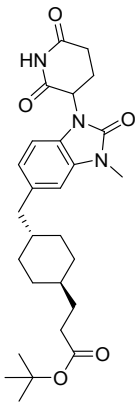
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
F1		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]pentil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de	722,6	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,24-7,20 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 5,6, 3,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,60 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 12,7, 5,5 Hz, 1H), 4,47-4,36 (m, 2H), 3,45-3,30 (m, 7H), 2,98-2,83 (m, 3H), 2,72 (td, J = 12,9, 4,4 Hz, 1H), 2,67-2,52 (m,

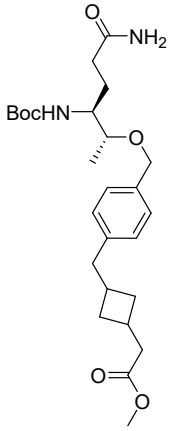
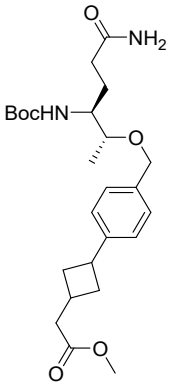
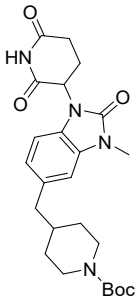
		terc-butilo		3H), 2,10-2,00 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,86-1,76 (m, 3H), 1,64-1,54 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H), 1,38 (s, 13H), 1,05 (dd, *J* = 6,1, 2,0 Hz, 3H).
F2		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]etil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	680,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,26-7,22 (m, 5H), 6,98-6,90 (m, 2H), 6,81 (dd, *J* = 6,4, 2,5 Hz, 1H), 6,70-6,65 (m, 1H), 6,60 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,36 (dd, *J* = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 4,49-4,38 (m, 2H), 3,59 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,45-3,36 (m, 4H), 3,32 (s, 1H), 2,96-2,88 (m, 4H), 2,83 (dt, *J* = 13,6, 6,1 Hz, 2H), 2,78-2,62 (m, 2H), 2,08 (s, 2H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,38 (s, 10H), 1,05 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).
F3		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]butil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	650,5	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,28-7,09 (m, 5H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,85 (dd, *J* = 6,4, 2,5 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,61 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,36 (dd, *J* = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,48-4,39 (m, 2H), 3,48-3,36 (m, 2H), 2,99-2,82 (m, 3H), 2,72 (td, *J* = 12,9, 4,4 Hz, 1H), 2,67-2,57 (m, 3H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,79 (tdt, *J* = 9,4, 5,6, 2,7 Hz, 1H), 1,74-1,57 (m, 4H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,38 (s, 11H), 1,06 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H).

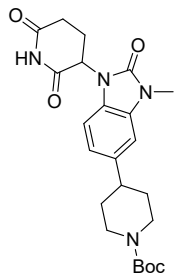
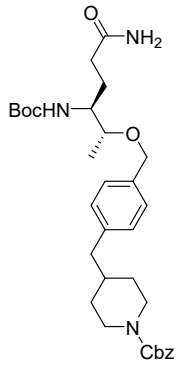
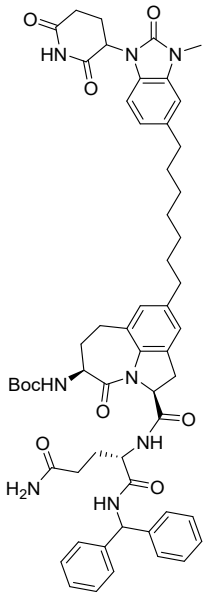
F4		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]pentil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	664,5	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,00-6,91 (m, 2H), 6,85 (dd, J = 5,9, 3,0 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 4,49-4,38 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,49-3,35 (m, 2H), 2,92-2,88 (m, 3H), 2,77-2,55 (m, 4H), 2,14-1,96 (m, 3H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 4H), 1,39 (s, 12H), 1,06 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
F5		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-([5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]pentil]oxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	722,6	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 7,24-7,22 (m, 3H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,60 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,47-4,38 (m, 2H), 3,37 (dd, J = 26,7, 6,4 Hz, 9H), 2,88 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,76-2,55 (m, 6H), 2,10-1,96 (m, 3H), 1,78-1,73 (m, 3H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,55-1,52 (m, 2H), 1,38 (s, 12H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

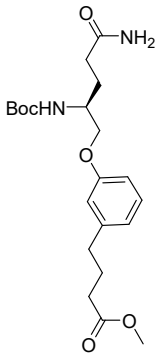
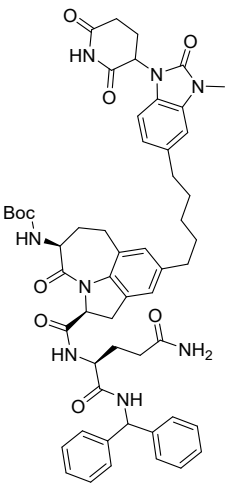
F6		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-([5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]pentil]oxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	722,5	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,25-7,22 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,88 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,36 (dd, J = 12,4, 5,3 Hz, 1H), 4,48-4,39 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,48-3,32 (m, 6H), 2,96-2,82 (m, 3H), 2,76-2,56 (m, 4H), 2,09-1,95 (m, 3H), 1,80-1,76 (m, 3H), 1,61-1,57 (m, 4H), 1,46-1,44 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
F15		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]butil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	650,2	Utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional

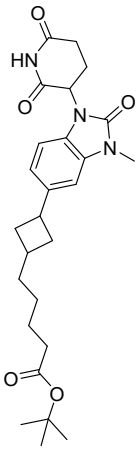
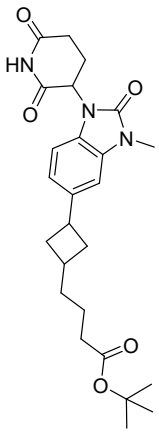
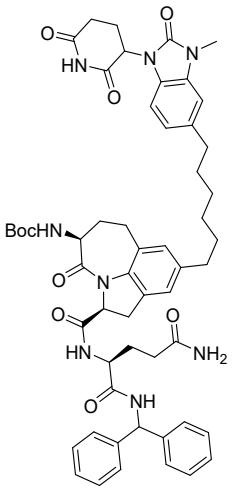
F16		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	678,5	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,03-6,96 (m, 2H), 6,85 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,60 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,47-4,37 (m, 2H), 3,41 (dq, J = 15,9, 6,2 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,77-2,50 (m, 7H), 2,12-1,94 (m, 2H), 1,78 (dddd, J = 13,1, 9,4, 5,9, 2,9 Hz, 1H), 1,63-1,51 (m, 4H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,34-1,27 (m, 5H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
F17		4-[6-([[(2*R*, 3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)naftalen-2-il]butanoato de metilo	487,20	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,83-7,75 (m, 3H), 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,69-3,52 (m, 2H), 2,82 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,39 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,35-2,18 (m, 2H), 2,09-1,95 (m, 3H), 1,65 (dtd, J = 15,1, 9,9, 5,9 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 3H)
F18		4-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-	487,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,77-7,65 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 7,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,72-6,63 (m,

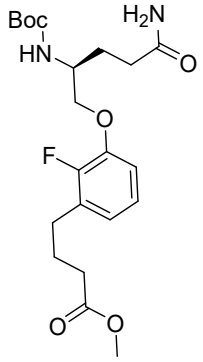
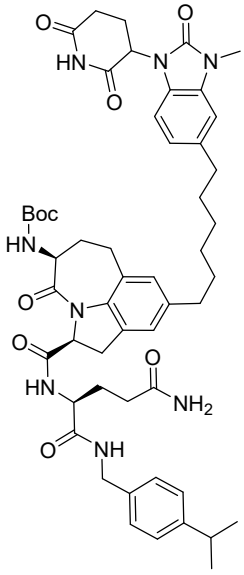
		il]oxi]metil)naftalen-1-il]butanoato de metilo		2H), 4,72-4,60 (m, 2H), 4,23 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,09-3,03 (m, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,66-1,64 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,25-1,23 (m, 1H), 1,18-1,15 (m, 1H), 1,11 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H).
F19		4-(4-[[(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil]fenil)butanoato de metilo	$[(M + NH_4)]^+$ = 325,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,33 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,17-7,09 (m, 4H), 4,08 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,58-2,51 (m, 2H), 2,29 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,39 (s, 9H)
F20		3-[(1*r*,4*r*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]propanoato de *terc*-butilo	$[(M - H)]^-$ = 485,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,82 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 5,36-5,32 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,78-2,59 (m, 2H), 2,48 (s, 1H), 2,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,70-1,64 (m, 4H), 1,47-1,41 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,20-1,13 (m, 1H), 1,00-0,75 (m, 4H)

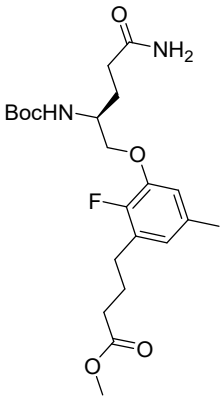
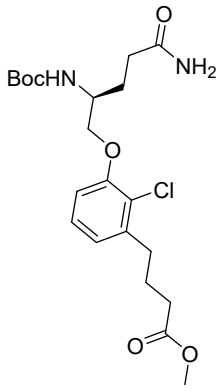
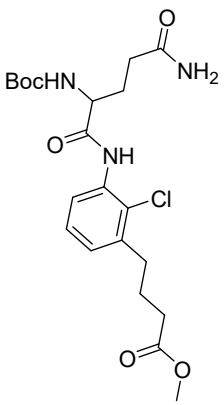
F21		2-(3-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]metil]ciclobutil)acetato de metilo	477,30	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,27 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,62-4,44 (m, 2H), 3,64 s, 3H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 1H), 2,81-2,62 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,53-2,35 (m, 3H), 2,35-2,15 (m, 4H), 2,06-1,89 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,17 (s, 3H)
F22		2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]ciclobutil]acetato de metilo	463,45	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,35-7,28 (m, 2H), 7,26-7,12 (m, 2H), 4,68-4,38 (m, 2H), 3,67 s, 3H), 3,67-3,56 (m, 1H), 3,57-3,46 (m, 1H), 3,46-3,34 (m, 1H), 2,75-2,42 (m, 4H), 2,36-2,32 (m, 1H), 2,25-2,13 (m, 1H), 2,05 (s, 2H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,20 (s, 3H)
F23		4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo	456,95	(400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11,08 (s, 1H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,77-2,57 (m, 4H), 2,54 (m, 4H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,77-1,60 (m, 1H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,10-0,96 (m, 2H)

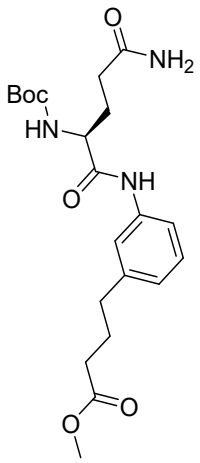
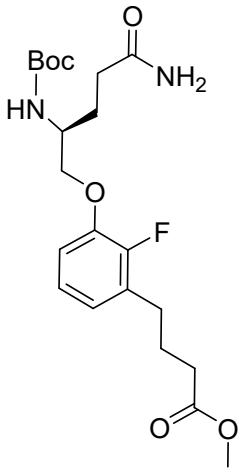
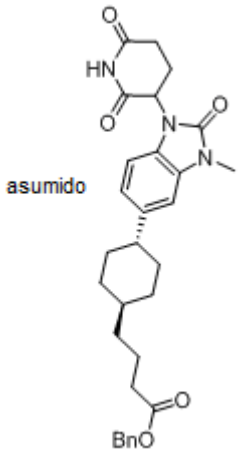
F24		4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo	443,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,12 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,99-2,57 (m, 6H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,56 (tt, J = 12,7, 6,4 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H)
F25		4-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]metil]piperidina-1-carboxilato de bencilo	568,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43-7,28 (m, 6H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 4,49-4,34 (m, 1H), 4,02-3,96 (m, 4H), 3,55-3,37 (m, 1H), 2,72 (d, J = 31,2 Hz, 4H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,83-1,68 (m, 1H), 1,65-1,42 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,11-0,93 (m, 6H)
F26		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^	995,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,20-8,14 (m, 3H), 7,36-7,19 (m, 9H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,91-6,81 (m, 3H), 6,75-6,73 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,03-5,98 (m, 1H), 5,36-5,32 (m, 3H), 5,12 (m, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,04-3,01 (m, 2H), 2,87 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 2,72-2,65 (m, 4H), 2,22-1,89 (m, 7H), 1,58-1,45 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,33-1,25 (m, 7H)

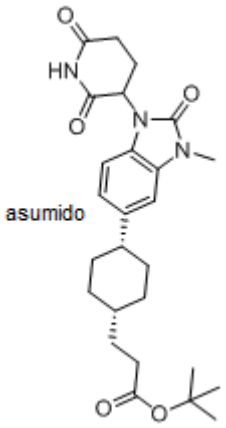
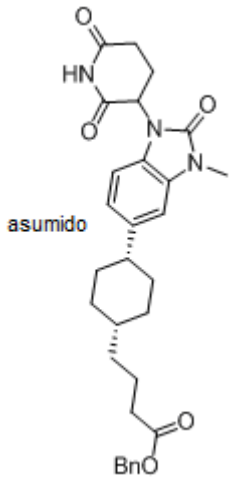
		[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo		
F27		4-[3-[(2S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]fenil]butanoato de metilo	409,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (s, 1H), 7,23-7,14 (m, 1H), 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,75 (dt, J = 5,3, 2,7 Hz, 3H), 6,72 (s, 1H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,71 (dd, J = 12,0, 5,1 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,56 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,30 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,21-2,04 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 3H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,40 (s, 9H)
F28		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-[5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]pentil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	967,60	(300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,07-8,70 (m, 1H), 7,92-7,78 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,26-7,11 (m, 4H), 6,91-6,69 (m, 4H), 6,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,92-5,84 (m, 2H), 5,28-5,17 (m, 1H), 5,12 (dd, J = 11,0, 3,4 Hz, 1H), 4,58-4,51 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,37-3,25 (m, 1H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,95-2,59 (m, 4H), 2,53 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,29-2,18 (m, 6H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 4H), 1,49-1,47 (m, 13H), 1,38-1,29 (m, 5H)

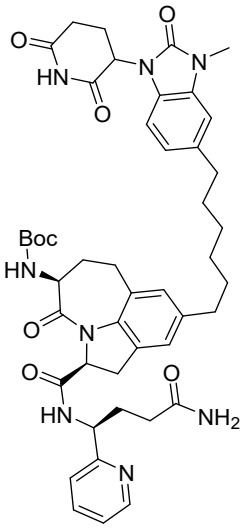
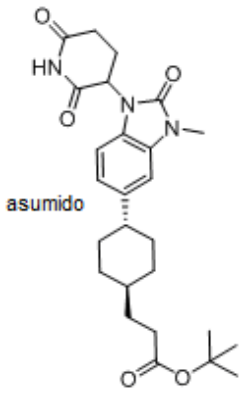
F29		5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclobutil]pentanoato de *terc*-butilo	470,20	(400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,37 (s, 1H), 6,99-6,83 (m, 2H), 6,74 (dd, *J* = 8,1, 6,3 Hz, 1H), 5,27-5,22 (m, 1H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,46 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 3,42-3,33 (m, 1H), 3,00-2,65 (m, 3H), 2,56-2,48 (m, 1H), 2,32-2,18 (m, 3H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,74-1,54 (m, 4H), 1,47 (d, *J* = 2,3 Hz, 9H), 1,45-1,39 (m, 2H), 1,39-1,23 (m, 2H)
F30		4-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclobutil]butanoato de *terc*-butilo	456,20	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,13-6,93 (m, 3H), 5,37-5,27 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,73-3,55 (m, 1H), 3,46-3,44 (m, 3H), 3,01-2,87 (m, 1H), 2,87-2,74 (m, 2H), 2,55 (dt, *J* = 10,4, 7,8 Hz, 1H), 2,36-2,04 (m, 5H), 1,75-1,73 (m, 1H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,49-1,46 (m, 12H).
F31		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-	981,65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,16 (m, 13H), 7,05-6,96 (m, 3H), 6,91-6,83 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J* = 11,0, 2,9 Hz, 1H), 4,36-4,30 (m, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,04-2,86 (m, 2H), 2,76-2,58 (m, 3H), 2,17-1,95 (m, 6H), 1,91-1,76 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,35-1,24

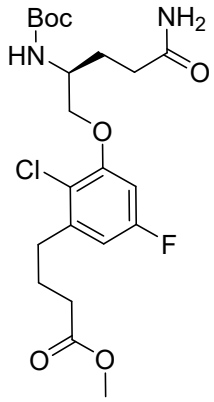
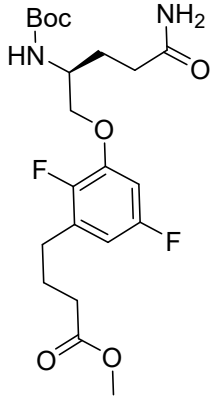
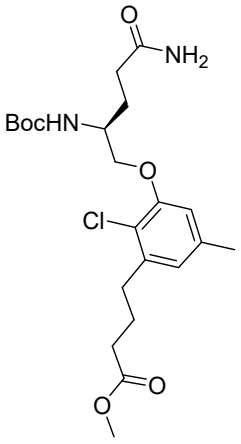
		4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo		(m, 9H)
F32		4-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]butanoato de metilo	427,20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,29-7,27 (m, 1H), 7,03 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 6,77-6,74 (m, 1H), 3,93 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,75-3,73 (m, 1H), 3,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 2,64-2,59(m, 2H), 2,33-2,31 (m, 3H), 2,15-2,12 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 3H), 1,62 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,54-1,51 (m, 1H), 1,40 (s, 9H)
F33		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[(4-isopropilfenil)metil]carbamoil]propil]carbamoil]-6-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	947,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,34 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 4H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,88- 6,83 (m, 2H), 6,79-6,74 (m, 1H), 5,35-5,32 (m, 1H), 5,10-5,07 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 3H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,12-2,97 (m, 2H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,77-2,56 (m, 5H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,12-1,95 (m, 5H), 1,94-1,71 (m, 3H), 1,64-1,48 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,35-1,32 (m, 4H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 6H)

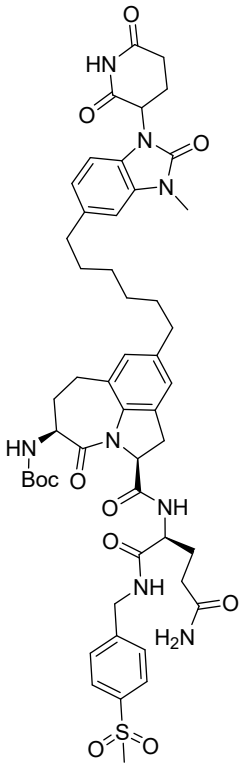
F34		4-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluoro-5-metilfenil]butanoato de metilo	441,25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,64-6,56 (m, 1H), 3,88 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,77-3,65 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,59-2,52 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,17-2,08 (m, 2H), 1,81-1,74 (m, 2H), 1,49 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 1,37 (s, 9H)
F35		4-[3-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-clorofenil]butanoato de metilo	443,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (s, 1H), 7,21 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,93 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,77 (q, J = 7,2, 4,4 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,71 (dd, J = 8,7, 6,6 Hz, 2H), 2,34 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,13 (tt, J = 14,7, 7,3 Hz, 2H), 1,91-1,76 (m, 3H), 1,39 (s, 9H),
F36		4-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]-2-clorofenil]butanoato de metilo	456,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,33 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (td, J = 8,6, 7,8, 5,8 Hz, 3H), 7,13 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,84-6,79 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,41 (s, 9H)

F37		4-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]fenil]butanoato de metilo	422,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,6, 7,6 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,56 (dd, *J* = 8,6, 6,7 Hz, 2H), 2,33 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,15-2,09 (m, 2H), 1,96-1,71 (m, 3H), 1,39 (s, 9H)
F38		4-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]butanoato de metilo	427,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (s, 1H), 7,07-6,97 (m, 2H), 6,84-6,79 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,92 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,32 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,18-2,05 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 3H), 1,64-1,52 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)
F39		4-[(1*r*,4*s*)-4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclohexil]butanoato de bencilo	518,30	(300 MHz, CDCl3) *δ* 8,03 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 10,7 Hz, 4H), 6,94 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,89-6,86 (m, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,22-5,19 (m, 1H), 5,16-5,14 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,00-2,68 (m, 3H), 2,62-2,60 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 2H), 2,26-2,24 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 5H), 1,32-1,26 (m, 5H), 0,93-0,84 (m, 4H)

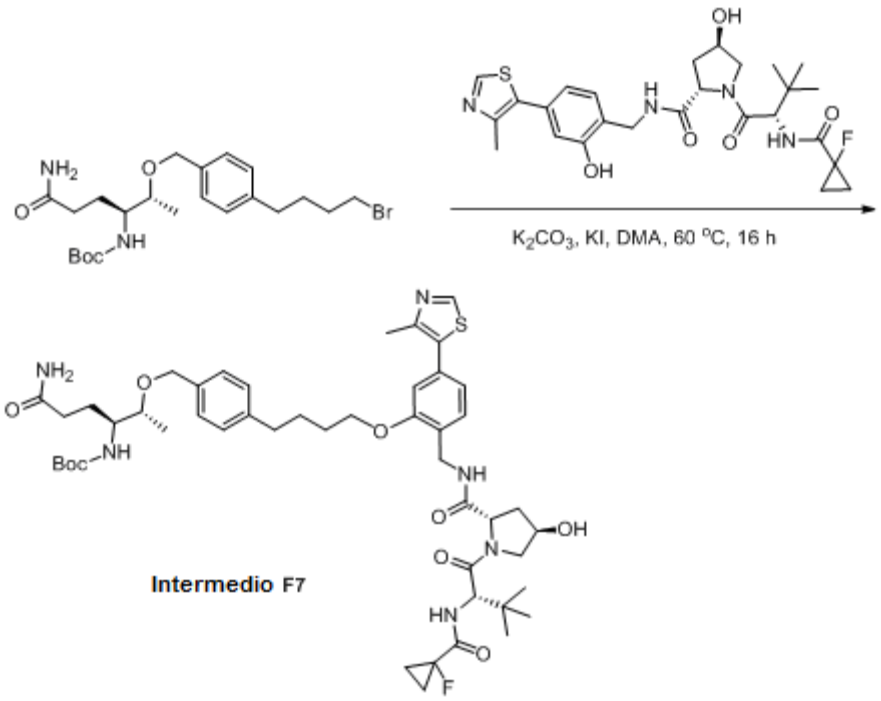
F40		3-((1*s*,4*s*)-4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)ciclohexil)propanoato de *terc*-butilo	470,30	(300 MHz, CDCl3) δ 8,39 (s, 1H), 6,98-6,86 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,35-5,18 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,92-2,62 (m, 2H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,35-2,18 (m, 3H), 1,95-1,89 (m, 4H), 1,73-1,70 (m, 1H), 1,60-1,56 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,45-1,33 (m, 4H), 1,25-1,02 (m, 2H).
F41		4-[(1*s*,4*r*)-4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclohexil]butanoato de bencilo	518,30	(300 MHz, CDCl3) δ 8,10 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 6,97-6,85 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,21 (dd, *J* = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,00-2,64 (m, 3H), 2,51 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,38 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,29-2,17 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 4H), 1,75-1,71 (m, 3H), 1,51-1,45 (m, 1H), 1,32-1,26 (m, 3H), 1,18-1,06 (m, 2H).

F42		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(piridin-2-il)propil]carbamoil]-6-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	849,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,91-6,81 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 10,5, 2,7 Hz, 1H), 4,83-4,75 (m, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,51-3,34 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,06-2,78 (m, 4H), 2,74-2,56 (m, 4H), 2,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,07-1,94 (m, 6H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,34-1,28 (m, 4H)
F43		3-[(1*r*,4*r*)-4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclohexil]propanoato de *terc*-butilo	470,25	(300 MHz, CDCl3) δ 8,03 (s, 1H), 7,01-6,88 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,23 (dd, *J* = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,97 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 2,93-2,66 (m, 2H), 2,62 (s, 1H), 2,28 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,90-1,88 (m, 1H), 1,84-1,71 (m, 3H), 1,68-1,61 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 1,30-1,21 (m, 1H)

F44		4-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-cloro-5-fluorofenil]butanoato de metilo	461,25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,28 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 10,6, 2,9 Hz, 1H), 6,89-6,71 (m, 3H), 4,06-3,89 (m, 2H), 3,78 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,83-2,67 (m, 2H), 2,36-2,30 (m, 2H), 2,16-2,11 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 3H), 1,69-1,45 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,40-1,26 (m, 2H)
F45		4-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2,5-difluorofenil]butanoato de metilo	445,15	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (s, 1H), 7,03-6,93 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,78-6,65 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,59 (s, 3 H), 2,61-2,55 (m, 2H), 2,32-2,27 (m, 2H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 3H), 1,52-1,47 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)
F46		4-[3-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-cloro-5-metilfenil]butanoato de metilo	457,20	^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6,68 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,06-4,03 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,74 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,37 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,14-2,02 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,47 (s, 9H)

F47		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[(4-metanosulfonilfenil)metil]carbamoil]propil]carbamoil]-6-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	983,20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,84 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,53-7,41 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,03-6,98 (m, 3H), 6,94-6,80 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 5,36-5,26 (m, 4H), 5,07-5,05 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 2H), 4,22-4,18 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,17-2,96 (m, 4H), 2,70-2,60 (m, 5H), 2,10-1,70 (m, 7H), 1,58-1,46 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,38-1,32 (m, 8H)

_N_-[(3_S_,4_R_)-1-carbamoil-4-[(4-[4-[2-([[(2_S_,4_R_)-1-[(2_S_)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]butil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo. (Intermedio F7)

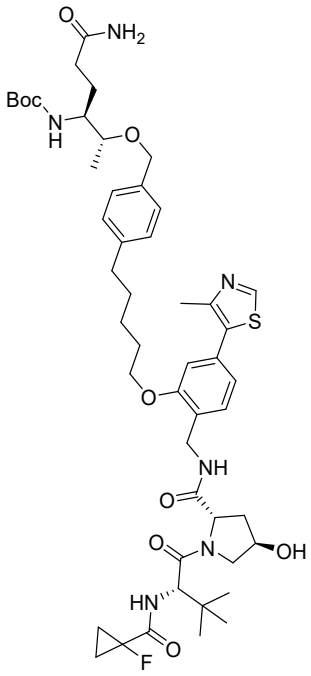


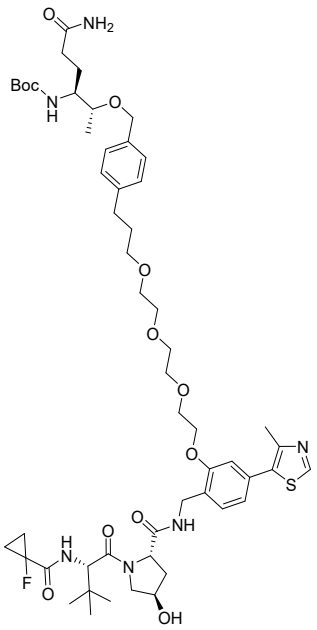
[0001028] Una mezcla de *N*-[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(4-bromobutil)fenil]metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (18,0 mg, 0,038 mmol), (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[2-hidroxi-4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (20,3 mg, 0,038 mmol), K_2CO_3 (10,6 mg, 0,076 mmol) y KI (1,00 mg, 0,006 mmol) en DMA (1,00 ml) se agitó durante 16 horas a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L de AcOH); Eluyente B: ACN; Gradiente: 40 % - 60 % de B en 20 min; Índice de Fluidez: 50 ml/min; Detector: UV 220/200 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 56 % de B para producir el compuesto del título como un sólido blanco (10,0 mg, 28 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,50 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 6H), 7,05-6,90 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,61 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 4,39-4,15 (m, 3H), 4,07 (s, 2H), 3,64 (q, J = 11,0 Hz, 2H), 3,52-3,38 (m, 2H), 2,65 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,09-2,04 (m, 4H), 1,94 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,77 (s, 5H), 1,38 (s, 11H), 1,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 1,09-1,05 (m, 3H), 0,97 (s, 9H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 923,65.

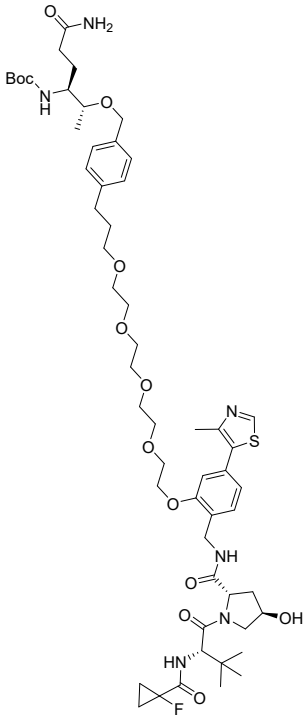
[0001029] Los siguientes intermedios en la **Tabla 23** se prepararon de acuerdo con el

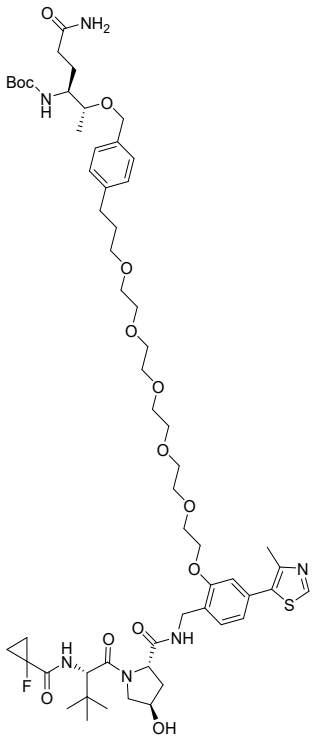
procedimiento anterior para preparar el Intermedio F7.

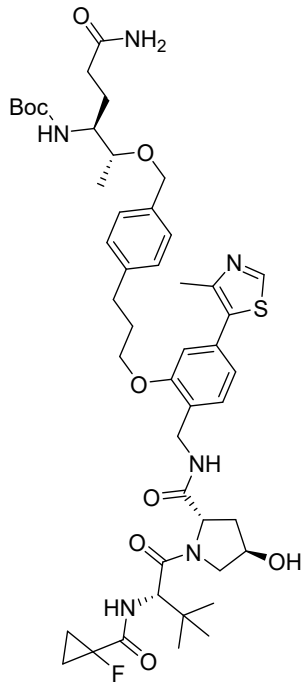
Tabla 23. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

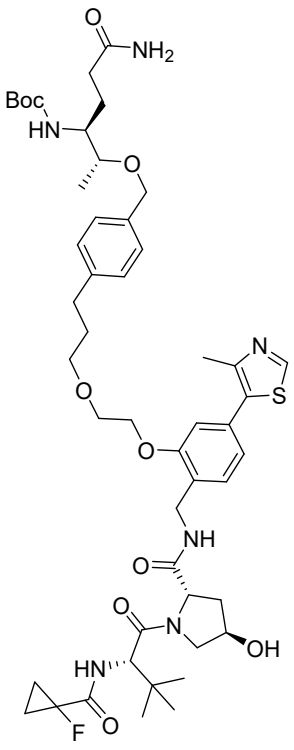
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: [(M + 1)]$^+$**	**^{1}H-RMN**
F8		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[5-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]pentil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	937,6	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,49 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 3H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,61 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 4,38 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 16,4, 6,0 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 16,6, 5,6 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,70-3,59 (m, 2H), 3,49-3,38 (m, 2H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,15-2,01 (m, 3H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 3H), 1,68-1,64 (m, 2H), 1,52-1,47 (m, 3H), 1,38 (s, 11H), 1,27-1,19 (m, 2H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H).

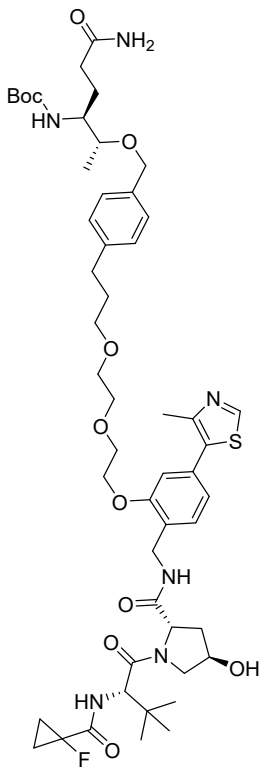
F9		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-(2-[2-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]etoxi]etoxi)etoxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	543,6	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,47 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 7,23-7,20 (m, 3H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,34-4,27 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 3H), 3,80 (dd, J = 5,7, 3,6 Hz, 2H), 3,72-3,60 (m, 3H), 3,60-3,38 (m, 6H), 3,41-3,29 (m, 6H), 2,58 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,14-1,98 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 3H), 1,48 (s, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,37-1,34 (m, 2H), 1,24-1,20 (m, 2H), 1,08-0,99 (m, 3H), 0,96 (s, 9H).

F10		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[1-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-il]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	1086,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,47 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 3H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,33-4,26 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 3H), 3,79 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,66-3,60 (m, 3H), 3,58-3,33 (m, 15H), 2,58 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,13-1,98 (m, 3H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 3H), 1,48 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 1,38 (s, 11H), 1,26-1,18 (m, 2H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).

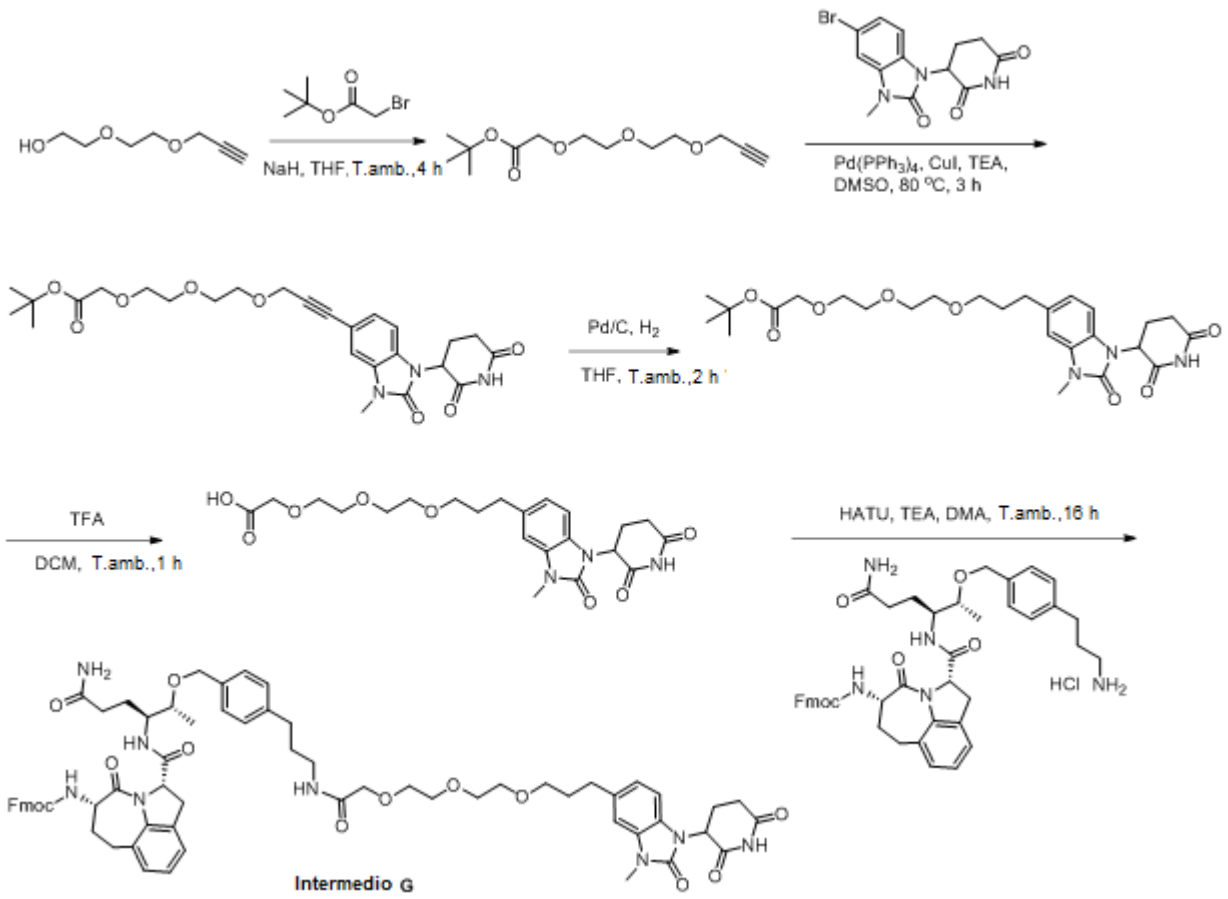
F11		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[1-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-18-il]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	1129,8	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,48 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,67-7,54 (m, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,25-7,21 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,56-4,44 (m, 1H), 4,42 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,34-4,26 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 3H), 3,79 (dd, J = 5,7, 3,5 Hz, 2H), 3,68-3,44 (m, 8H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,34 (d, J = 18,8 Hz, 6H), 2,58 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,46 (s, 4H), 2,14-1,88 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 4H), 1,48 (s, 1H), 1,38 (s, 10H), 1,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 1,26-1,19 (m, 3H), 1,08-0,99 (m, 5H), 0,96 (s, 9H).

F12		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	909,6	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33-7,17 (m, 6H), 6,97 (s, 2H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,60 (d, J = 9,1 Hz,1H), 5,17 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,49-4,38 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,37-4,21 (m, 2H), 4,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,70-3,57 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 2,82-2,74 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,14-2,01 (m, 5H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,51- 1,39 (m, 1H), 1,37 (s, 8H), 1,36-1,32 (m, 2H), 1,23 (dd, J = 8,5, 3,3 Hz, 2H), 1,08-0,99 (m, 4H), 0,97 (s, 9H).

F13		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[2-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]etoxi]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	953,5	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,07 (dd, *J* = 9,0, 3,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,95 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,67 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,61-4,54 (m, 2H), 4,51 (q, *J* = 6,2, 5,6 Hz, 2H), 4,47-4,35 (m, 2H), 4,22 (q, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,95 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,66 (dd, *J* = 11,1, 3,9 Hz, 2H), 3,60-3,54 (m, 4H), 2,71 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,42 (dt, *J* = 13,0, 6,9 Hz, 1H), 2,27 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 1,99-1,91 (m, 4H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,36-1,22 (m, 4H), 1,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).

F14		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(2-[2-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]etoxi]etoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	997,7	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,07 (dd, *J* = 9,0, 3,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,95 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,67 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,61-4,54 (m, 2H), 4,51 (q, *J* = 6,2, 5,6 Hz, 2H), 4,47-4,35 (m, 2H), 4,22 (q, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,95 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,66 (dd, *J* = 11,1, 3,9 Hz, 2H), 3,60-3,54 (m, 8H), 2,71 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,42 (dt, *J* = 13,0, 6,9 Hz, 1H), 2,27 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 1,99-1,91 (m, 4H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,36-1,22 (m, 4H), 1,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).

((3S,6S)-6-(((2R,3S)-6-amino-2-((4-(16-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-oxo-7,10,13-trioxa-4-azahexadecil)bencil)oxi)-6-oxohexan-3-il)carbamoil)-4-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-3-il)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Intermedio G)

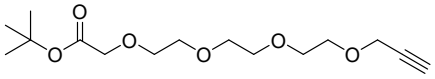
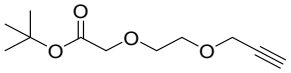
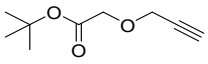


[0001030] Etapa 1. 2-(2-(2-(prop-2-in-1-iloxi)etoxi)etoxi)acetato de *terc*-butilo. Una solución de 2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)etoxi]etan-1-ol (7,50 g, 52,0 mmol) en THF (100 ml) se trató con NaH (2,70 g, 67,6 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 ºC durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. Seguido por la adición de una solución de 2-bromoacetato de *terc*-butilo (12,2 g, 62,4 mmol) en THF (50,0 ml) en forma de gotas a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno y se inactivó con solución de NH_4Cl acuosa saturada de (200 ml) a 0 ºC. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (300 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo para producir el compuesto del título como un aceite amarillo claro (2,70 g, 20 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,21 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,74-3,62 (m, 8H), 2,43 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H).

[0001031] Los siguientes intermedios en la **Tabla 24** se prepararon de acuerdo con la Etapa 1

para preparar el Intermedio G.

Tabla 24. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con el procedimiento anterior.

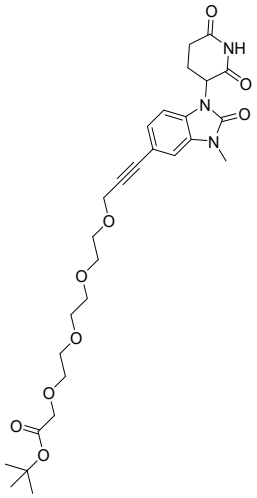
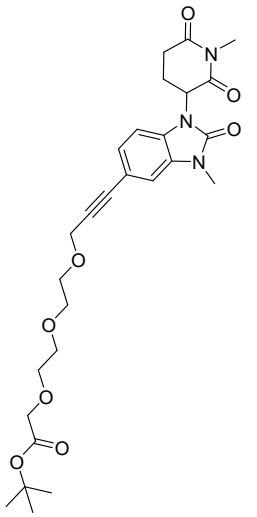
Intermedio	Estructura	Nombre Químico	^{1}H-RMN
G-1-1		3,6,9,12-tetraoxapentadec-14-in-1-oato de *terc*-butilo	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,21 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,75-3,61 (m, 8H), 2,43 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H).
G-1-2		2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)etoxi] acetato de *terc*-butilo	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,23 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 4,03 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 3,75 (s, 4H), 2,43 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H).
G-1-3		2-(prop-2-in-1-iloxi)acetato de *terc*-butilo	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,32 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,48 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 1,50 (s, 9H).

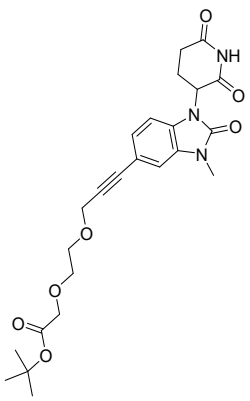
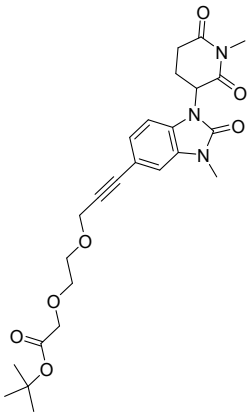
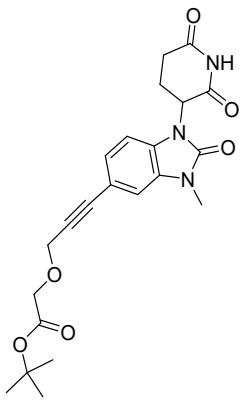
[0001032] Etapa 2. 2-(2-(2-((3-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)etoxi)acetato de *terc*-butilo. El compuesto del título se preparó de acuerdo con la Etapa 2 y 3 para preparar el Intermedio B. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,35 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,24-7,09 (m, 2H), 5,40 (dd, J = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,01-3,97 (m, 3H), 3,64 (tt, J = 3,6, 1,8 Hz, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,01-2,81 (m, 1H), 2,79-2,57 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,43 (s, 4H), 1,42 (s, 9H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 514,3.

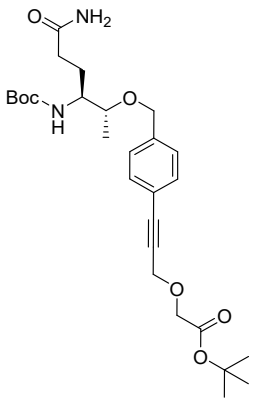
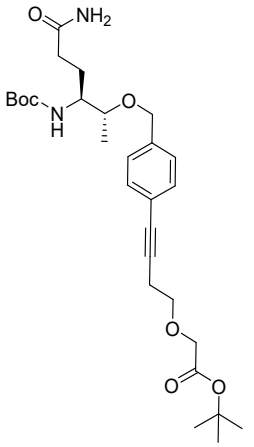
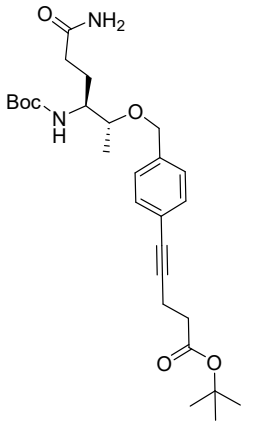
[0001033] Los siguientes intermedios en la **Tabla 25** a continuación se prepararon de acuerdo

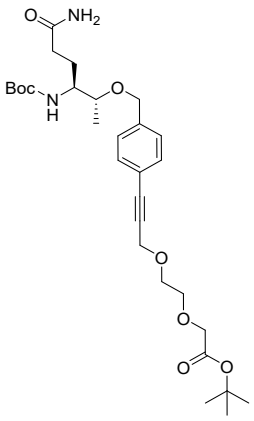
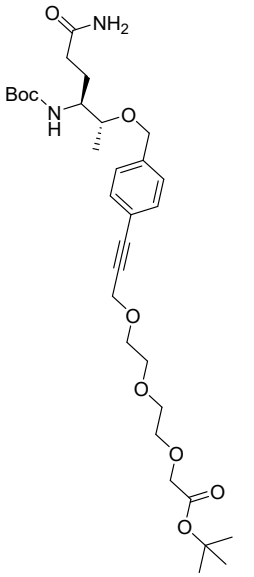
con la Etapa 2 para preparar el Intermedio G anterior utilizando los diferentes bromuros (1 equiv.) y alquinos terminales (4-5 equiv.).

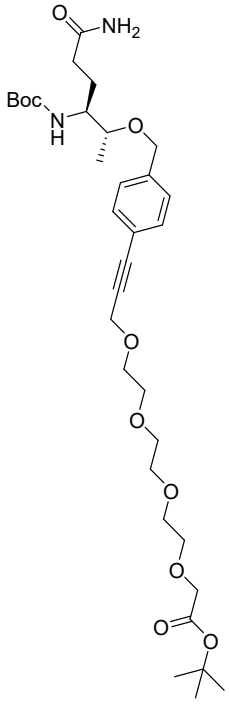
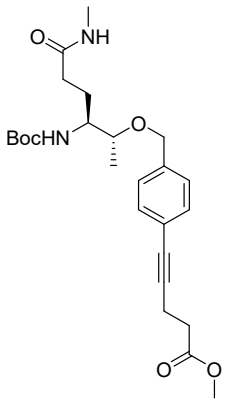
Tabla 25. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con el procedimiento anterior.

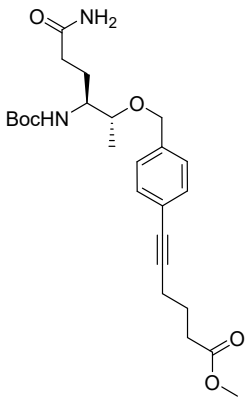
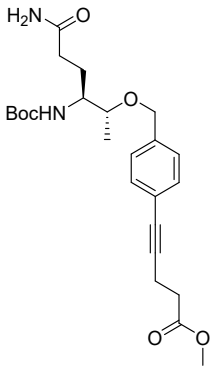
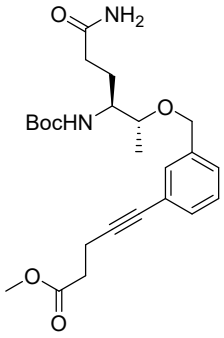
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
G-2-2		15-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]-3,6,9,12-tetraoxapentadec-14-inoato de *terc*-butilo	$[(M + 18)]^+$ = 577,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,35 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 5,40 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,99 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 3,71-3,56 (m, 12H), 3,55 (s, 2H), 1,79-1,74 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).
G-2-3		2-[2-[2-([3-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]prop-2-in-1-il]oxi)etoxi]etoxi]acetato de *terc*-butilo	$[(M + 23)]^+$ = 552,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,35 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 5,46 (dd, J = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,68-3,51 (m, 8H), 3,35 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 3,04 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 2,96 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,08 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 3,0 Hz, 9H).

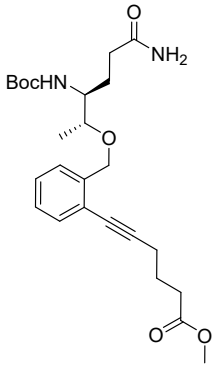
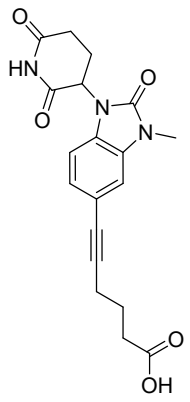
G-2-4		2-[2-([3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]prop-2-in-1-il]oxi)etoxi]acetato de *terc*-butilo	470,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,35 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,25-7,10 (m, 2H), 5,40 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 4,00 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,68-3,63 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,00-2,81 (m, 1H), 2,81-2,59 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,43 (d, J = 2,2 Hz, 9H).
G-2-5		2-[2-([3-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]prop-2-in-1-il]oxi)etoxi]acetato de *terc*-butilo	[(M + 18)]$^+$ = 503,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,35 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 5,46 (dd, J = 13,1, 5,3 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,66-3,64 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,83-2,65 (m, 2H), 2,15-1,90 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).
G-2-6		2-([3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]prop-2-in-1-il]oxi)acetato de *terc*-butilo	428,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 7,36 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 5,40 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,78-2,60 (m, 2H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

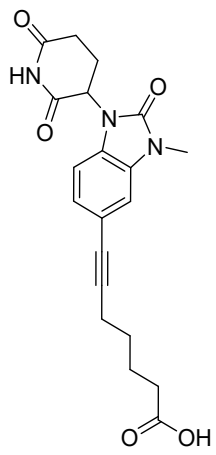
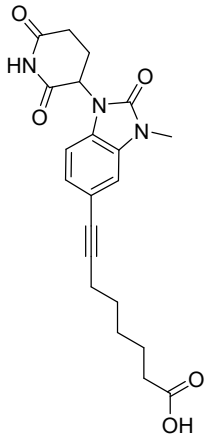
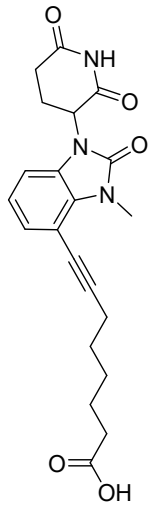
G-2-7		2-([3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]prop-2-in-1-il]oxi)acetato de *terc*-butilo	505,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,71-6,59 (m, 2H), 5,76 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,54-4,44 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,52-3,36 (m, 2H), 2,14-1,96 (m, 2H), 1,78 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 1,2 Hz, 9H), 1,38 (s, 9H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
G-2-8		2-([4-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]but-3-in-1-il]oxi)acetato de *terc*-butilo	519,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,36-7,28 (m, 4H), 7,22 (s, 1H), 6,71-6,59 (m, 2H), 4,47 (t, J = 2,8 Hz, 2H), 4,04 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,64 (td, J = 6,8, 2,6 Hz, 2H), 3,40 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,68 (td, J = 6,8, 2,7 Hz, 2H), 2,14-1,96 (m, 2H), 1,78 (s, 1H), 1,48 (s, 1H), 1,43 (d, J = 2,9 Hz, 9H), 1,38 (d, J = 2,7 Hz, 9H), 1,06 (dd, J = 6,1, 2,6 Hz, 3H).
G-2-9		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pent-4-inoato de *terc*-butilo	489,3	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,32 (d, J = 1,5 Hz, 4H), 4,62-4,46 (m, 2H), 3,63-3,46 (m, 2H), 2,67 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,56-2,48 (m, 2H), 2,35-2,17 (m, 2H), 1,98 (ddt, J = 13,5, 10,0, 4,8 Hz, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,18 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

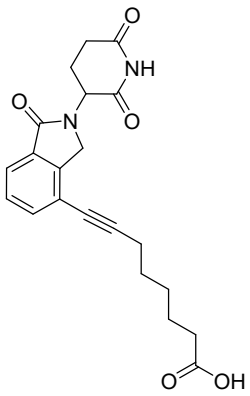
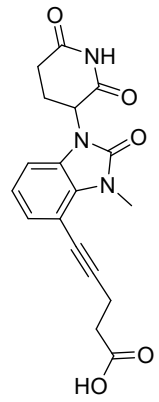
G-2-10		2-[2-([3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]prop-2-in-1-il]oxi)etoxi]acetato de *terc*-butilo	549,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,72-6,58 (m, 2H), 4,56-4,45 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,44 (dt, J = 11,7, 7,2 Hz, 2H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,85-1,71 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,38 (s, 9H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
G-2-11		2-[2-[2-([3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]prop-2-in-1-il]oxi)etoxi]etoxi]acetato de *terc*-butilo	593,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,71-6,59 (m, 2H), 4,55-4,44 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,64 (dd, J = 6,3, 3,6 Hz, 2H), 3,63-3,54 (m, 4H), 3,55 (t, J = 5,2 Hz, 3H), 3,49-3,37 (m, 2H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,43 (d, J = 2,5 Hz, 9H), 1,38 (s, 9H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

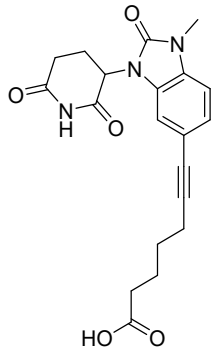
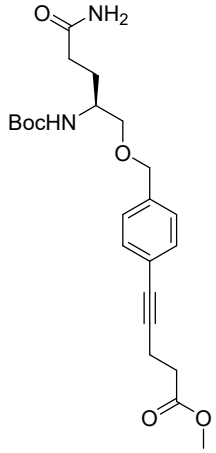
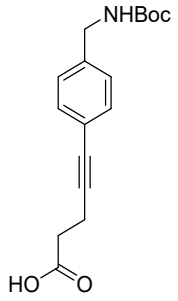
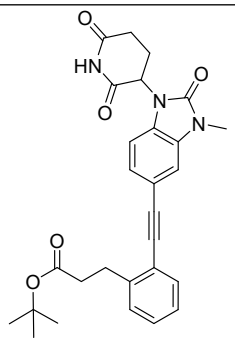
G-2-12		15-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]-3,6,9,12-tetraoxapentadec-14-inoato de *terc*-butilo	637,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,37-7,27 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,55-4,43 (m, 2H), 4,39 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 3,67-3,56 (m, 3H), 3,60-3,35 (m, 9H), 2,16-1,95 (m, 3H), 1,78 (s, 1H), 1,49 (s, 1H), 1,45-1,35 (m, 18H), 1,10-1,04 (m, 3H).
G-2-16		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-(metilcarbamoil)pentan-2-il]oxi]metil)fenil]pent-4-inoato de metilo	461,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,35-7,26 (m, 4H), 6,61 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,53-4,41 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,49-3,35 (m, 1H), 2,72-2,57 (m, 4H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,78 (dtd, J = 13,2, 9,1, 5,5 Hz, 1H), 1,49 (dt, J = 14,0, 4,7 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

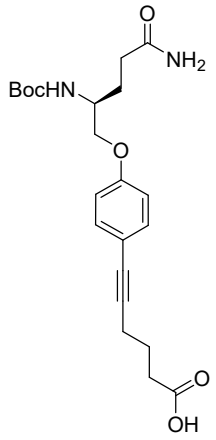
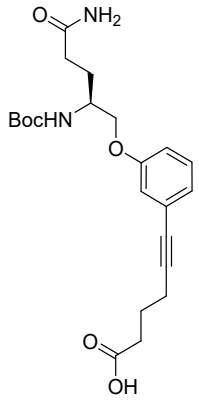
G-2-17		6-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]hex-5-inoato de metilo	461,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,36-7,30 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,63 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,48-3,37 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,37 (dt, J = 18,0, 7,1 Hz, 2H), 2,04 (td, J = 14,8, 8,4 Hz, 2H), 1,85-1,70 (m, 4H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,07 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
G-2-18		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pent-4-inoato de metilo	447,4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42-7,35 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,85 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72-3,55 (m, 2H), 2,75 (ddd, J = 8,3, 6,7, 1,5 Hz, 2H), 2,66 (ddd, J = 8,2, 6,8, 1,5 Hz, 2H), 2,37-2,22 (m, 2H), 1,97 (td, J = 12,8, 11,2, 5,6 Hz, 1H), 1,70 (ddd, J = 20,3, 12,1, 6,0 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,20 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
G-2-19		5-[3-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pent-4-inoato de metilo	447,3	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,35-7,25 (m, 3H), 4,55 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,61 (ddd, J = 10,8, 5,2, 3,2 Hz, 1H), 3,57-3,49 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 2H), 2,69-2,60 (m, 2H), 2,36-2,17 (m, 2H),

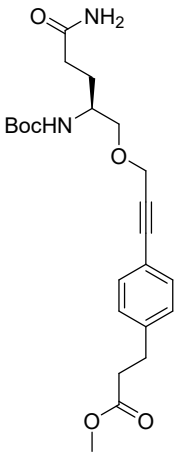
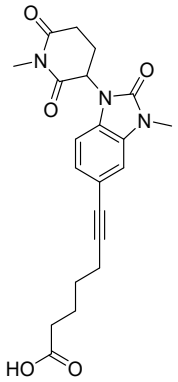
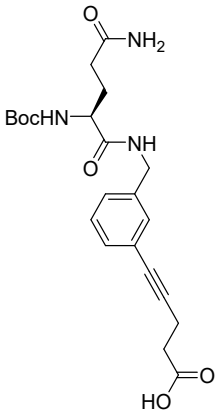
				1,97 (dddd, *J* = 12,9, 9,6, 6,7, 3,2 Hz, 1H), 1,70-1,55 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,18 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).
G-2-20		6-[2-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]hex-5-inoato de metilo	461,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66-7,18 (m, 5H), 6,73-6,59 (m, 2H), 4,69-4,49 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,55-3,40 (m, 2H), 2,43-2,30 (m, 6H), 2,05 (ddt, *J* = 15,0, 10,0, 5,2 Hz, 1H), 1,83 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,72 (p, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,11 (t, *J* = 5,3 Hz, 3H).
G-2-21		Ácido 6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hex-5-inoico	370,1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,11 (br, 1H), 11,12 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 5,38 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,78-2,58 (m, 2H), 2,46 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,39 (q, *J* = 5,9, 4,5 Hz, 1H), 2,36-2,14 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,78 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H).

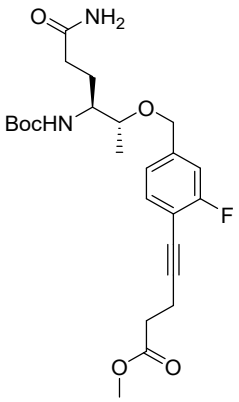
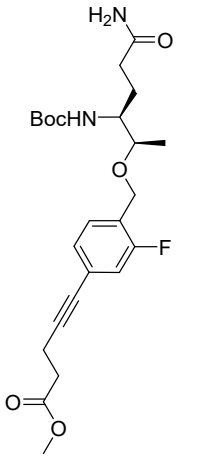
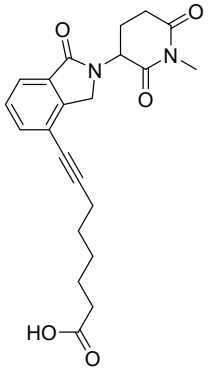
G-2-22		Ácido 7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hept-6-inoico	384,1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,09 (br, 1H), 11,11 (s, 1H), 7,24 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,18-6,97 (m, 2H), 5,43 (dd, J = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,03-2,83 (m, 1H), 2,79-2,56 (m, 2H), 2,43 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,28 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,65 (ddd, J = 11,8, 8,7, 5,7 Hz, 2H), 1,56 (dq, J = 8,2, 6,4, 5,9 Hz, 2H).
G-2-23		Ácido 8-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]oct-7-inoico	398,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 (br, 1H), 11,13 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,09 (s, 2H), 5,38 (dd, J = 12,9, 5,2 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,89 (t, J = 16,8 Hz, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,42 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,23 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,55 (m, 4H), 1,43 (q, J = 7,6 Hz, 2H).
G-2-24		Ácido 8-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]oct-7-inoico	398,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,02 (br, 1H), 11,13 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,39 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,98-2,82 (m, 1H), 2,79-2,56 (m, 2H), 2,24 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,18 (dd, J = 9,4, 7,3 Hz, 1H), 2,02 (ddd, J = 10,8, 5,8, 3,6 Hz, 1H), 1,63-1,37 (m, 6H),

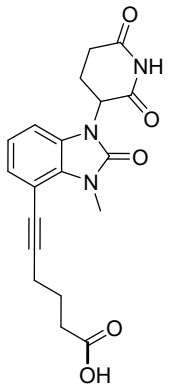
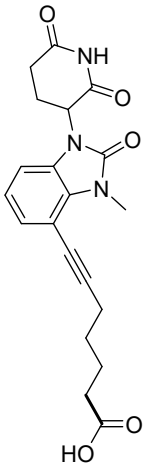
				1,37-1,19 (m, 1H).
G-2-25		Ácido 8-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3H-isoindol-4-il]oct-7-inoico	383,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,99 (br, 1H), 10,99 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,57-7,48 (m, 1H), 5,14 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,91 (ddd, J = 17,9, 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,60 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 2,48 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,23 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,57 (m, 4H), 1,45 (td, J = 8,3, 4,3 Hz, 2H).
G-2-26		Ácido 5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]pent-4-inoico	356,1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (br, 1H), 11,11 (s, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 5,38 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,98 (ddd, J = 8,5, 7,0, 2,2 Hz, 2H), 2,90 (ddd, J = 16,6, 13,2, 5,3 Hz, 1H), 2,78-2,53 (m, 4H), 2,02 (ddt, J = 11,1, 8,8, 2,3 Hz, 1H).

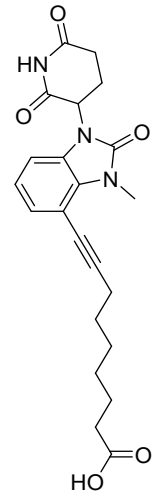
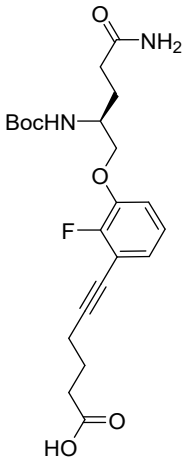
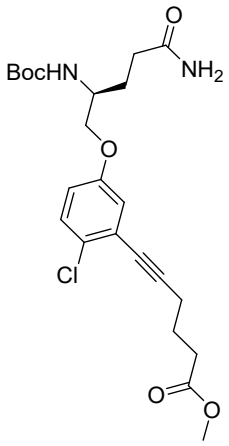
G-2-27		Ácido 7-[3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hept-6-inoico	384,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,09 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 5,39 (dd, J = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,42 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,57-1,53 (m, 2H)
G-2-28		5-(4-[[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]metil]fenil)pent-4-inoato de metilo	433,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,38-7,35 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 6,84-6,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,95-3,93 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,61-3,52 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,74-2,57 (m, 6H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,37 (s, 9H)
G-2-29		Ácido 5-(4-[[(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil]fenil)pent-4-inoico	304,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (q, J = 8,1 Hz, 4H), 6,25 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,19-3,10 (m, 2H), 2,83-2,72 (m, 2H), 1,40 (s, 9H)
G-2-30		3-(2-[2-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]etinil]fenil)propanoato de *terc*-butilo	488,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,45-5,41 (m, 1H),

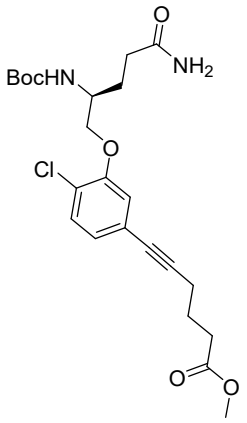
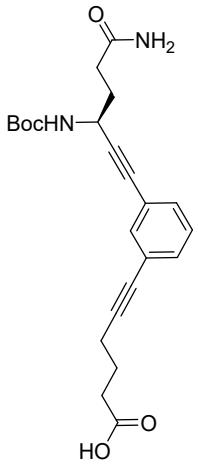
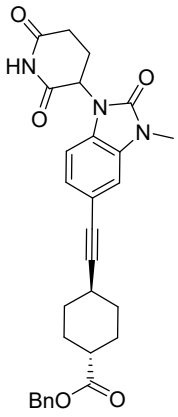
				3,38 (s, 3H), 3,08 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,77-2,73 (m, 1H), 2,68-2,66 (m, 1H), 2,64-2,61 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,60-1,44 (m, 2H), 1,38 (s, 9H)
G-2-31		Ácido 6-[4-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]fenil]hex-5-inoico	419,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,90-3,81 (m, 2H), 3,71 (dq, *J* = 9,1, 4,7 Hz,1H), 2,46-2,42 (m, 4H), 2,21-2,05 (m, 3H), 1,76 (h, *J* = 7,2, 6,7 Hz, 2H), 1,64-1,61 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)
G-2-32		Ácido 6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]fenil]hex-5-inoico	[(M - 1)]$^-$ = 417,23	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,92-3,86 (m, 3H), 3,75- 3,67 (m, 1H), 3,38 (s, 1H), 2,46 (s, 2H), 2,18-2,04 (m, 3H), 1,84-1,75 (m, 3H), 1,64-1,58 (m, 1H), 1,40 (s, 9H)

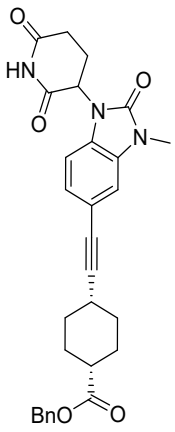
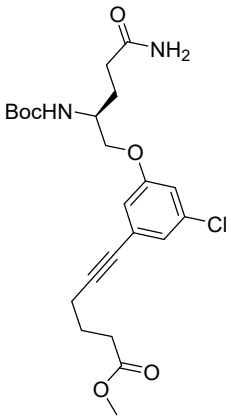
G-2-33		3-(4-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]prop-1-in-1-il]fenil)propanoato de metilo	432,52	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,91-3,77 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,66-3,60 (m, 2H), 2,96 (t, *J* = 8,7, 2H), 2,64 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,35-2,29 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,45 (s, 9H)
G-2-34		Ácido 7-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hept-6-inoico	398,05	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18-7,13 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,18 (dd, *J* = 12,6, 4,9 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,11-3,00 (m, 1H), 2,94- 2,80 (m, 1H), 2,79-2,64 (m, 1H), 2,47 (q, *J* = 6,8 Hz, 4H), 2,40 (dd, *J* = 13,0, 6,7 Hz, 1H), 2,27-2,09 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,74-1,70 (m, 2H)
G-2-35		Ácido 5-(3-[[(2*S*)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]metil]fenil)pent-4-inoico	432,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,33-,22 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,24 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,29-4,26 (m, 2H), 3,96-,86 (m, 1H), 3,18-3,13 (m, 2H), 2,84 -2,75 (m, 1H), 2,19 -2,03 (m, 2H), 1,95-1,79 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)

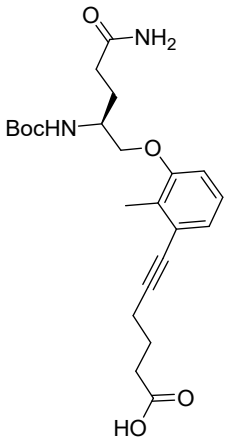
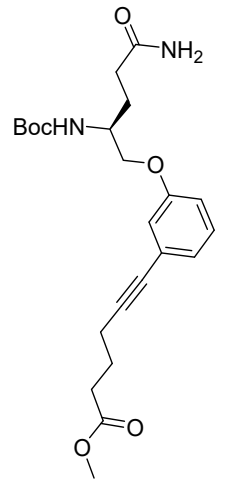
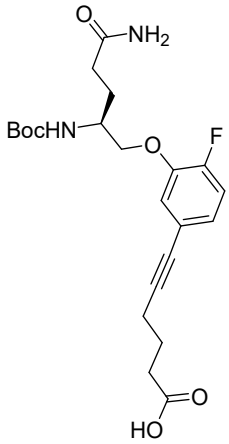
G-2-36		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-2-fluorofenil]pent-4-inoato de metilo	464,534	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 7,13 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 6,71-6,62 (m, 2H), 4,55-4,43 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,49 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 2,72 (dd, J = 7,6, 5,7 Hz, 2H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,15-1,95 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 1H), 1,54-1,43 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,07 (d, J = 6,1 Hz, 3H)
G-2-37		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-3-fluorofenil]pent-4-inoato de metilo	465,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8,2 Hz, 3H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,52 (q, J = 12,4 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,46-3,41 (m, 2H), 2,72-2,59 (m, 4H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 1H), 1,51-1,42 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,07 (d, J = 5,7 Hz, 3H).
G-2-38		Ácido [2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3*H*-isoindol-4-il]oct-7-inoico	397,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,99 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 4,51-4,27 (m, 2H), 3,07- 2,94 (m, 4H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 3H), 2,23 (t, J = 7,2

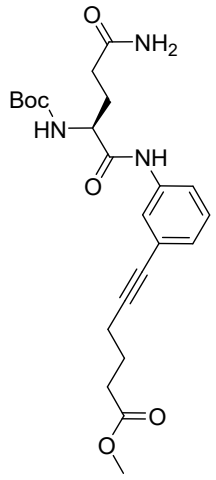
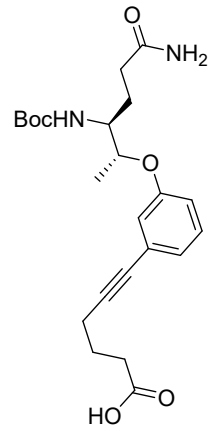
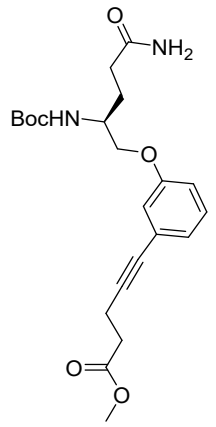
				Hz, 2H), 2,06-2,20 (m, 1H), 1,58-1,54 (m, 4H), 1,46-1,43 (m, 2H).
G-2-39		Ácido 1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]hex-5-inoico	370,00	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,09 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,39 (dd, J = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,36-2,28 (m, 4H), 2,24-2,14 (m, 2H), 1,86-1,78 (m, 2H)
G-2-40		Ácido 1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]hept-6-inoico	384,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,03 (s, 1H), 11,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,7, 1H), 7,06 (d, J = 7,9, 1H), 6,99 (dd, J = 7,9, 7,7 Hz, 1H), 5,40 (dd, J = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,79-2,59 (m, 3H), 2,54-2,52 (m, 2H), 2,38-2,24 (m, 2H), 1,67 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,60-1,56 (m, 1H), 1,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H)

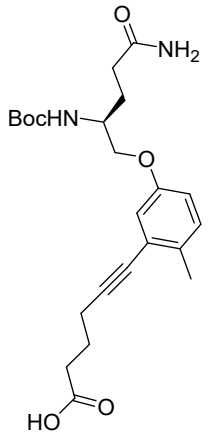
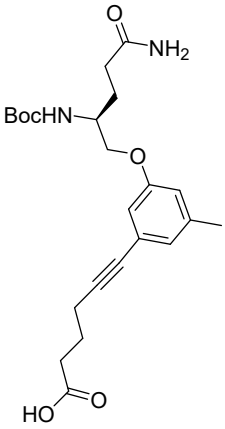
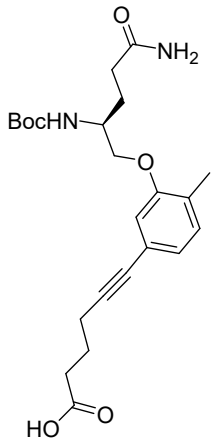
G-2-41		Ácido 1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]non-8-inoico	412,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,99 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,39 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 2H), 1,67-1,47 (m, 6H), 1,45-1,21 (m, 6H)
G-2-42		Ácido 3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]hex-5-inoico	436,48	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,17 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,97-3,93 (m, 2H), 2,77 -2,72 (m, 1H), 2,48 (s, 2H), 2,17-2,03 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 4H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,33-1,31 (m, 2H)
G-2-49		6-[5-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-clorofenil]hex-5-inoato de metilo	[(M - 1)]$^-$ = 465,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,06 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,72 (d, 1H), 3,86-3,88 (m, J = 5,9 Hz,2H), 3,71-3,68 (m, 2H), 2,52 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,43-2,30 (m, 5H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,88-1,62 (m, 3H), 1,60-1,56 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)

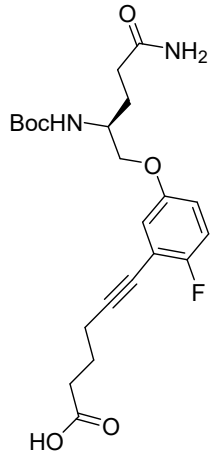
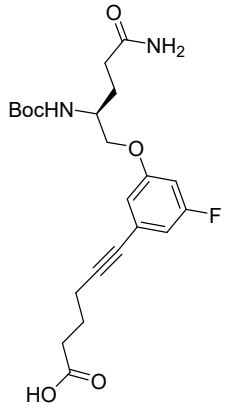
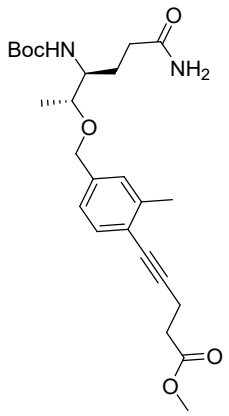
G-2-50		6-[3-[(2S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-4-clorofenil]hex-5-inoato de metilo	467,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,97-3,79 (m, 2H), 3,76-3,53 (m, 1H), 3,32-3,08 (m, 1H), 2,48-2,26 (m, 4H), 2,45-2,26 (m, 7H), 2,21-2,05 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 5H), 1,69-1,57 (m, 1H), 1,44-1,40 (m, 1H), 1,36-1,24 (m, 1H)
G-2-51		Ácido 3-[(3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpent-1-in-1-il]fenil]hex-5-inoico	413,10	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1H), 7,73-7,13 (m, 6H), 6,76 (s, 1H), 4,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 2,44 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,38 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,22 (td, *J* = 7,3, 2,5 Hz, 2H),1,84 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,75 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H)
G-2-52		(1*r*, 4*r*)-4-[2-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]etinil]ciclohexano-1-carboxilato de bencilo	500,10	(400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,15 (s, 1H), 7,44-7,31 (m, 5H), 7,15 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,20 (dd, *J* = 12,3, 5,1 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,91-2,66 (m, 2H), 2,50 (s, 1H), 2,54-2,35 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,18-1,98 (m,

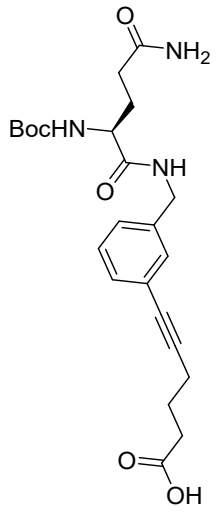
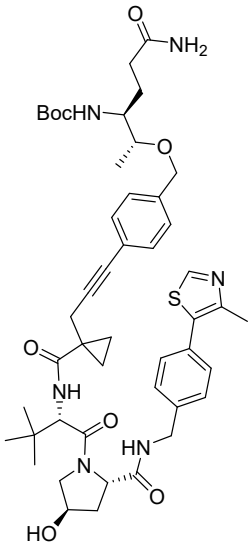
				4H), 1,60-1,43 (m, 4H)
G-2-53		(1*s*, 4*s*)-4-((1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)etinil)ciclohexano-1-carboxilato	500,10	(400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,30 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 4,6 Hz, 5H), 7,16 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,21 (dd, *J* = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,96 (dt, *J* = 19,6, 4,2 Hz, 2H), 2,79 (dtt, *J* = 38,0, 13,0, 6,7 Hz, 2H), 2,45 (tt, *J* = 10,3, 3,6 Hz, 1H), 2,26 (dq, *J* = 13,0, 3,1, 2,3 Hz, 1H), 2,14-1,93 (m, 3H), 1,90 (dtd, *J* = 17,5, 8,9, 4,2 Hz, 3H), 1,73-1,61 (m, 2H)
G-2-54		6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-5-clorofenil]hex-5-inoato de metilo	467,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (s, 1H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,92 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,48-4,34 (m, 1H), 3,91 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,15-2,09 (m, 2H), 1,79 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,62 (d, *J* = 14,1 Hz, 2H), 1,58-1,46 (m, 2H), 1,38 (s, 9H)

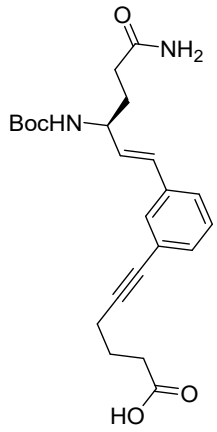
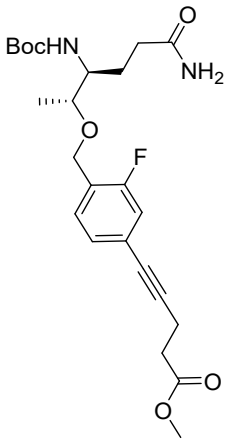
G-2-55		Ácido 3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-metilfenil]hex-5-inoico	[(M - 1)]$^-$ = 431,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12 (s, 1H), 7,69-7,52 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,10 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 12,1, 7,9 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,86-3,70 (m, 2H), 2,40 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,15-2,09 (m, 2H), 1,86-1,73 (m, 3H), 1,68-1,52 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)
G-2-56		6-[3-[(2*S*)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoeilbutoxi]fenil]hex-5-inoato	433,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (td, *J* = 7,4, 2,5 Hz, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 6,96 (dt, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 7,0, 1,1 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,20-2,03 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 4H), 1,61 (s, 1H), 1,39 (s, 9H)
G-2-57		Ácido 6-[4-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-3-fluorofenil]hex-5-inoico	[(M - 1)]$^-$ = 435,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H),6,74 (s, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,74-3,70 (m, 1H), 2,48-2,33 (m, 2H), 2,21-2,04 (m, 2H), 1,79 (s, 1H), 1,78-1,76 (m, 2H), 1,38-1,35 (m, 9H), 1,34-1,31 (m, 1H),

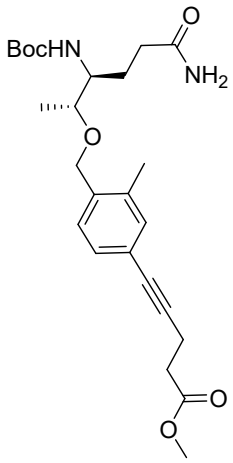
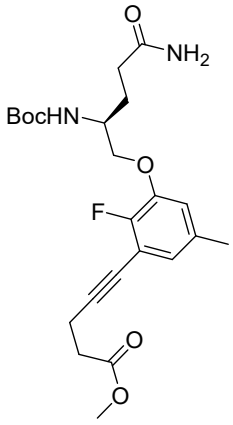
				1,30-1,20 (m, 1H), 0,90-0,82 (m, 1H)
G-2-58		6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]fenil]hex-5-inoato de metilo	446,15	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 7,71 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,00 (q, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,47-2,44 (m, 4H), 2,14 (q, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,87-1,75 (m, 4H), 1,38 (s, 9H)
G-2-59		Ácido 6-(3-[[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]fenil)hex-5-inoico	433,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,88-6,86 (m, 2H), 6,81-6,66 (m, 2H), 4,36-4,31 (m, 1H), 3,56-3,44 (m, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,46-2,39 (m, 3H), 2,14-2,00 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 3H), 1,58-1,45 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,17 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H)
G-2-60		5-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]fenil]pent-4-inoato de metilo	419,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (s, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,99-6,86 (m, 3H), 6,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,71-2,56 (m, 4H), 2,21-2,03 (m, 2H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,67-1,53 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)

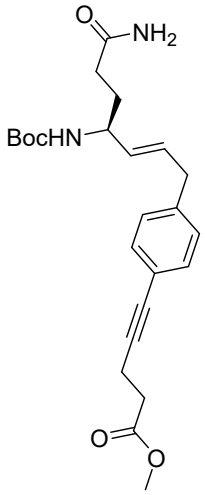
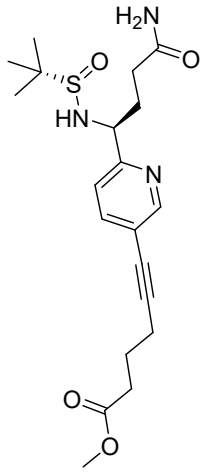
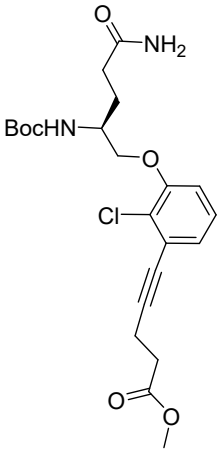
G-2-61		Ácido 6-[5-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-metilfenil]hex-5-inoico	433,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,85-6,77 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 3,89-3,78 (m, 2H), 3,70-3,68 (m, 2H), 2,41-2,39 (m, 2H), 2,27-2,25 (m, 3H), 2,11-2,09 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,60-1,58 (m, 2H), 1,39 (s, 9H)
G-2-62		Ácido 6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-5-metilfenil]hex-5-inoico	[(M - 1)]$^-$ = 431,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ12,09 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,80 (d, *J*=4,7 Hz, 2H), 6,75-6,71 (m, 3H), 3,91-3,80 (m, 2H), 3,71-3,67 (m, 1H), 2,41 (d, *J*=24,6,7,2 Hz, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 2,18-2,06 (m, 3H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,28 - 1,24 (m, 1H)
G-2-63		Ácido 6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-4-metilfenil]hex-5-inoico	433,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ12,13 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,3, 1,8 Hz, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,86-3,71 (m, 2H), 2,44-2,40 (m, 2H), 2,40-2,36 (m, 2H), 2,15-2,11 (m, 5H), 1,75-,72 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 2H), 1,39 (s, 9H)

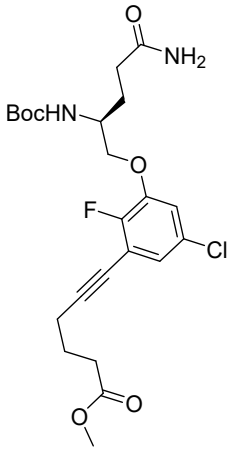
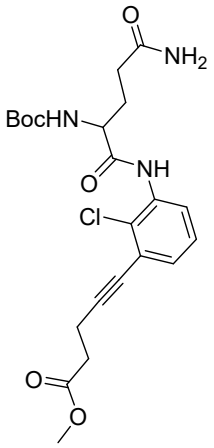
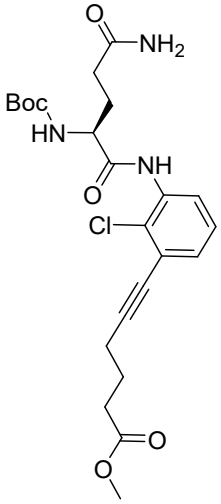
G-2-64		Ácido 6-[5-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]hex-5-inoico	437,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,09 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,16 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 5,8, 3,1 Hz, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,91-3,80 (m, 2H), 3,69 (s, 1H), 2,50-2,48 (m, 2H), 2,39 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,13-2,09 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 3H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)
G-2-65		Ácido 6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-5-fluorofenil]hex-5-inoico	437,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,09 (s, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,876,77 (m, 3H), 3,91 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,73-3,69 (m, 1H), 2,46 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,38 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,20-2,05 (m, 2H), 1,85-1,69 (m, 3H), 1,61-1,57 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)
G-2-66		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-2-metilfenil]pent-4-inoato de metilo	461,25	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,28 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,60-4,42 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,70-3,68 (m, 3H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 2,76 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,65 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,33-2,19 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,18 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H)

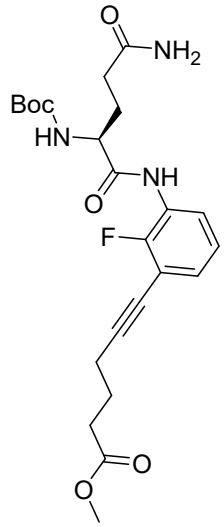
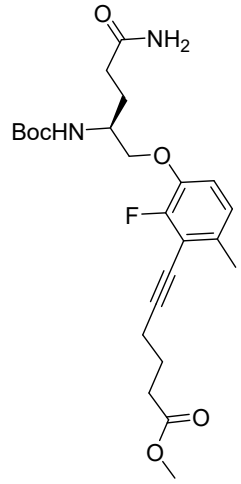
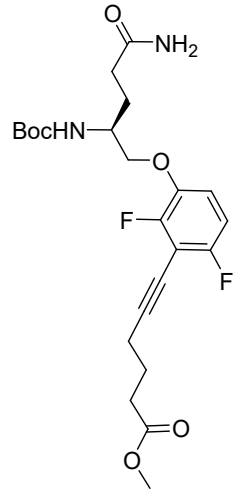
G-2-67		Ácido 6-(3-[[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]metil]fenil)hex-5-inoico	446,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,11 (s, 1H), 8,40-8,27 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 3H), 7,22-7,20 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,76 (s, br, 1H), 4,35-4,17 (m, 2H), 3,89 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,41-2,29 (m, 3H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,13-2,11 (m, 1H), 1,87-1,83 (m, 1H), 1,74-1,70 (m, 3H), 1,39 (s, 9H).
G-2-68		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(1-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]ciclopropil)prop-1-in-1-il]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	871,40	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,90 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 12,7, 7,4 Hz, 1H), 7,58 (td, *J* = 8,2, 7,8, 3,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,75 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,65-4,42 (m, 5H), 4,35 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 3,93 – 3,78 (m, 2H), 3,60 (dd, *J* = 10,1, 6,2 Hz, 1H), 3,58-3,44 (m, 1H), 3,03 (d, *J* = 18,1 Hz, 1H), 2,67 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,47 (d, *J* = 12,3 Hz, 3H), 2,27 (dt, J = 19,9, 9,8 Hz, 3H), 2,11-1,98 (m, 1H), 1,97 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,62 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 9H), 1,33-1,23 (m, 1H), 1,17 (dd, *J* =

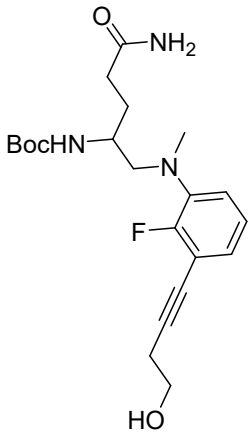
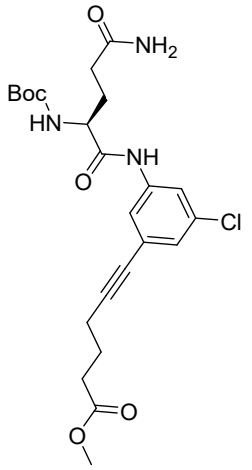
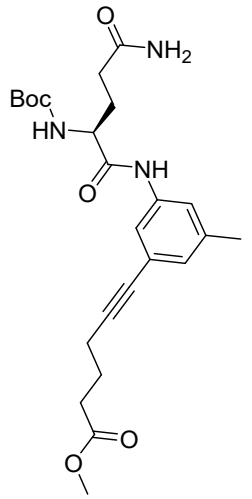
				10,4, 6,3 Hz, 4H), 1,06 (d, *J* = 9,9 Hz, 9H), 1,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 0,88 (q, *J* = 3,8, 3,3 Hz, 1H)
G-2-69		Ácido 6-[3-[(1*E*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpent-1-en-1-il]fenil]hex-5-inoico	415,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,40-7,23 (m, 4H), 7,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,40 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 6,21 (dd, *J* = 16,0, 6,6 Hz, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 2,47 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,13-2,10 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 4H), 1,40 (s, 9H)
G-2-70		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-3-fluorofenil]pent-4-inoato de metilo	465,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,21-7,17 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,52 (q, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,46-3,40 (m, 2H), 2,70-2,61 (m, 4H), 2,11-1,97 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,34 (s, 1H), 1,07 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H)

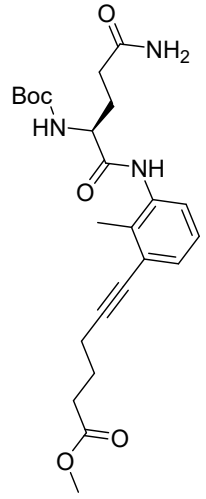
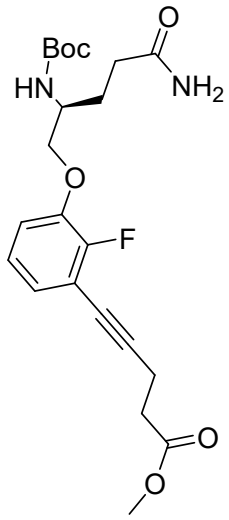
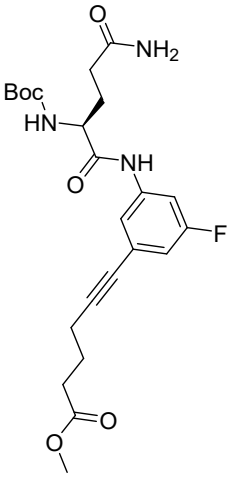
G-2-71		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-3-metilfenil]pent-4-inoato de metilo	461,24	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67-7,52 (m, 1H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,45 (q, J = 12,1 Hz, 2H), 3,61 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,43 (h, J = 6,8, 5,8 Hz, 2H), 3,32 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,64 (dq, J = 12,2, 6,2 Hz, 4H), 2,55 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,08 (d, J = 5,6 Hz, 3H)
G-2-72		5-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluoro-5-metilfenil]pent-4-inoato de metilo	451,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (s, 1H), 7,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80-6,71 (m, 2H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,76-3,68 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,70 (dd, J = 7,6, 5,6 Hz, 2H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,66-1,52 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)

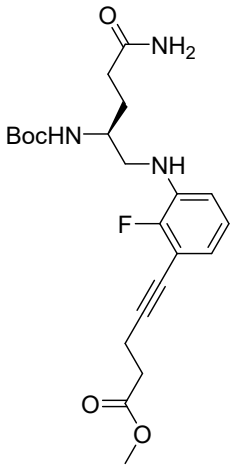
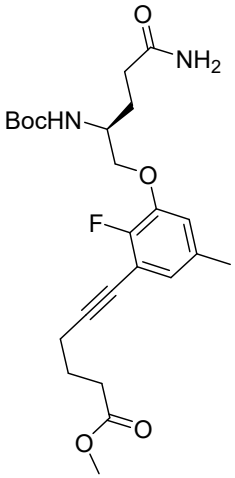
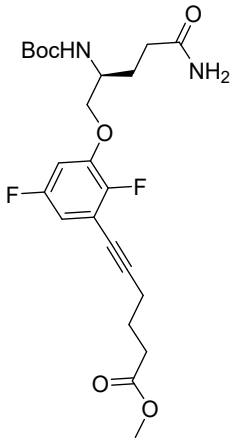
G-2-73		5-[4-[(2*E*,4*S*)-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-carbamoilhex-2-en-1-il]fenil]pent-4-inoato de metilo	429,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,67-5,51 (m, 1H), 5,46-5,31 (m, 1H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,35-3,31 (m, 2H), 2,74-2,56 (m, 4H), 2,04 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,38 (s, 9H)
G-2-74		6-[6-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]propil]piridin-3-il]hex-5-inoato de metilo	408,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (s, 1H), 7,72-7,71 (m, 1H), 7,45-7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,75-5,74 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,48 (s, 2H), 2,47 (s, 1H), 2,19-1,99 (m, 4H), 1,86-1,78 (m, 3H), 1,08 (s, 9H)
G-2-75		5-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-clorofenil]pent-4-inoato de metilo	453,10	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,31-7,20 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,11-7,03 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,96 (dd, *J* = 6,2, 3,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,80-2,59 (m, 4H), 2,16-2,12 (m, 2H), 1,85-1,81 (s, 1H), 1,63-1,59 (m, 1H), 1,40 (s, 9H)

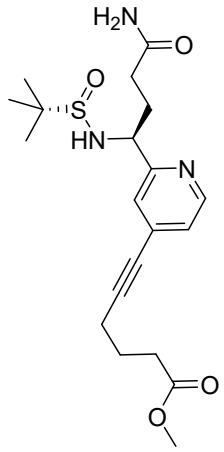
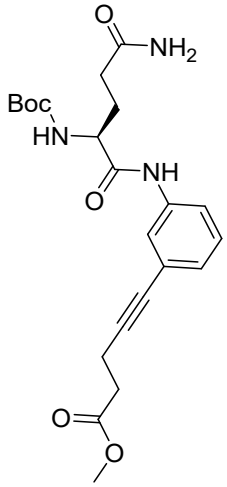
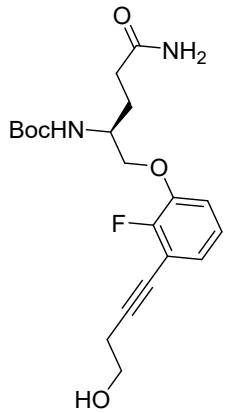
G-2-76		6-[3-[(2*S*)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-5-cloro-2-fluorofenil]hex-5-inoato de metilo	485,20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37-7,33 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,10-7,08 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,03-3,98 (m, 3H), 3,74-3,72 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,15-2,12 (m, 2H), 1,87-1,69 (m, 6H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)
G-2-77		5-(3-[2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]-2-clorofenil)pent-4-inoato de metilo	466,20	(400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,45 (s, 1H), 7,87-7,79 (m, 1H), 7,63 (td, *J* = 6,2, 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,63-7,52 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,75 (dd, *J* = 7,4, 5,8 Hz, 2H), 2,65 (dd, *J* = 7,4, 5,8 Hz, 2H), 2,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,00 (s, 1H), 1,83-1,79 (m, 1H), 1,41 (s, 9H)
G-2-78		6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]-2-clorofenil]hex-5-inoato de metilo	480,20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,76 (s, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,72-7,50 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,20-4,14 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,23-2,16 (m, 2H), 2,01-1,72 (m, 4H), 1,41 (s, 9H)

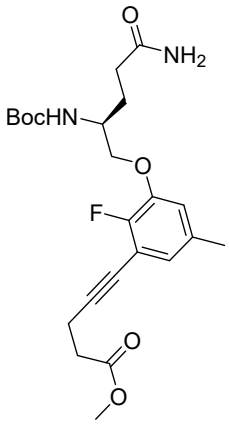
G-2-79		6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]-2-fluorofenil]hex-5-inoato de metilo	464,15	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,45 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,41-7,19 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,59-2,54 (m, 4H), 2,23-2,19 (m, 2H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 3H), 1,42 (s, 9H)
G-2-80		6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluoro-6-metilfenil]hex-5-inoato de metilo	465,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (s, 1H), 7,17-6,95 (m, 2H), 6,84 (dd, *J* = 8,5, 5,4 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,00-3,88 (m, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,30 (s 3H), 2,20-2,03 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,58-1,43 (m, 2H), 1,38 (s, 9H)
G-2-81		6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2,6-difluorofenil]hex-5-inoato	469,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (dd, *J* = 15,2, 9,7 Hz, 2H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,59-2,55 (m, 2H), 2,51-2,38 (m, 2H), 2,19-2,03 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 4H), 1,61-1,56 (m, 1H), 1,38 (s, 9H)

G-2-82		*N*-(4-carbamoil-1-[[2-fluoro-3-(4-hidroxibut-1-in-1-il)fenil](metil)amino]butan-2-il)carbamato de *terc*-butilo	408,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (s, 1H), 6,98 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,94-6,82 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,57 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,90 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,61-3,57 (m, 2H), 3,32 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 3,17-3,07 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,59 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,07-2,03 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,34 (s, 9H)
G-2-83		6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]-5-clorofenil]hex-5-inoato de metilo	480,20	(400 MHz, CDCl3) *δ* 9,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,12 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 38,6 Hz, 2H), 5,82 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,59-2,43 (m, 6H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,12-1,94 (m, 3H), 1,48 (s, 9H)
G-2-84		6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]-5-metilfenil]hex-5-inoato de metilo	460,20	(300 MHz, DMSO-d_6) *δ* 9,94 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,02 (q, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,53-2,44 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,23-2,03 (m, 3H), 1,87-1,78 (m, 4H), 1,40 (s, 9H)

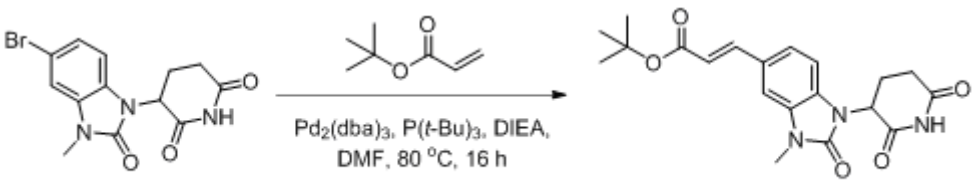
G-2-85		6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]-2-metilfenil]hex-5-inoato de metilo	460,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,22 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,25-2,11 (m, 4H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,86-1,81 (m, 4H), 1,41 (s, 9H)
G-2-86		5-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]pent-4-inoato de metilo	437,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (s, 1H), 7,18 (t, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,72 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,64-2,62 (m, 2H), 2,17-2,05 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,61-1,57 (m, 1H), 1,38 (s, 9H)
G-2-87		6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]-5-fluorofenil]hex-5-inoato de metilo	464,25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,99-6,87 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,12-3,93 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,50-2,44 (m, 4H), 2,26-2,08 (m, 2H), 1,98-1,74 (m, 4H), 1,40 (s, 9H)

G-2-88		6-[3-([2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutil]amino)-2-fluorofenil]hex-5-inoato de metilo	450,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25 (s, 1H), 6,90-6,76 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,60 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,41 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 5,23 (s, 1H), 3,60-3,56 (m, 4H), 3,18 (s, 1H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,52 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 2,31-2,27 (m, 2H), 2,16-1,98 (m, 1H), 1,91-1,87 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 1H), 1,62-1,47 (m, 4H), 1,29 (s, 9H)
G-2-89		6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluoro-5-metilfenil]hex-5-inoato de metilo	465,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (s, 1H), 7,03-6,96 (m, 1H), 6,87-6,77 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,99-3,87 (m, 2H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,49-2,44 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,18-2,05 (m, 4H), 1,85-1,74 (m, 3H), 1,65-1,52 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)
G-2-90		6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2,5-difluorofenil]hex-5-inoato de metilo	469,05	(400 MHz, CDCl3) δ 6,74-6,62 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,04 (br, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,55 (td, J = 7,1, 4,7 Hz, 4H), 2,38 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,13-1,98 (m, 4H), 1,48 (s, 9H)

G-2-91		6-[2-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]propil]piridin-4-il]hex-5-inoato de metilo	408,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58-8,37 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31-7,29 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,81-5,79 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,49-2,47 (d, *J* = 9,3Hz, 3H), 2,18-2,01 (m, 3H), 1,89-1,78 (m, 3H), 1,09 (s, 9H)
G-2-92		5-[3-[(2S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]fenil]pent-4-inoato de metilo	432,20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,35-7,20 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,71-2,60 (m, 5H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,99-1,70 (m, 2H), 1,40 (s, 9H)
G-2-93		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(4-hidroxibut-1-in-1-il)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	395,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (s, 1H), 7,17 (td, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,95 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,59 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,21-2,03 (m, 2H), 1,79 (s, 1H), 1,59 (s, 1H), 1,39 (s, 9H)

G-2-96		5-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluoro-5-metilfenil]pent-4-inoato de metilo	451,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (s, 1H), 7,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80-6,71 (m, 2H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,76-3,68 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,70 (dd, J = 7,6, 5,6 Hz, 2H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,66-1,52 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)

(2*E*)-3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]prop-2-enoato de *terc*-butilo (Intermedio G-2-13)



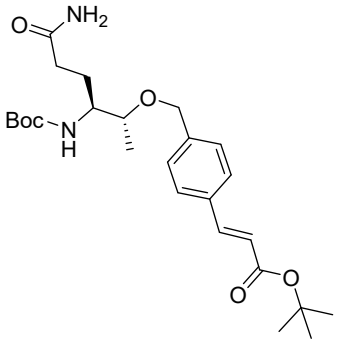
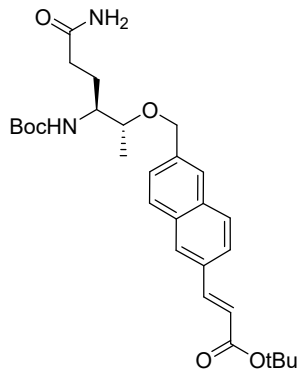
Intermedio G-2-13

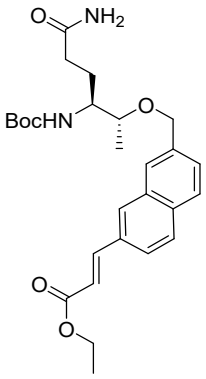
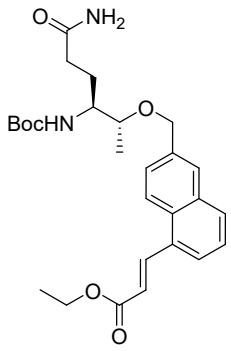
[0001034] A una mezcla de 3-(5-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-1-il)piperidina-2,6-diona (1,00 g, 3,00 mmol), *terc*-butil-prop-2-enoato (3,79 g, 29,6 mmol), DIEA (0,76 g, 5,90 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,27 g, 0,30 mmol) en DMA (30,0 ml) se agregó P(*t*-Bu)$_3$ (10 % en hexano, 1,20 g, 0,59 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 3 veces y se agitó durante 16 horas a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 µm, 330 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L HOAc); Eluyente B: ACN; Gradiente: 30 % - 50 % de B en 25 min; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Detector: UV 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 39 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido marrón (0,91 g, 80 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,24 (dd, J = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,98 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,92-2,74 (m, 2H), 2,27 (dd, J = 10,2, 5,3 Hz, 1H),

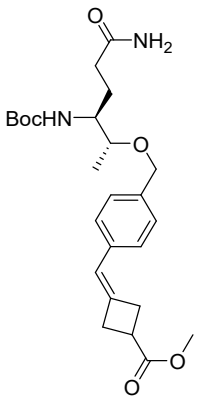
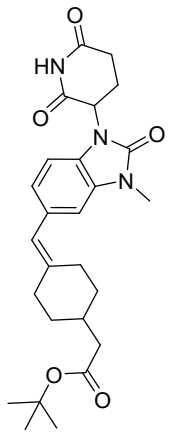
1,56 (s, 9H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 386,25$.

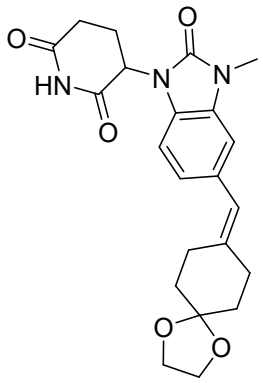
[0001035] El siguiente intermedio en la **Tabla 26** a continuación se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior para preparar el Intermedio G-2-13.

Tabla 26. Datos de caracterización para el intermedio preparado de acuerdo con el procedimiento anterior.

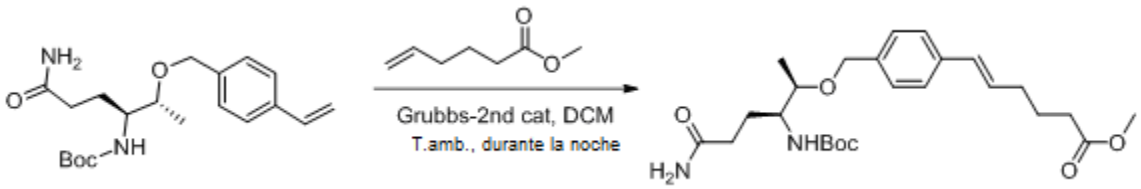
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
G-2-14		(2*E*)-3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]prop-2-enoato	463,4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,38 (d, J = 15,9 Hz, 2H), 5,42 (s, 1H), 4,87 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,77-3,61 (m, 2H), 2,34-2,27 (m, 2H), 2,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 1,78-1,66 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
G-2-15		(2*E*)-3-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)naftalen-2-il]prop-2-enoato de	513,3	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,93-7,72 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 5,0, 1,9 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 16,0, 1,3 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,68-3,53 (m, 2H), 2,35-2,19 (m, 2H), 2,11-1,96 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,57 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 1,23 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

		terc-butilo		
G-2-43		(2*E*)-3-[7-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)naftalen-2-il]prop-2-enoato de etilo	485,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (s, 1H), 7,95-7,86 (m, 4H), 7,80 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,80-6,65 (m, 3H), 4,70-4,61 (m, 2H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,04-4,02 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 2H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,59-1,45 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,30-1,26 (m, 2H), 1,11 (d, J = 5,9 Hz, 3H)
G-2-44		(2*E*)-3-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)naftalen-1-il]prop-2-enoato de etilo	485,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,02-7,91 (m, 3H), 7,63-7,52 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 18,5, 8,4 Hz, 3H), 4,74-4,62 (m, 2H), 4,26-4,23 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,53-1,49 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,30 (t, J =7,1 Hz, 3H), 1,12 (t, J = 5,5 Hz, 3H)

G-2-45		3-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]metilideno]ciclobutano-1-carboxilato de metilo	461,25	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51-7,47 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 4,86 (dd, *J* = 18,0, 9,3 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,42-4,37 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72-3,59 (m, 2H), 3,42-2,93 (m, 2H), 2,29 (td, *J* = 8,3, 7,6, 3,3 Hz, 2H), 2,05-1,60 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,23-1,18 (m, 3H)
G-2-46		2-(4-((1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metileno)ciclohexil)acetato de *terc*-butilo	468,25	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (s, 1H), 6,96-6,88 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,26-5,23 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,02-2,66 (m, 4H), 2,45-2,19 (m, 3H), 2,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,05-1,78 (m, 2H), 1,62-1,60 (m, 1H), 1,48 (s, 11H), 1,25-1,02 (m, 1H)

G-2-94		3-(5-[1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilidenometil]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il)piperidina-2,6-diona	412,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,37-6,35 (m, 1H), 5,38-5,35 (m, 1H), 3,93-3,84 (m, 4H), 3,37-3,35 (m, 1H), 3,31 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,96-2,94 (m, 1H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,80-2,78 (m, 1H), 2,74-2,59 (m, 2H), 2,48-2,46 (m, 1H), 2,38-2,36 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,98-1,96 (m, 1H), 1,72-1,69 (m, 2H), 1,63-1,60 (m, 2H)

(5*E*)-6-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]hex-5-enoato de metilo (Intermedio G-2-47)

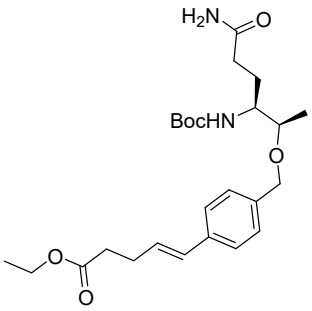
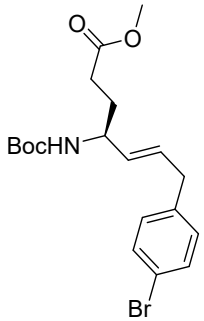


[0001036] A una solución agitada de *N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-etenilfenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (480 mg, 1,33 mmol) y hex-5-enoato de metilo (509 mg, 3,97 mmol) en DCM (5,00 ml) se agregó Grubbs 2nd (112 mg, 0,13 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: Columna Spherical C18, 20-40 um, 120 g; Fase móvil A: agua (más 0,1 % FA), Fase móvil B: ACN; Índice de Fluidez: 60 ml/min; Gradiente: 20 % de B a 40 % de B en 25 min, Detector: UV 220/254 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se recolectaron a 35 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (390 mg, 64 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33

(d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,30-7,24 (m, 2H), 6,41 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 6,23-6,19 (m, 1H), 5,41-5,38 (m, 2H), 4,87 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 2,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,34-2,25 (m, 4H), 2,11-1,94 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,21 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + Na)]^+ = 485,20$

[0001037] Los intermedios en la **Tabla 27** se prepararon de acuerdo con el procedimiento anterior para preparar el Intermedio G-2-47.

Tabla 27. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

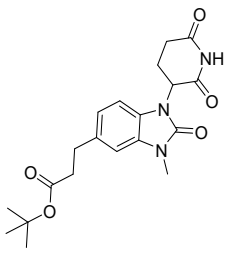
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: [(M + 1)]$^+$**	**^{1}H-RMN**
G-2-48		(4*E*)-5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pent-4-enoato de etilo	[(M + Na)]$^+$ = 485,20	Utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional
G-2-95		(4*S*,5*E*)-7-(4-bromofenil)-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]hept-5-enoato de metilo	412,10, 414,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,61 (dt, *J* = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 5,40 (dd, *J* = 15,3, 6,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,30 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,27 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,65 (dq, *J* =

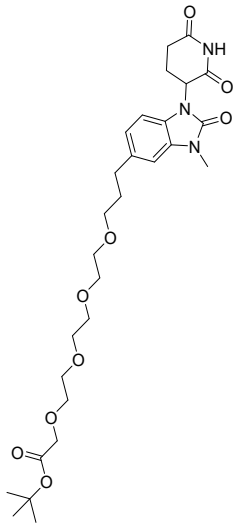
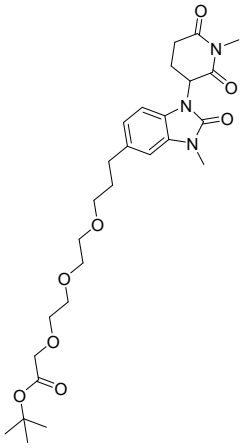
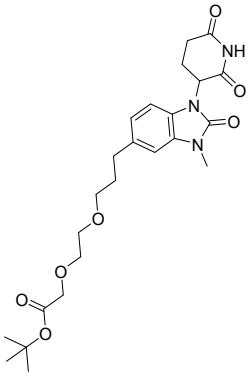
				13,1, 6,5 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H)

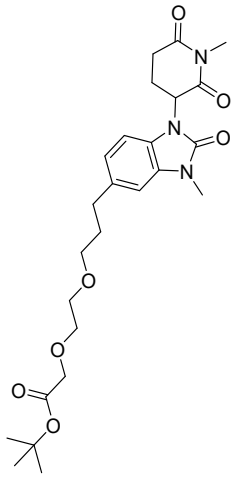
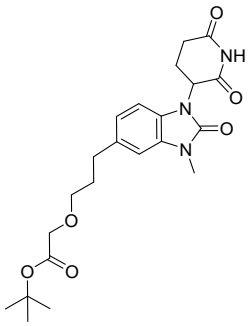
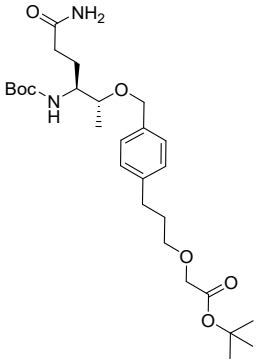
[0001038] Etapa 3. 2-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)etoxi]acetato de *terc*-butilo. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 4 del procedimiento para preparar el Intermedio B. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,08-6,97 (m, 2H), 6,90-6,85 (m, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,51-3,44 (m, 4H), 3,39 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,33 (s, 4H), 3,01-2,84 (m, 1H), 2,78-2,57 (m, 4H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,80 (dq, J = 14,2, 6,8 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,35 (s, 2H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 23)]^+$ = 542,3.

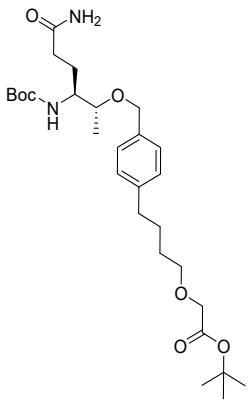
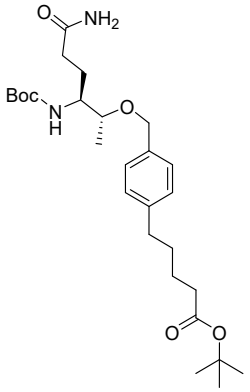
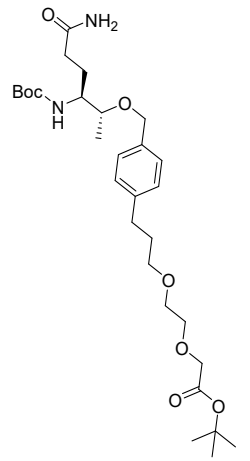
[0001039] Los siguientes intermedios en la **Tabla 28** se prepararon de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 3 del procedimiento para preparar el Intermedio G.

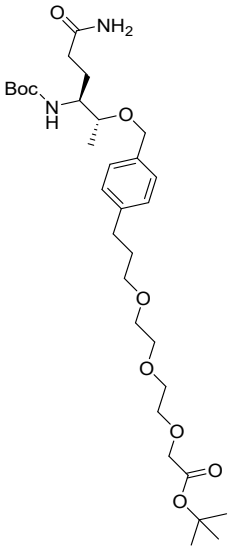
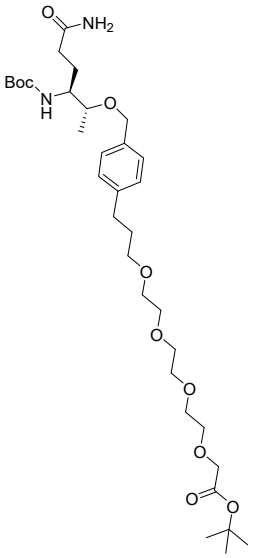
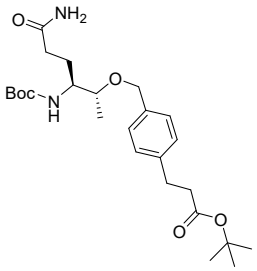
Tabla 28. Intermedios preparados de acuerdo con la Etapa 3 anterior

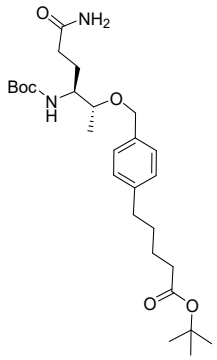
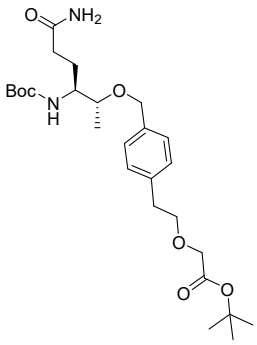
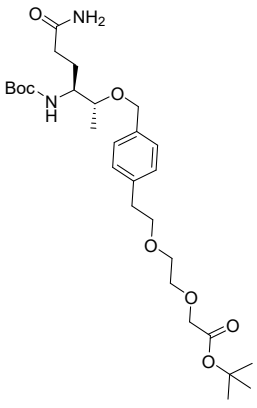
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
G-3-2		3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propanoato de *terc*-butilo	388,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92-6,86 (m, 1H), 5,34 (dd, J = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,95-2,76 (m, 4H), 2,76-2,53 (m, 4H), 2,00 (ddd, J = 11,3, 6,0, 3,9 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).

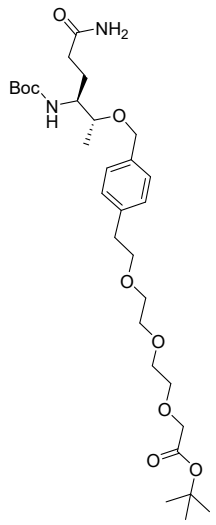
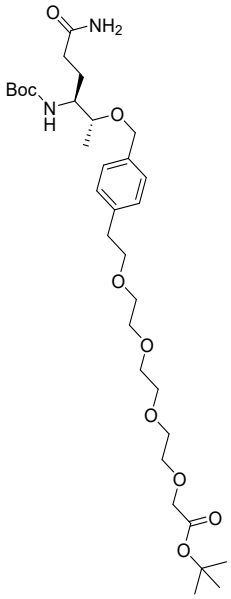
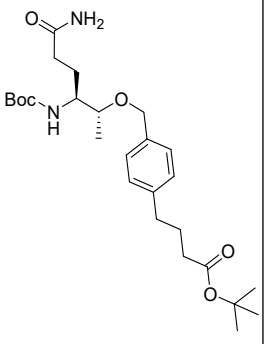
G-3-3		15-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]-3,6,9,12-tetraoxapentadecanoato de *terc*-butilo	$[(M + 18)]^+$ = 581,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,08-6,97 (m, 2H), 6,88 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 4,00-3,97 (m, 8H), 3,49-3,46 (m, 7H), 2,99-2,84 (m, 1H), 2,78-2,58 (m, 4H), 2,18 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,81 (h, J = 6,9 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,36 (s, 3H).
G-3-4		2-[2-(2-[3-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)etoxi]acetato de *terc*-butilo	534,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,98 (dd, J = 14,5, 6,0 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,36 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,02-3,90 (m, 2H), 3,54-3,52 (m, 4H), 3,50-3,38 (m, 2H), 3,37-3,24 (m, 5H), 2,99 (s, 3H), 2,91 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,77-2,65 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,45 (s, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,77 (s, 2H), 1,41 (s, 1H), 1,39-1,27 (m, 9H).
G-3-5		2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)acetato de *terc*-butilo	$[(M + 23)]^+$ = 498,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11-6,93 (m, 2H), 6,91-6,82 (m, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,5 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,59 (dd, J = 5,9, 3,6 Hz, 2H), 3,53-3,45 (m, 2H), 3,39 (s, 5H), 3,00-2,81 (m, 1H), 2,67 (dd, J = 19,5, 11,1 Hz, 3H), 2,00 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,88-1,72 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 9H).

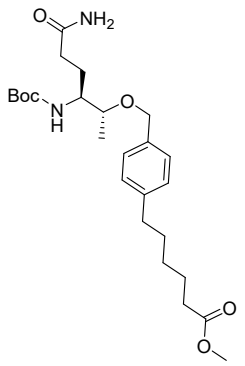
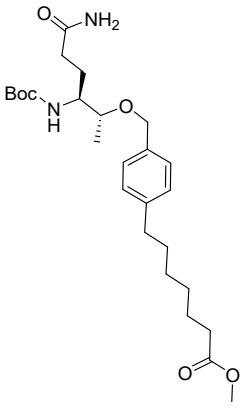
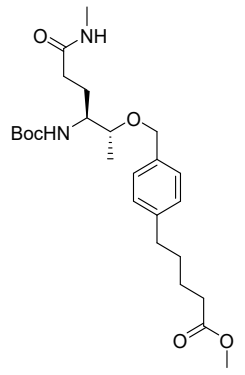
G-3-6		2-(2-[3-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)acetato de *terc*-butilo	[(M + 23)]$^+$ = 512,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,97 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,41 (m, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,60 (dd, J = 5,9, 3,6 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,52-3,37 (m, 3H), 3,04 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,67 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,45 (s, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,77 (s, 2H), 1,70 (s, 1H), 1,43 (s, 2H), 1,37 (s, 9H).
G-3-7		2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]acetato de *terc*-butilo	[(M + 18)]$^+$ = 449,3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (s, 1H), 6,97-6,87 (m, 2H), 6,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,24 (dd, J = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,56 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,99-2,67 (m, 5H), 2,27-2,19 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).
G-3-8		2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propoxi]acetato de *terc*-butilo	509,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24-7,19 (m, 3H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,57-4,37 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,50-3,35 (m, 4H), 3,31 (s, 1H), 2,61 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,03 (tdd, J = 14,8, 9,3, 5,4 Hz, 2H), 1,85-1,72 (m, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,38 (s, 9H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

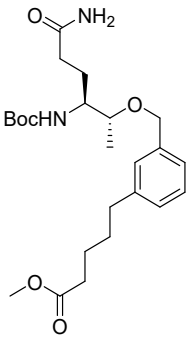
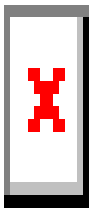
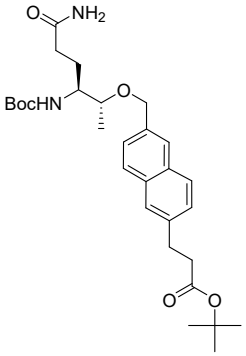
G-3-9		2-([4-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]but-3-in-1-il]oxi)acetato de *terc*-butilo	523,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,38-7,01 (m, 5H), 6,63-6,60 (m, 2H), 4,50-4,35 (m, 2H), 3,96-3,86 (m, 2H), 3,44-3,39 (m, 4H), 2,57 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,26-1,95 (m, 2H), 1,90-1,69 (m, 2H), 1,60 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,51 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,44-1,31 (m, 18H), 1,04 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).
G-3-10		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pent-4-inoato de *terc*-butilo	493,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,49-4,37 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,56 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,20 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,04 (ddd, *J* = 15,2, 9,6, 5,6 Hz, 1H), 1,60-1,45 (m, 6H), 1,42-1,38 (m, 17H), 1,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).
G-3-11		2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propoxi]etoxi)acetato de *terc*-butilo	553,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,73-6,56 (m, 2H), 4,50-4,38 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,64-3,55 (m, 3H), 3,50 (dd, *J* = 5,9, 3,5 Hz, 2H), 3,40-3,38 (m, 3H), 2,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,37 (d, *J* = 9,5 Hz, 9H), 1,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

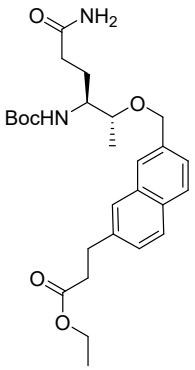
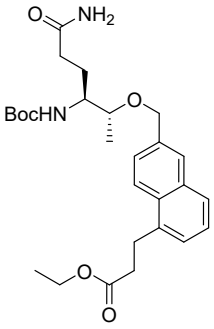
G-3-12		2-[2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propoxi]etoxi)etoxi]acetato de *terc*-butilo	597,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,71-6,57 (m, 2H), 4,49-4,39 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,63-3,57 (m, 4H), 3,56-3,52 (m, 4H), 3,48 (dd, J = 5,9, 3,3 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,15-1,96 (m, 2H), 1,79-1,76(, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,38 (d, J = 9,5 Hz, 9H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
G-3-13		15-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]-3,6,9,12-tetraoxapentadecanoato de *terc*-butilo	641,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,65-6,62 (m, 2H), 4,51-4,38 (m, 2H), 3,98 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,63-3,45 (m, 7H), 3,43-3,29 (m, 4H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,82-1,74 (m, 3H), 1,45-1,34 (m, 24H), 1,06 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
G-3-14		3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propanoato de *terc*-butilo	465,5	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,60-5,45 (m, 1H), 4,90 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,73-3,55 (m, 2H), 2,92 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,54 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 2H), 2,28 (q, J = 6,0, 5,0 Hz, 2H), 2,05-1,94 (m, 1H),

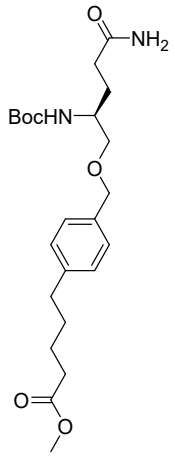
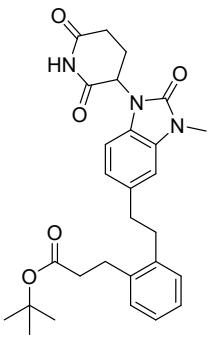
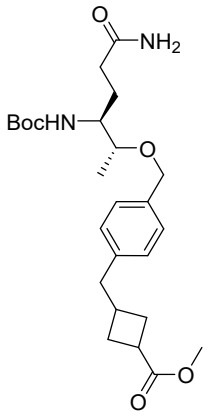
				1,76-1,64 (m, 1H), 1,46-1,45 (m, 18H), 1,20 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).
G-3-15		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanoato de *terc*-butilo	943,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27-7,17 (m, 3H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,52-4,33 (m, 2H), 3,51-3,35 (m, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,20 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,13-1,95 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,61-1,45 (m, 5H), 1,40-1,39 (m, 18H), 1,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).
G-3-16		2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]etoxi]acetato de *terc*-butilo	495,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24-7,20 (m, 5H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,49-4,38 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,65 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,81 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,79 (s, 1H), 1,43-1,38 (m, 18H), 1,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).
G-3-17		2-(2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]etoxi]etoxi)acetato de *terc*-butilo	539,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25-7,17 (m, 5H), 6,77-6,53 (m, 2H), 4,50-4,36 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,63-3,50 (m, 6H), 3,49-3,36 (m, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,13-1,98 (m, 2H), 1,79 (dt, *J* = 6,7, 3,7 Hz, 1H), 1,45-1,36 (m, 18H), 1,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

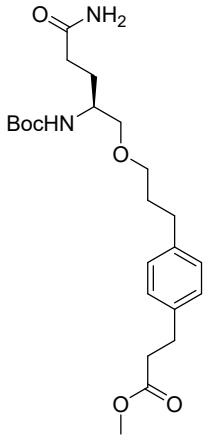
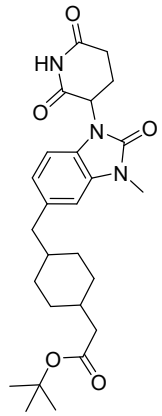
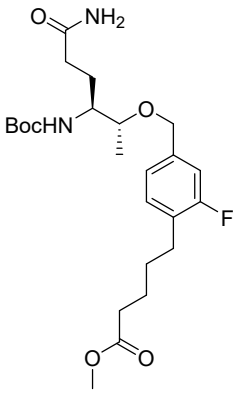
G-3-18		2-[2-(2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]etoxi]etoxi)etoxi]acetato de *terc*-butilo	583,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26-7,19 (m, 3H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,60 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,51-4,35 (m, 2H), 3,98 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,62-3,53 (m, 4H), 5,53-3,48 (m, 5H), 2,78 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,05 (ddp, *J* = 14,6, 10,5, 4,9 Hz, 2H), 1,78 (s, 1H), 1,63-1,42 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 18H), 1,06-1,05 (m, 3H).
G-3-19		14-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]-3,6,9,12-tetraoxatotradecanoato de *terc*-butilo	627,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,71-6,62 (m, 1H), 6,59 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,52-4,37 (m, 2H), 3,98 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 3,63-3,55 (m, 4H), 3,55-3,47 (m, 10H), 3,45-3,35 (m, 2H), 2,78 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,17-1,94 (m, 3H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,42-1,38 (m, 18H), 1,05 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).
G-3-20		4-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]butanoato de *terc*-butilo	479,3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,92 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,30-2,25 (m, 4H), 1,92 (p, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,46 (d, *J* = 5,4 Hz, 18H), 1,39 (s, 1H),

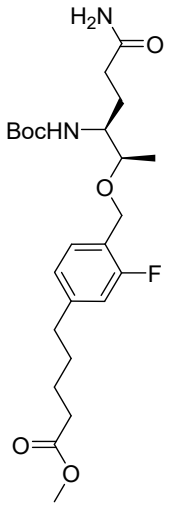
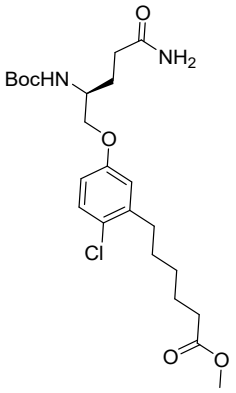
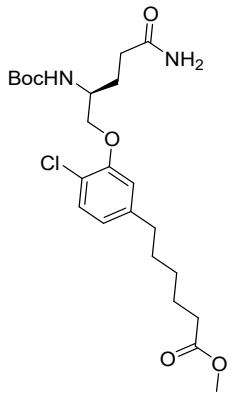
				1,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).
G-3-21		6-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil] hexanoato de metilo	465,4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,91 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (q, *J* = 7,0, 6,1 Hz, 1H), 2,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,33-2,29 (m 4H), 1,99 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 1,69-1,65 (m, 5H), 1,45 (s, 9H), 1,38 (s, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).
G-3-22		7-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil] heptanoato de metilo	[(M + 23)]$^+$ = 501,3	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,59-4,44 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,57 (dt, *J* = 7,6, 4,4 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,39-2,21 (m, 4H), 2,06-1,92 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 5H), 1,56-1,41 (m, 9H), 1,38-1,34 (m, 4H), 1,18 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).
G-3-25		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-(metilcarbamoil)pentan-2-il]oxi]metil)fenil] pentanoato de metilo	464,5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,10-7,03 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,64 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,36 (ddd, *J* = 7,4, 3,7, 2,6 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,38-2,29 (m, 5H), 2,23 (ddd, *J* = 13,9, 9,1, 6,0 Hz, 1H), 2,01 (dddd, *J* = 13,8, 9,6, 6,6, 3,2 Hz, 1H), 1,69-1,55 (m, 7H), 1,46 (s, 9H), 1,17 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

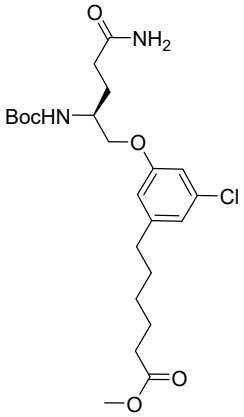
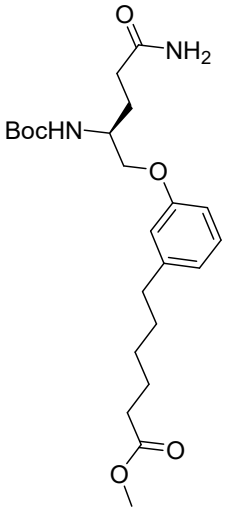
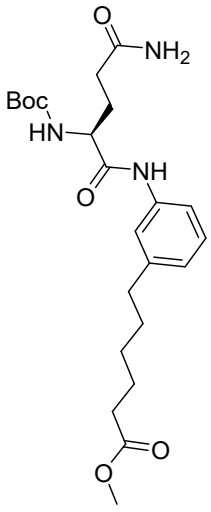
G-3-26		5-[3-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanoato de metilo	451,3	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,11 (dt, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,52 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,41-2,32 (m, 2H), 2,35-2,17 (m, 2H), 1,99 (dddd, J = 13,0, 9,7, 6,7, 3,2 Hz, 1H), 1,72-1,57 (m, 5H), 1,46 (s, 9H), 1,18 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
G-3-27		6-[2-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]hexanoato de metilo	465,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,36-7,29 (m, 1H), 7,24-7,11 (m, 4H), 6,71-6,56 (m, 2H), 4,54-4,41 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,46 (dd, J = 9,3, 6,2 Hz, 2H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,31 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,13-1,96 (m, 2H), 1,78 (qt, J = 8,0, 4,3 Hz, 1H), 1,55 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,35-1,23 (m, 2H), 1,08 (d, J = 5,7 Hz, 3H).
G-3-28		3-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)naftalen-2-il]propanoato de *terc*-butilo	515,3	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,16 (dt, J = 6,3, 1,8 Hz, 1H), 4,79-4,58 (m, 2H), 3,60 (tq, J = 11,6, 6,0, 5,5 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,75 (td, J = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,38-2,18 (m, 1H), 2,02 (dt, J = 10,3, 2,8 Hz,

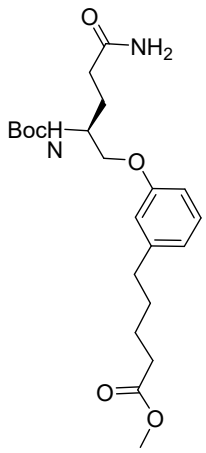
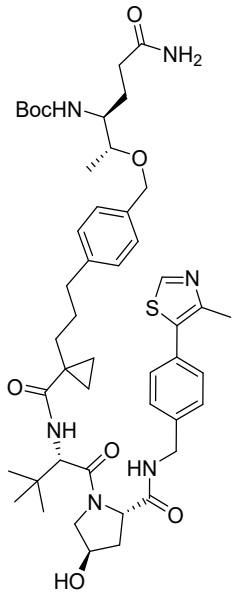
				1H), 1,42 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 1,22 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).
G-3-29		3-[7-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)naftalen-2-il]propanoato e etilo	487,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83-7,81 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,72-6,60 (m, 2H), 4,67-4,59 (m, 2H), 4,05 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,48-3,44 (m, 2H), 3,03-2,98 (m, 2H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,90-1,82(m, 1H), 1,58-1,45 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,16-1,14 (m, 3H), 1,10 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H)
G-3-30		3-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)naftalen-1-il]propanoato de etilo	487,20	Utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional

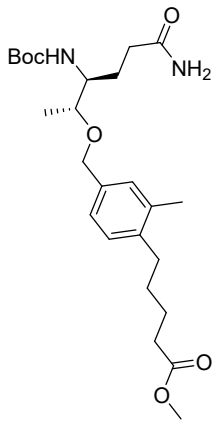
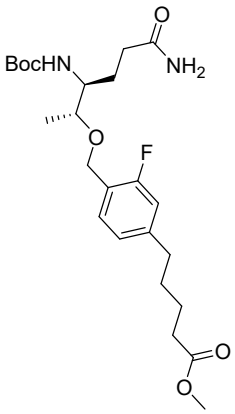
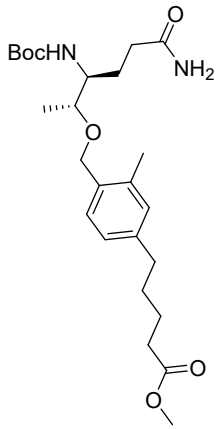
G-3-31		5-(4-[[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]metil]fenil)pentanoato de metilo	437,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26-7,20 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,73-6,63 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,37-3,22 (m, 4H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,32 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 1H), 1,62-1,44 (m, 8H), 1,37 (s, 9H)
G-3-32		3-(2-(2-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)etil)fenil)propanoato de *terc*-butilo	[(M - 1)]$^-$ = 490,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 4H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,00-2,80 (m, 8H), 2,79-2,58 (m, 2H), 2,47-2,44 (m, 2H), 2,11-1,92 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).
G-3-33		3-[[4-([[(2*R*,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]metil]ciclobutano-1-carboxilato de metilo	463,27	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52-7,46 (m, 1H), 7,23 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,13 (dd, J = 8,1, 3,9 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 41,5 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,87 (dd, J = 27,7, 9,8 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,7, 7,9 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,74-3,56 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,04-2,66 (m, 1H), 2,55-2,22 (m, 3H), 2,12-1,96 (m, 1H), 1,79-1,50 (m, 4H), 1,46 (s, 10H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 3H)

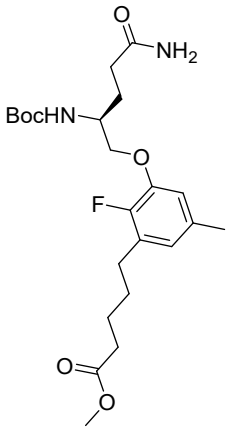
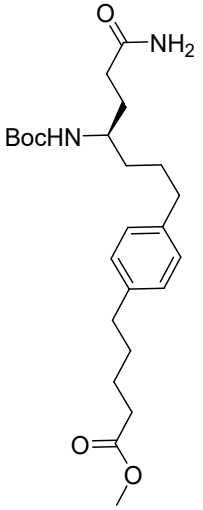
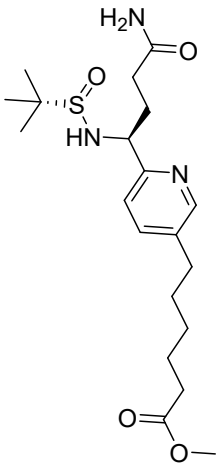
G-3-34		3-(4-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]propil]fenil)propanoato de metilo	436,55	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20-7,19 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 3H), 6,65-6,51 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,01-4,98 (m, 1H), 4,25 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,53-3,36 (m, 4H), 2,99-2,92 (m, 2H), 2,64 (q, *J* = 7,3 Hz, 3H), 2,37-2,24 (m, 2H), 1,98-1,81 (m, 4H), 1,46 (s, 9H)
G-3-35		2-(4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil)acetato de *terc*-butilo	$[(M-H)]^-$ = 468,20	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (s, 1H), 6,91-6,78 (m, 2H), 6,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,22 (dd, *J* = 12,4, 5,3 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,01-2,68 (m, 4H), 2,61 (d, *J* = 7,5 Hz, 1,6 H, *cis*), 2,53 (d, *J* = 7,0 Hz, 0,5H, *trans*), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 16H)
G-3-36		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-2-fluorofenil]pentanoato de metilo	469,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26-7,18 (m, 2H), 7,14-7,03 (m, 2H), 6,70-6,60 (m, 2H), 4,51-4,39 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,43-3,39 (m, 1H), 2,59 (s, 2H), 2,33 (td, *J* = 6,9, 5,7, 3,1 Hz, 2H), 2,13 -1,95 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,60-1,45 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,06 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H)

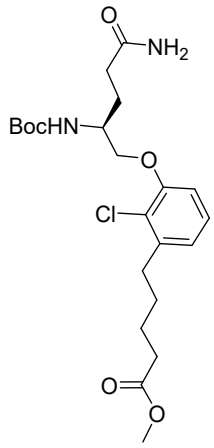
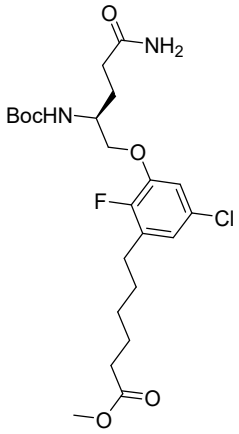
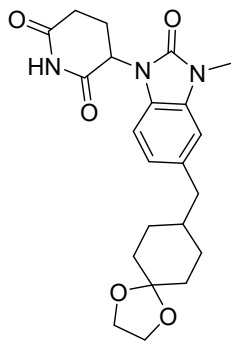
G-3-37		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-3-fluorofenil]pentanoato de metilo	469,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 8,0 Hz, 2H) 3,58 (s, 3H), 3,47-3,39 (m, 2H), 3,18 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,59 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,64-1,48 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,07 (d, J = 5,7 Hz, 3H)
G-3-55		6-[5-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-clorofenil]hexanoato de metilo	471,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,31-7,24 (m, 2H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,86-6,75 (m, 2H), 6,79-6,70 (m, 1H), 3,84-3,86 (m, 2H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,59-3,56 (m, 3H), 2,67 -2,58 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 4H), 2,17-2,07 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 5H), 1,55-1,51 (m, 1H), 1,25 (s, 9H
G-3-56		6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-4-clorofenil]hexanoato de metilo	471,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,8- 6,70 (m, 3H), 3,94 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,58-3,35 (m, 3H), 3,32 (s, 1H), 2,34-2,25 (m, 5H), 2,13 -1,90 (m, 2H), 1,84-1,61 (m, 1H), 1,67-1,54 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,19-1,10 (m, 2H)

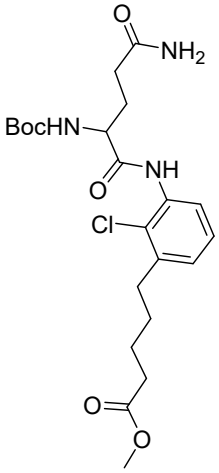
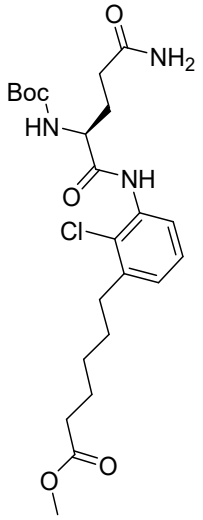
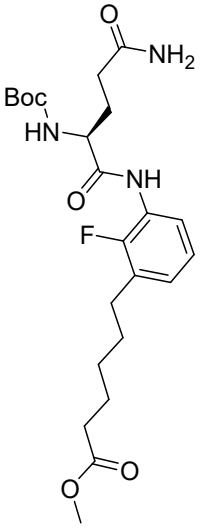
G-3-57		6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-5-clorofenil]hexanoato de metilo	471,10	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25 (s, 1H), 6,90-6,79 (m, 3H), 6,79-6,70 (m, 2H), 4,48-4,34 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 2H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,31-2,28 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,57-1,53 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,30-1,26 (m, 2H)
G-3-58		6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]fenil]hexanoato	437,35	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (s, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 12,2, 6,3 Hz, 4H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,70 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,30 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,81 (s, 2H), 1,58-1,54 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,32-1,22 (m, 2H)
G-3-59		6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]fenil]hexanoato de metilo	450,25	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,84 (s, 1H), 7,42 (t, J = 1,8 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,00 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,17 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,74-2,71 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,33-1,24 (m, 4H)

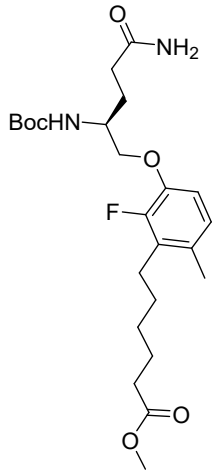
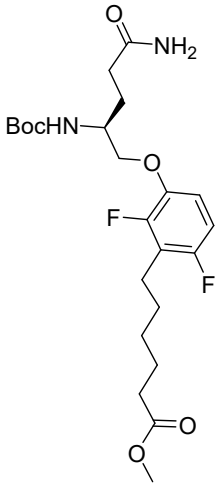
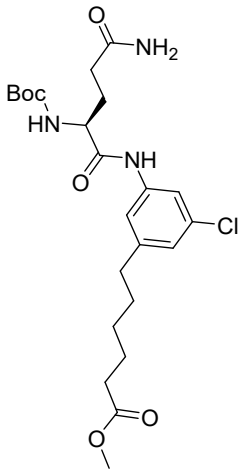
G-3-60		5-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]fenil]pentanoato de metilo	423,10	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (s, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,78-6,69 (m, 4H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,56-2,54 (m, 2H), 2,38-2,24 (m, 4H), 2,19-2,05 (m, 1H), 1,85 -1,80 (m, 1H), 1,59-1,49 (m, 4H), 1,39 (s, 9H)
G-3-61		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(1-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]ciclopropil)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	875,55	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,89 (s, 1H), 7,60-7,42 (m, 4H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,65-4,58 (m, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,46 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,85-3,72 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,62-3,44 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 2H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,25 (s, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,85-1,76 (m, 3H), 1,62 (s, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,38-1,26 (m, 2H), 1,20-1,09 (m, 4H), 1,03 (s, 9H), 0,70-0,59 (m, 2H)

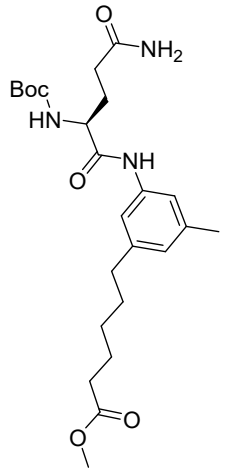
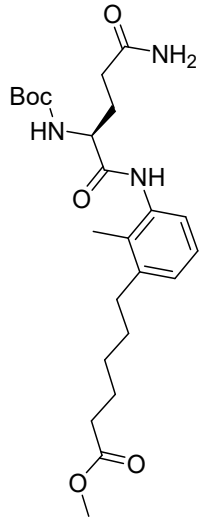
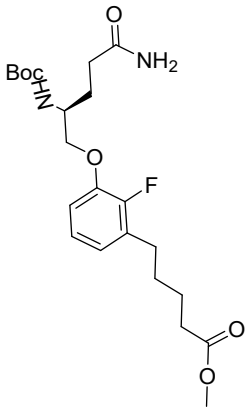
G-3-62		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-2-metilfenil]pentanoato de metilo	465,30	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,21 (s, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,43-4,35 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,48-3,37 (m, 1H), 2,56-2,54 (m, 3H), 2,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,63-1,42 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,05 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H)
G-3-63		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-3-fluorofenil]pentanoato de metilo	469,30	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,57-4,37 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,58 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,33 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,12-1,92 (m, 2H), 1,81-1,74 (m, 1H), 1,63-1,47 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,35 (s, 1H), 1,06 (d, *J* = 5,4 Hz, 3H)
G-3-64		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-3-metilfenil]pentanoato de metilo	465,40	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,03-6,95 (m, 2H), 4,61-4,45 (m, 2H), 3,66 (d, *J* = 3,1 Hz, 4H), 3,61-3,50 (m, 2H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,37-2,31 (m, 5H), 2,28-2,17 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,65-1,61 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,19 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H)

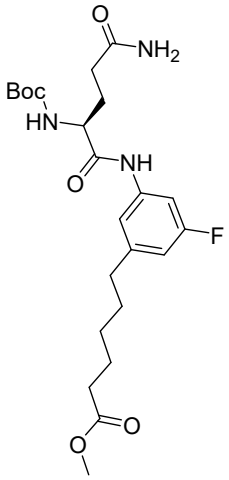
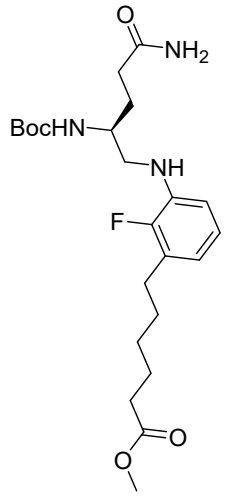
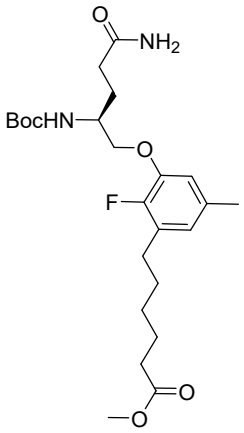
G-3-65		5-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluoro-5-metilfenil]pentanoato de metilo	455,25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24 (s, 1H), 6,85-6,74 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,64-6,55 (m, 1H), 3,88 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,61-2,51 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,16-2,06 (m, 2H), 1,60-1,44 (m, 8H), 1,37 (s, 9H)
G-3-66		5-[4-[(4*R*)-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-carbamoilhexil]fenil]pentanoato de metilo	435,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,21 (s, 1H), 7,10-7,06 (m, 4H), 6,68 (s, 1H), 6,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,41-3,34 (m, 1H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,50-2,47 (m, 1H), 2,32-2,32 (m, 2H), 2,02 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,64-1,48 (m, 11H), 1,38 (s, 9H)
G-3-67		6-[6-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]propil]piridin-3-il]hexanoato de metilo	412,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39-8,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,63-7,61 (dd, J = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,33-7,17 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,57-5,66 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,71-2,67 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,31-2,28 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,17-2,10 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,70-1,62 m, 2H), 1,60-1,52 (m, 2H), 1,38-1,21 (m, 2H), 1,08 (s, 9H)

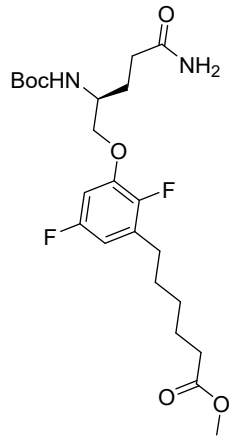
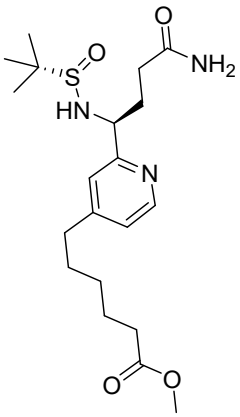
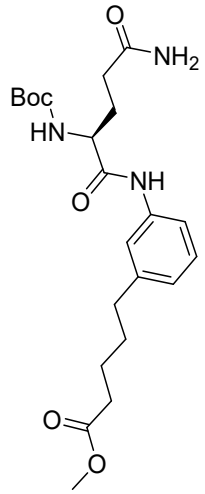
G-3-68		5-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-clorofenil]pentanoato de metilo	457,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (s, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,77-6,72 (m, 1H), 3,92 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,69 (s, 2H), 2,38-2,29 (m, 2H), 2,23-2,05 (m, 2H), 1,91-1,78 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,59-1,51 (m, 4H), 1,39 (s, 9H)
G-3-69		6-[3-[(2*S*)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-5-cloro-2-fluorofenil]hexanoato de metilo	489,20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,28 (s, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,02-3,86 (m, 2H), 3,75-3,73 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,58 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,16-2,14 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 9H), 1,39 (s, 9H)
G-3-70		3-(5-[1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilmetil]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il)piperidina-2,6-diona	414,20	(300 MHz, DMSO-d_6) *δ* 7,04-7,00 (m, 2H), 6,85-6,82 (m, 1H), 5,38-5,34 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 4H), 3,21-3,17 (m, 2H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,79-2,57 (m, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 6H), 1,42-1,39 (m, 2H), 1,21 (s, 3H)

G-3-71		5-(3-[2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]-2-clorofenil)pentanoato de metilo	470,15	(400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,32 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,33-7,22 (m, 1H), 7,13 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,72 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,39-2,31 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,58 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H)
G-3-72		6-[3-[(2*S*)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]-2-clorofenil]hexanoato de metilo	484,25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,11 (q, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,18 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,77-2,66 (m, 2H), 2,32 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,23-2,18 (m, 2H), 2,11-1,71 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 5H), 1,42 (s, 9H), 1,37-1,25 (m, 1H)
G-3-73		6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]-2-fluorofenil]hexanoato de metilo	$[(M-1)]^-$ = 466,20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,58 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,69-7,51 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 7,14-7,01 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,18 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,31 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,04-1,67 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,37-1,22 (m, 2H)

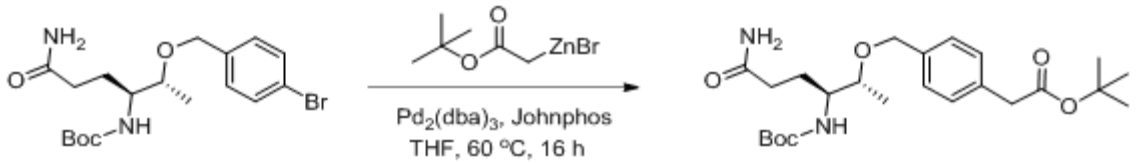
G-3-74		6-[3-[(2*S*)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluoro-6-metilfenil]hexanoato de metilo	469,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (s, 1H), 6,92-6,84 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,91-3,84 (m, 2H), 3,79-3,62 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,56 (s, 2H), 2,30 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,18-2,04 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,65-1,51 (m, 3H), 1,48-1,44 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,37-1,26 (m, 2H)
G-3-75		6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2,6-difluorofenil]hexanoato de metilo	473,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (s, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,93-3,89 (m, 2H), 3,78-3,65 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,31-2,27 (m, 2H), 2,21-2,05 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,63-1,46 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,33-1,20 (m, 2H)
G-3-76		6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]-5-clorofenil]hexanoato de metilo	484,15	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,08 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,54 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,29 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,22-2,06 (m, 2H), 1,91-1,68 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,35-1,26 (m, 6H)

G-3-77		6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]-5-metilfenil]hexanoato de metilo	464,20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,78 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,02 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,31 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,20-2,08 (m, 2H), 1,97-1,69 (m, 3H), 1,56 (pd, J = 7,4, 3,3 Hz, 5H), 1,40 (s, 9H), 1,37-1,23 (m, 2H)
G-3-78		6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]-2-metilfenil]hexanoato de metilo	464,25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09-6,99 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 4,13-4,04 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,60 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,20 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,06-1,74 (m, 2H), 1,64-1,47 (m, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,38-1,31 (m, 3H)
G-3-79		5-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]pentanoato de metilo	441,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (s, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,85-6,81 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,11 (q, J = 5,3 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,58 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,36-2,30 (m, 2H), 2,18-2,07 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,57-1,51 (m, 4H), 1,39 (s, 9H)

G-3-80		6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]-5-fluorofenil]hexanoato de metilo	468,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (s, 1H), 7,45-7,31 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,16 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,73 (dt, *J* = 9,8, 1,9 Hz, 1H), 4,04-4,02 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,56-2,54 (m, 2H), 2,30 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,24-2,06 (m, 2H), 1,97-1,73 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,32-1,26 (m, 2H)
G-3-81		6-[3-([2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutil]amino)-2-fluorofenil]hexanoato de metilo	454,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25 (s, 1H), 6,90-6,76 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,60 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,60-3,56 (m, 4H), 3,18 (s, 1H), 3,07-3,03 (m, 3H), 2,52 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 2,29 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,16-1,98 (m, 2H), 1,91-1,87 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 1H), 1,63-1,47 (m, 4H), 1,27 (s, 9H)
G-3-82		6-[3-[(2S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluoro-5-metilfenil]hexanoato de metilo	469,30	(400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 7,27 (s, 1H), 6,86-6,76 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,61 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,93-3,84 (m, 2H), 3,75-3,69 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 2H), 2,29 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,17-2,05 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,65-1,47 (m, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,34-1,22 (m, 4H)

G-3-83		6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2,5-difluorofenil]hexanoato de metilo	473,20	(400 MHz, CD3OD) δ 6,78-6,72 (m, 1H), 6,58-6,51 (m, 1H), 3,98 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,37-2,27 (m, 4H), 2,03-1,94 (m, 3H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,71-1,55 (m, 4H), 1,44 (s, 9H)
G-3-84		6-[2-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]propil]piridin-4-il]hexanoato de metilo	412,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,21-7,09 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,74 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,30-2,27 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,16-2,01 (m, 3H), 1,93-1,78 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,59-1,51 (p, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,34-1,23 (m, 2H), 1,09 (s, 9H)
G-3-85		5-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]fenil]pentanoato de metilo	436,25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,19 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,36-2,32 (m, 2H), 1,61-1,55 (m, 5H), 1,40 (s, 9H), 1,28-1,26 (m, 5H)

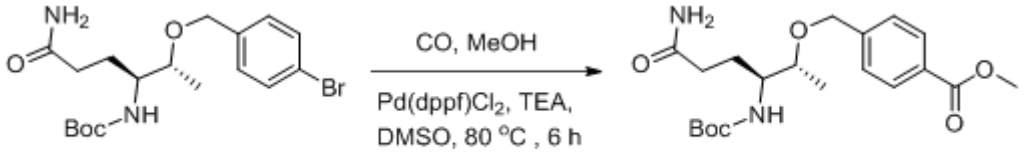
2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]acetato de *terc*-butilo (Intermedio G-3-23)



Intermedio G-3-23

[0001040] A una solución agitada de *N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-bromofenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (800 mg, 1,90 mmol) y 3-bromopropanoato de *terc*-butilo (806 mg, 3,90 mmol) en THF (40,0 ml) se agregaron $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (399 mg, 0,39 mmol) y X-Phos (368 mg, 0,77 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 65 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones (Columna: Spherical C18, 20~40 um, 330 g; Fase móvil A: agua (más 0,05 % AcOH), Fase móvil B: ACN; Índice de Fluidez: 45 ml/min; Gradiente (B %): 5 %~45 %, 4 min; 45 %~75 %, 30 min; Detector: UV 254 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se recolectaron a 70 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite marrón (270 mg, 31 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37-7,20 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 4,92 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,64 (ddd, J = 16,5, 9,7, 3,2 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,36-2,21 (m, 2H), 2,13-1,95 (m, 1H), 1,46-1,45 (m, 18H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 3H); MS (ESI, *m/z*): $[(M+1)]^+$ = 451,35.

2-[2-(2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]etoxi]etoxi)etoxi]acetato de *terc*-butilo (Intermedio G-3-24)

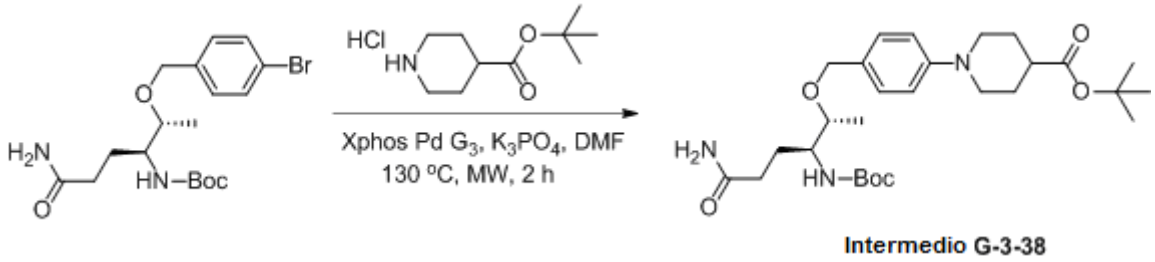


Intermedio G-3-24

[0001041] A una mezcla agitada *N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-bromofenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 0,96 mmol) en DMSO (4,00 ml) se agregaron MeOH (13,0 ml), $Pd(dppf)Cl_2$ (70,5 mg, 0,096 mmol) y TEA (13,0 ml) a 25 °C bajo atmósfera de CO (1,5 atm.). La mezcla resultante se purgó con CO durantre tres veces y se agitó durante 16 horas adicionales a 80 °C. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con

las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 um, 40 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L de AcOH); Eluyente B: ACN; Gradiente: 35 % - 55 % de B en 20 min; Índice de Fluidez: 30 ml/min; Detector: UV 220/200 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 55 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (215 mg, 57 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96-7,89 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,71-6,62 (m, 2H), 4,63-4,52 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,45 (dd, J = 14,4, 8,3 Hz, 2H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,93-1,70 (m, 1H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 3H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 395,30.

1-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]piperidina-4-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio G-3-38)



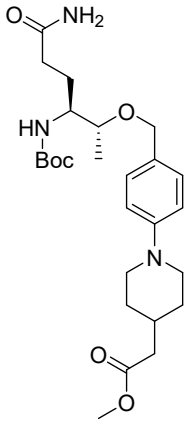
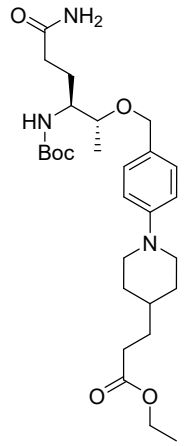
Intermedio G-3-38

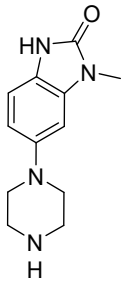
[0001042] A una solución agitada de *N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-bromofenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 1,21 mmol) y clorhidrato de piperidina-4-carboxilato de *terc*-butilo (320 mg, 1,45 mmol) en DMF (10,0 ml) se agregó XPhos Pd G_3 (153 mg, 0,18 mmol) y K_3PO_4 (1022 mg, 4,82 mmol) a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción final se irradió con radiación de microondas durante 2 a 130 °C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: Columna Spherical C18, 20-40 um, 120 g; Fase móvil A: agua (más 0,05 % NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Índice de Fluidez: 60 ml/min; Gradiente: 30 % de B a 50 % de B en 25 min; Detector: UV 254/220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se recolectaron a 40 % de B para producir el compuesto del título como un sólido blanco (160 mg, 26 %): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,27-7,23 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 2H), 4,53-4,40 (m, 2H), 3,63 (dt, J = 12,5, 3,8 Hz, 2H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,50 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 2,82-2,74 (m, 2H), 2,40-2,38 (m, 1H), 2,27-2,25 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 3H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,62-1,60 (m, 1H), 1,48-1,46 (m, 18H), 1,16 (d, J = 6,2 Hz, 3H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + Na)]^+$ = 542,30.

[0001043] Los intermedios en la **Tabla 29** se prepararon de acuerdo con el procedimiento

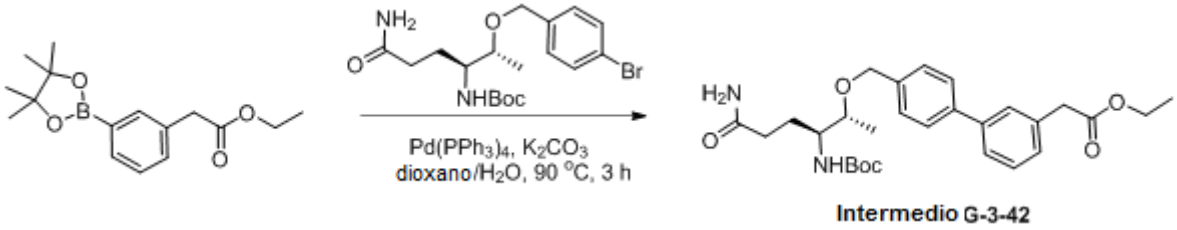
anterior para preparar el Intermedio G-3-38.

Tabla 29. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	Estructura	Nombre Químico	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-RMN
G-3-39		2-[1-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]piperidin-4-il]acetato de metilo	492,45	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,27-7,22 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 2H), 4,52-4,40 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 1H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,33 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,29-2,20 (m, 2H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,63-1,58 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,44-1,36 (m, 3H), 1,19-1,12 (m, J = 6,2 Hz, 3H)
G-3-40		3-[1-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]piperidin-4-il]propanoato de etilo	520,05	Utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional

G-3-41		1-metil-6-(piperazin-1-il)-3*H*-1,3-benzodiazol-2-ona	233,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,54 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,04-2,97 (m, 4H), 2,94-2,86 (m, 4H), 1,42-1,37 (m, 1H)

2-[4'-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-[1,1'-bifenil]-3-il]acetato de etilo (Intermedio G-3-42)



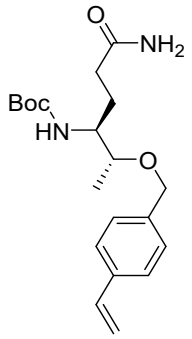
Intermedio G-3-42

[0001044] A una solución agitada de 2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetato de etilo (0,70 g, 2,41 mmol) y *N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-bromofenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (1,00 g, 2,41 mmol) en dioxano (10,0 ml) y H_2O (1,00 ml) se agregaron K_2CO_3 (0,67 g, 4,85 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,22 g, 0,19 mmol, 0,08 equiv) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó durante 3 adicionales a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: Columna Spherical C18, 20-40 um, 120 g; Fase móvil A: agua (más 0,1 % HOAc), Fase móvil B: ACN; Índice de Fluidez: 60 ml/min; Gradiente: 50 % de B a 70 % de B en 25 min; Detector: UV 254/220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se recolectaron a 60 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (390 mg, 32 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (dd, J = 7,0, 1,4 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 8,3 Hz, 3H), 7,29-7,20 (m, 2H), 6,72-6,61 (m, 2H), 4,58-4,49 (m, 2H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,47 (m, J = 11,7, 6,1 Hz, 2H), 2,12-2,03 (m, 2H), 1,85-1,81 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 5,9 Hz, 3H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M+1)]^+$ = 499,30.

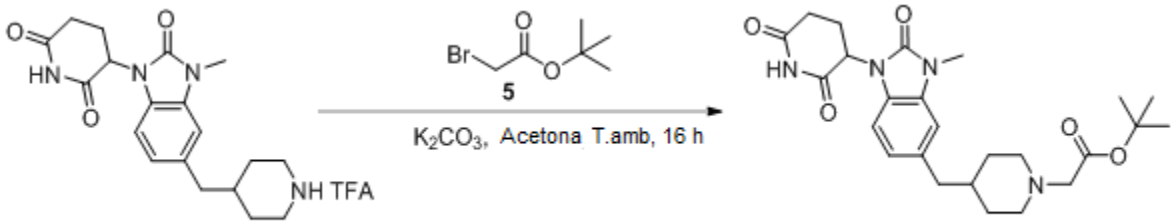
[0001045] Los intermedios en la **Tabla 30** se prepararon de acuerdo con el procedimiento

anterior para preparar el Intermedio G-3-42.

Tabla 30. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	Estructura	Nombre Químico	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-RMN
G-3-43		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-etenilfenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	263,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,27-7,19 (m, 1H), 6,76-6,61 (m, 3H), 5,82 (dd, J = 17,7, 1,1 Hz, 1H), 5,24 (dd, J = 11,0, 1,0 Hz, 1H), 4,54-4,39 (m, 2H), 3,48-3,37 (m, 2H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,83-1,77 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H)

2-(4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]piperidin-1-il)acetato de *terc*-butilo (Intermedio G-3-44)



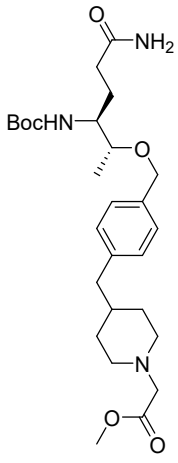
Intermedio G-3-44

[0001046] A una mezcla agitada trifluoroacetato de 3-[3-metil-2-oxo-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona (1,30 g, 0,003 mmol) y 2-bromoacetato de *terc*-butilo (0,67 g, 3,44 mmol) en acetona (30,0 ml) se agregó K_2CO_3 (0,99 g, 7,16 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se filtró la mezcla resultante. La torta filtrada se lavó con

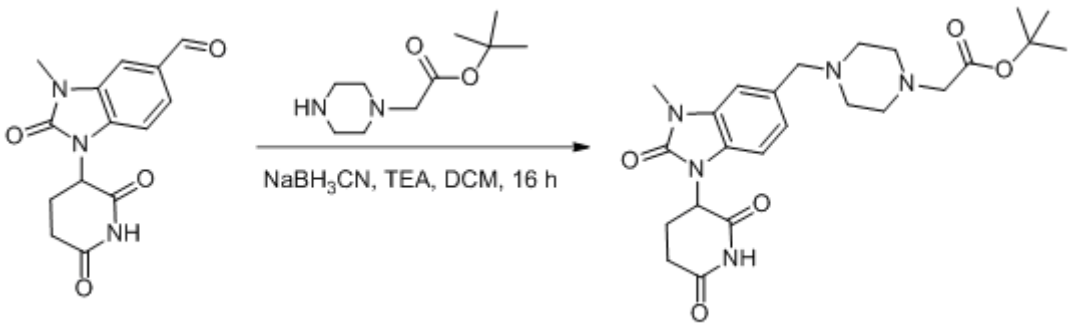
DCM (3 x 5,00 ml). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L de FA); Eluyente B: ACN; Gradiente: 25 % - 50 % de B en 25 min; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Detector: UV 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 45 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1,0 g, 70 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 6,87-6,79 (m, 2H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,23 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,29 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,99-2,59 (m, 8H), 2,26-2,18 (m, 2H), 1,78-1,54 (m, 5H), 1,47 (s, 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 471,15.

[0001047] Los intermedios en la **Tabla 31** se prepararon de acuerdo con el procedimiento anterior para preparar el Intermedio G-3-44.

Tabla 31. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: [(M + 1)]$^+$**	**^{1}H-RMN**
G-3-45		2-(4-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]metil]piperidin-1-il)acetato de metilo	506,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,28-7,19 (m, 3H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,52-4,38 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,78 (dt, J = 11,3, 3,4 Hz, 2H), 2,48 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,19-1,94 (m, 4H), 1,81-1,78 (m, 1H), 1,52-1,48 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,22-1,14 (m, 2H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H)

2-(4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]piperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo (Intermedio G-3-46)



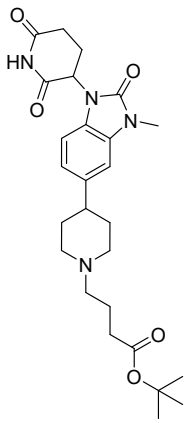
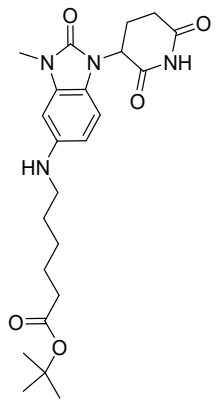
Intermedio G-3-46

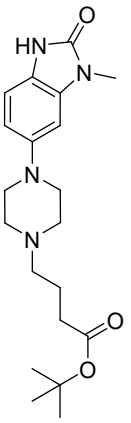
[0001048] A una mezcla agitada 1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-carbaldehído (500 mg, 1,74 mmol) y 2-(piperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo (697,18 mg, 3,481 mmol) en DCM (10,00 ml) se agregó TEA (352,24 mg, 3,481 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se agregaron $NaBH_3CN$ (218,75 mg, 3,481 mmol) y AcOH (0,50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto residual se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: Spherical C18, 20~40 um, 330 g; Fase móvil A: agua (más TFA al 0,05 %), Fase móvil B: ACN; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Gradiente B %: 30 %~65 %, 30 min; Detector: UV 254/220 nm; Tr: 35 min para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (200 mg, 24 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 6,87-6,79 (m, 2H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,23 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,30-3,26 (m, 2H), 2,99-2,59 (m, 11H), 2,26-2,18 (m, 1H), 1,47 (s, 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 472,15

[0001049] Los intermedios en la **Tabla 32** se prepararon de acuerdo con el procedimiento anterior para preparar el Intermedio G-3-46.

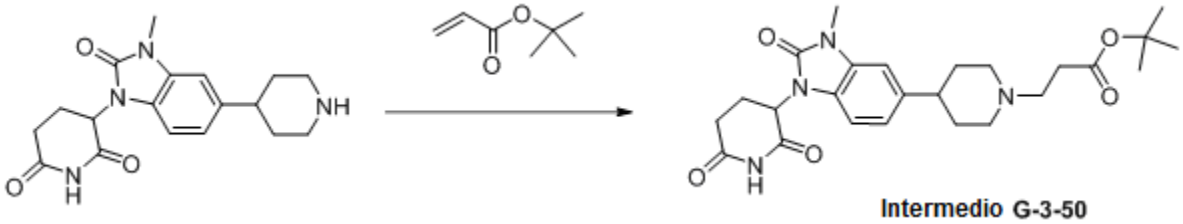
Tabla 32. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**

G-3-47		4-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperidin-1-il]butanoato de *terc*-butilo	485,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,14-6,99 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,36 (dd, J = 12,7, 5,5 Hz, 1H), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,14-2,78 (m, 4H), 2,76-2,56 (m,3H), 2,33 (dd, J = 7,5, 3,0 Hz, 2H), 2,22 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,07-1,84 (m, 6H), 1,43 (s, 9H)
G-3-48		6-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]amino]hexanoato de *terc*-butilo	445,25	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (s, 1H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,39-6,30 (m, 2H), 5,18 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,14 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,72-2,68 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,7-1,62 (m, 1H), 1,69-1,65 (m, 3H), 1,47 (s, 9H)

G-3-49		4-[4-(3-metil-2-oxo-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il)piperazin-1-il]butanoato de *terc*-butilo	375,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,52 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,16-3,08 (m, 4H), 2,75-2,68 (m, 4H), 2,26 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,41 (s, 9H)

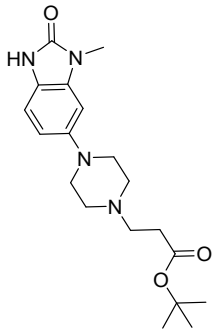
3-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil**-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperidin-1-il]propanoato de *terc*-butilo (Intermedio G-3-50)**



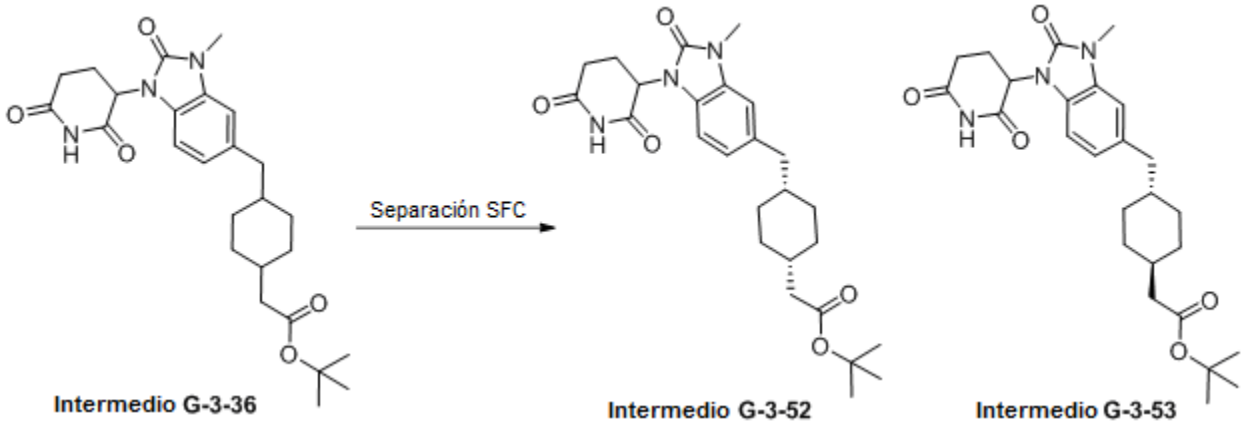
[0001050] A una solución agitada de 3-[3-metil-2-oxo-5-(piperidin-4-il)-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona; ácido trifluoroacético (600 mg, 1,32 mmol) y prop-2-enoato de *terc*-butilo (350,83 mg, 2,737 mmol) en EtOH (15,00 ml) se agregó TEA (415,46 mg, 4,106 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 a 80 ^{o}C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (600 mg, 79 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,13-6,99 (m, 2H), 6,98-6,84 (m, 1H), 5,35 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 3,45 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,98-2,86 (m, 3H), 2,80-2,53 (m, 5H), 2,07-1,69 (m, 8H), 1,43 (s, 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^{+}$ = 471,15.

[0001051] Los intermedios en la **Tabla 33** se prepararon de acuerdo con el procedimiento anterior para preparar el Intermedio G-3-50.

Tabla 33. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	Estructura	Nombre Químico	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-RMN
G-3-51		3-[4-(3-metil-2-oxo-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il)piperazin-1-il]propanoato de *terc*-butilo	361,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,50 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,08-3,02 (m, 4H), 2,59 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,52-2,46 (m, 2H), 2,39 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H)

2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetato de *terc*-butilo (Intermedio G-3-52) y 2-[(1*r*,4*r*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetato de *terc*-butilo (Intermedio G-3-53)



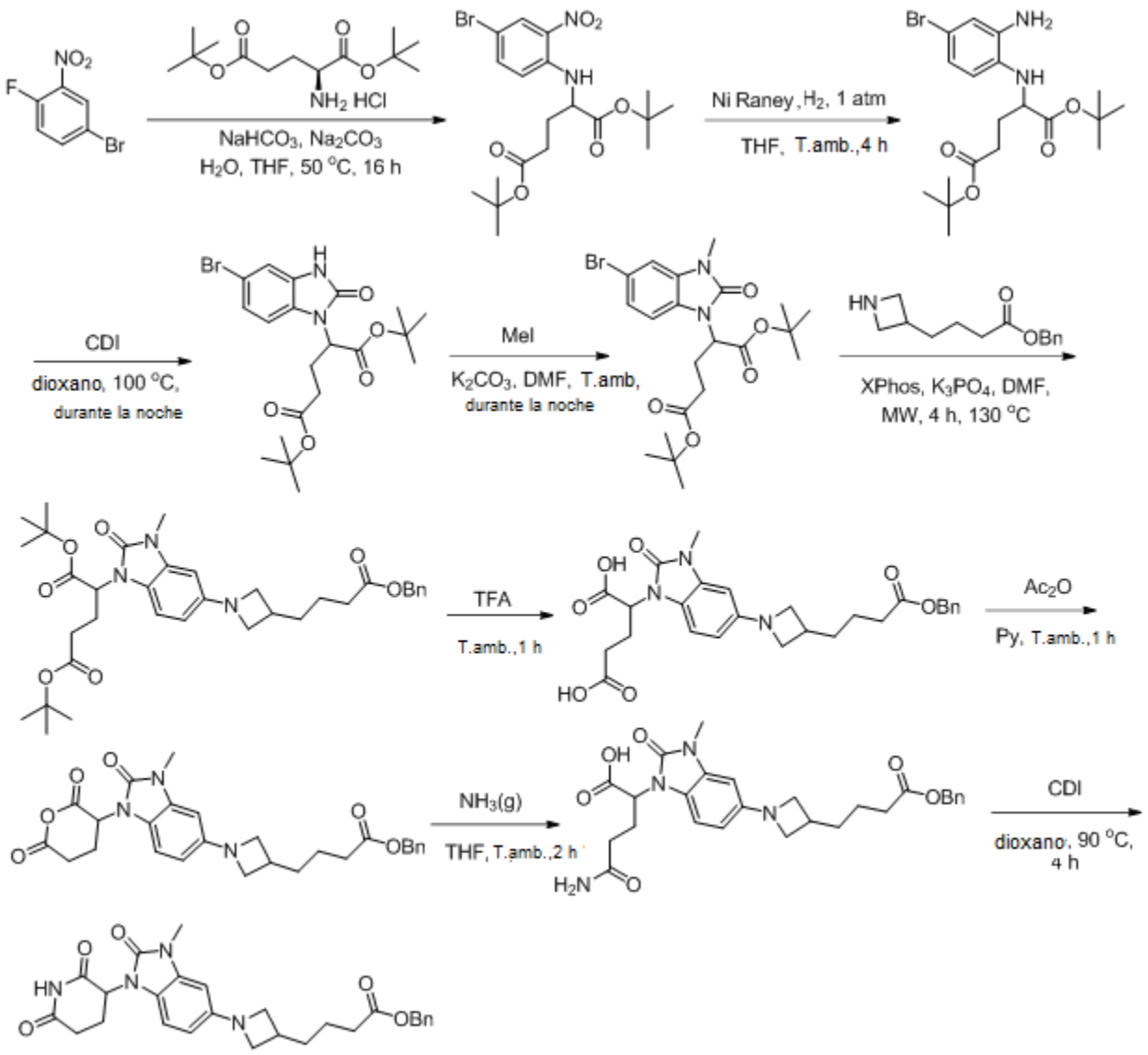
[0001052] Una mezcla de 2-(4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil)acetato de *terc*-butilo (13,00 g) se separó mediante SFC con las siguientes condiciones: Columna: CHIRAL ART Amilosa-SC, 5 x 25 cm (5 um); Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: IPA:MeCN = 1:1; Índice de Fluidez: 200 ml/min; Gradiente: 50 % de B; Detector: UV 220/254 nm; RT1: 5,28 min; RT2: 10,29 min; Las primeras fracciones pico (RT1: 5,28 min) se

recolectaron y concentraron en vacío para dar el compuesto 1 (configuración *S*, asumida) 5,3 g. Las segundas fracciones pico (RT2: 10,29 min) se recolectaron y concentraron en vacío para dar el compuesto 2 (configuración *R*, asumida) 5,6 g. El compuesto 1 se separó adicionalmente mediante SFC con las siguientes condiciones: Columna: Fenomenex Lux 5u Cellulose-3, 5 x 25 cm, 5 um; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: MeOH; Índice de Fluidez:150 ml/min; Gradiente: 40 % de B; Detector: UV 220/254 nm; RT11: 4,84 min; RT12: 6,2 min; El compuesto 2 se separó adicionalmente mediante SFC con las siguientes condiciones: Columna: Fenomenex Lux 5u Cellulose-3, 5 x 25 cm, 5 um; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: MeOH; Índice de Fluidez:200 ml/min; Gradiente: 50 % de B; Detector: UV 220/254 nm; RT21: 2,98 min; RT22: 4,58 min.

[0001053] Las dos primeras fracciones pico (RT11: 4,84 min y RT21: 2,98 min) se mezclaron y se concentraron en vacío para dar el *cis*-intermedio G-3-52 del título como un sólido blancuzco (6 g, 44 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (s, 1H), 6,87 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,24 (dd, J = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,88-2,68 (m, 2H), 2,63 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,28-2,23 (m, 3H), 2,03-2,01 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 1H), 1,50-1,45 (m, 15H), 1,40-1,26 (m, 2H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1 - 56)]^+$ = 414,15.

[0001054] Las dos segundas fracciones pico (RT12: 6,2 min y RT22: 4,58 min) se mezclaron y se concentraron en vacío para dar el trans-intermedio G-3-53 del título como un sólido blancuzco. (2 g, 14 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ N-H (no mostrado), 6,86 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,27 (dd, J = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,98-2,87 (m, 2H), 2,82-2,62 (m, 1H), 2,54 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,26-2,23 (m, 1H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 4H), 1,56-1,38 (m, 11H), 1,02-0,95 (m, 4H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1 - 56)]^+$ = 414,15.

4-[1-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]azetidin-3-il]butanoato de bencilo (Intermedio G-3-54)



Intermedio G-3-54

[0001055] Etapa 1. 2-[(4-bromo-2-nitrofenil)amino]pentanodioato de 1,5-di-*terc*-butilo. Una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (498,9 g, 2,26 mol), clorhidrato de (2*S*)-2-aminopentanodioato de 1,5-di-*terc*-butilo (806,74 g, 2,73 mol) y Na_2CO_3 (963,54 g, 9,09 mol) en THF (3,00 L)/H_2O (3,00 L) se agitó durante 24 a 60 ºC bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (2 L). La mezcla se extrajo con éter de petróleo (2 x 3 L). La fase orgánica combinada se acidificó a pH 5 con HCl acuoso (0,5 M, 2 L). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2 x 3 L), solución salina (2 L), se secó con Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (1000 g, 96 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (d, J =

7,6 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,55-4,46 (m, 1H), 2,40-2,28 (m, 2H), 2,17-1,99 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,35 (s, 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 459,05, 461,05.

[0001056] Etapa 2. 2-[(2-amino-4-bromofenil)amino]pentanodioato de 1,5-di-*terc*-butilo. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de la etapa 5 para preparar el Intermedio A. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,65-6,52 (m, 1H), 6,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,76 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 2,40 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,40 (d, *J* = 6,2 Hz, 18H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 429,20, 431,20.

[0001057] Etapa 3. 2-(5-bromo-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazol-1-il)pentanodioato de 1,5-di-*terc*-butilo. Una solución de 2-[(2-amino-4-bromofenil)amino]pentanodioato de 1,5-di-*terc*-butilo (950,00 g, 2,21 mol) y CDI (717,55 g, 4,43 mol) en dioxano (12,00 L) se agitó durante la noche a 90 ^{o}C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante trituración con agua (10 L)/éter de petróleo (10 L). Se filtró la mezcla resultante. la torta de filtro se lavó con agua (2 x 5 L) y se secó bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido rosa claro (760 g, 75 %): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,27-7,18 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,04 (dd, *J* = 10,7, 5,1 Hz, 1H), 2,56-2,32 (m, 2H), 2,24 (dd, *J* = 7,6, 6,4 Hz, 2H), 1,40 (d, *J* = 11,9 Hz, 18H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 455,05, 457,05.

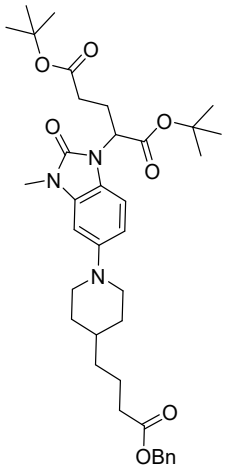
[0001058] Etapa 4. (2-(5-bromo-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il)pentanodioato de 1,5-di-*terc*-butilo. A una solución agitada de 2-(5-bromo-2-oxo-3*H*-1,3-benzodiazol-1-il)pentanodioato de 1,5-di-*terc*-butilo (760,00 g, 1,67 mol) y K_2CO_3 (922,69 g, 6,68 mol) en DMF (3,50 L) se agregó CH_3I (592,26 g, 4,17 mol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se diluyó con agua (30 L) y se trituró durante 2 h. Después de filtración, la torta de filtro se trituró de nuevo con éter de petróleo (10 L) durante 2 h. Se filtró la mezcla resultante. la torta de filtro se lavó con éter de petróleo (1 L) y se secó bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (675 g, 86 %): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 10,7, 5,1 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,56-2,34 (m, 2H), 2,23 (dd, *J* = 7,6, 6,4 Hz, 2H), 1,40

(d, *J* = 14,9 Hz, 18H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 469,30, 471,30.

[0001059] Etapa 5. 2-(5-[3-[4-(benciloxi)-4-oxobutil]azetidin-1-il]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il)pentanodioato de 1,5-dibutilo. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para preparar el Intermedio G-3-39. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,42-7,23 (m, 5H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,26 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,08 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,91 (dd, *J* = 10,3, 5,1 Hz, 1H), 3,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,36-3,34 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,72-2,59 (m, 1H), 2,46-2,36 (m, 2H), 2,36-2,19 (m, 2H), 2,19-2,03 (m, 2H), 1,56 (q, *J* = 7,2, 5,3 Hz, 3H), 1,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 18H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 622,50.

[0001060] Los intermedios en la **Tabla 34** se prepararon de acuerdo con la etapa 5 del procedimiento para preparar el Intermedio G-3-54.

Tabla 34. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

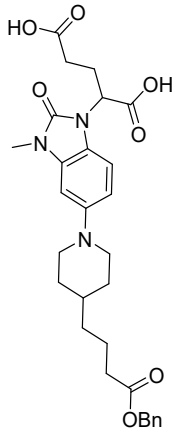
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
G-5-1		2-(5-[4-[4-(benciloxi)-4-oxobutil]piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il)pentanodioato de 1,5-dibutilo	650,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,41-7,29 (m, 5H), 6,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 4,92 (dd, *J* = 10,3, 5,1 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,58 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,37 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,20-2,06 (m, 2H), 1,73 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 1,64-1,57 (m, 3H), 1,34 (d, *J* = 10,5 Hz,

				18H), 1,28-1,21 (m, 4H)

[0001061] Etapa 6. Ácido 2-(5-[3-[4-(Benciloxi)-4-oxobutil]azetidin-1-il]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il)pentanodioico. Una mezcla de 2-(5-[3-[4-(benciloxi)-4-oxobutil]azetidin-1-il]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il)pentanodioato de 1,5-dibutilo (1,80 g, 2,895 mmol) en TFA (25,00 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto crudo del título (2,6 g), que se utilizó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 510,20$.

[0001062] Los intermedios en la **Tabla 35** se prepararon de acuerdo con la etapa 6 del procedimiento para preparar el Intermedio G-3-54.

Tabla 35. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

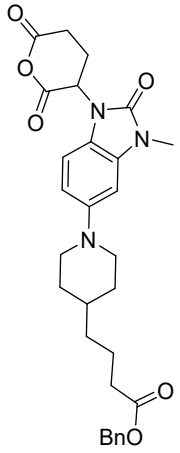
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
G-6-1		Ácido 2-(5-[4-[4-(benciloxi)-4-oxobutil]piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il)pentanodioico	538,20	Utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional

[0001063] Etapa 7. 4-[1-[1-(2,6-dioxooxan-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]azetidin-3-il]butanoato de bencilo. Una mezcla de ácido 2-(5-[3-[4-(benciloxi)-4-oxobutil]azetidin-1-il]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il)pentanodioico (2,60 g, 5,102 mmol) y Ac_2O (7,00 ml) en piridina (20,00 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto crudo del título (4,7 g), que se utilizó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LC/MS (ESI, *m/z*):

$[(M + 1)]^+ = 492,35$.

[0001064] Los intermedios en la **Tabla 36** se prepararon de acuerdo con la etapa 7 del procedimiento para preparar el Intermedio G-3-54.

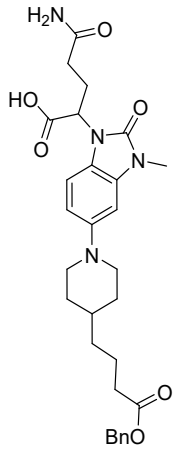
Tabla 36. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	Estructura	Nombre Químico	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-RMN
G-7-1		4-[1-[1-(2,6-dioxooxan-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperidin-4-il]butanoato de bencilo	520,20	Utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional

[0001065] Etapa 8. Ácido 2-(5-[3-[4-(Benciloxi)-4-oxobutil]azetidin-1-il]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il)-4-carbamoilbutanoico. Se burbujeó NH_3 (g) en una mezcla agitada de 4-[1-[1-(2,6-dioxooxan-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]azetidin-3-il]butanoato de bencilo (4,50 g, 9,155 mmol) en THF (30,00 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L TFA); Eluyente B: ACN; Gradiente: 15 % - 45 % de B en 25 min; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Detector: UV 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 35 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (1,5 g, 32 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,38-7,32 (m, 6H), 7,23-7,20 (m, 1H), 6,95 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,34-6,32 (m, 1H), 5,10 (s, 3H), 4,95 (dd, J = 10,8, 4,8 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,64-3,54 (m, 3H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 6H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 509,40$.

[0001066] Los intermedios en la **Tabla 37** se prepararon de acuerdo con la etapa 8 del procedimiento para preparar el Intermedio G-3-54.

Tabla 37. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

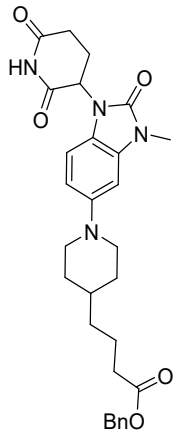
Intermedio	Estructura	Nombre Químico	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-RMN
G-8-1		Ácido 2-(5-[4-[4-(benciloxi)-4-oxobutil]piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il)-4-carbamoilbutanoico	537,45	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70-7,43 (m, 1H), 7,46-7,30 (m, 5H), 7,21 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,05 (dd, J = 10,8, 4,9 Hz, 1H), 3,61-3,58 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 2,41 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,36-2,22 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 3H), 1,70-1,41 (m, 6H), 1,35-1,29 (m, 2H)

[0001067] Etapa 9. 4-[1-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]azetidin-3-il]butanoato de bencilo. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 para preparar el Intermedio G-3-54. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 7,47-7,25 (m, 5H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,31 (dd, J = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,04 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,55 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,80-2,57 (m, 3H), 2,40 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,06-1,91 (m, 1H), 1,70-1,43 (m, 4H); LC/MS (ESI, *m/z*): [(M + 1)]$^+$ = 491,15.

[0001068] Los intermedios en la **Tabla 38** se prepararon de acuerdo con la etapa 9 del procedimiento para preparar el Intermedio G-3-54.

Tabla 38. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo

anterior.

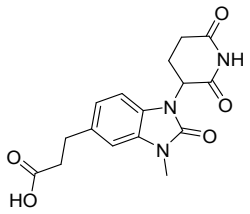
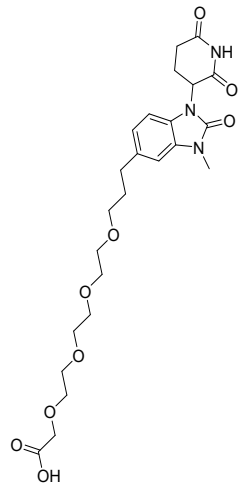
Intermedio	Estructura	Nombre Químico	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-RMN
G-3-55		4-[1-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperidin-4-il]butanoato de bencilo	519,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43-7,30 (m, 5H), 7,24 (s, 2H), 5,41 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,66-3,52 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,81-2,57 (m, 2H), 2,41 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,75-1,40 (m, 6H), 1,34-1,29 (m, 2H)

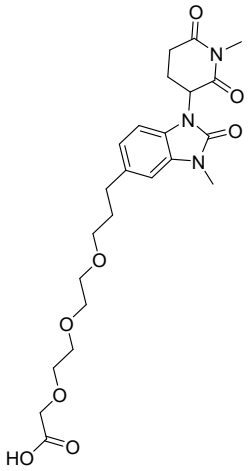
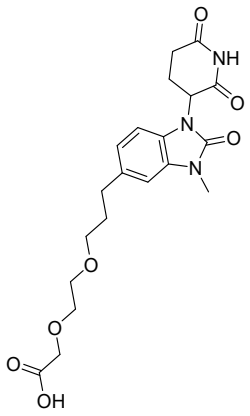
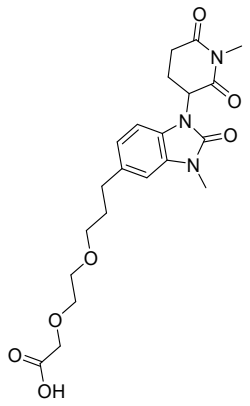
[0001069] Etapa 4. Ácido 2-[2-(2-[3-[1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)etoxi]acético. Una solución de 2-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)etoxi]acetato de *terc*-butilo (700 mg, 1,35 mmol) en DCM (10,0 ml) y TFA (10,0 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash^{TM} C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L de FA); Eluyente B: ACN; Gradiente: 20 % - 40 % de B en 20 min; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Detector: UV 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 31 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (520 mg, 83 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,58 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 7,09-6,97 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,62-3,48 (m, 8H), 3,40 (t, J = 6,5 Hz, 2H),

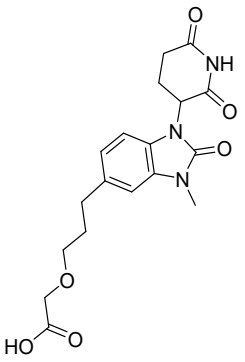
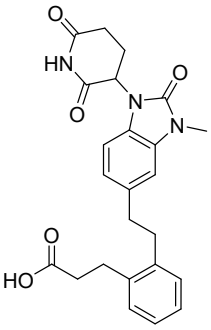
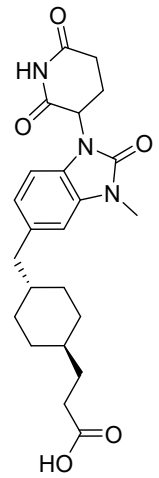
3,33 (s, 3H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,77-2,58 (m, 4H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 2H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 464,30$.

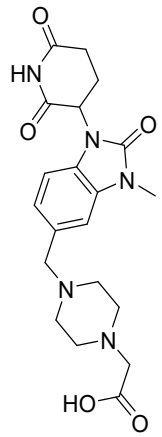
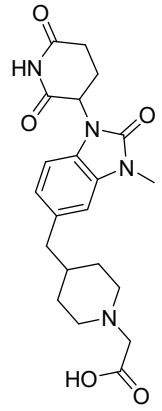
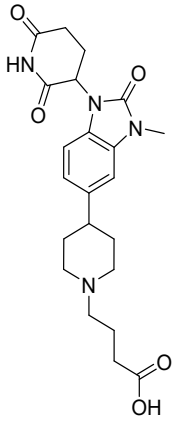
[0001070] Los siguientes intermedios en la **Tabla 39** se prepararon de acuerdo con la Etapa 4 del procedimiento para preparar el Intermedio G.

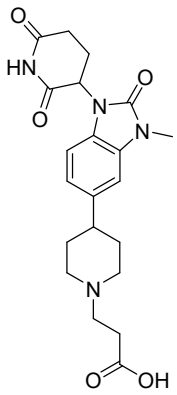
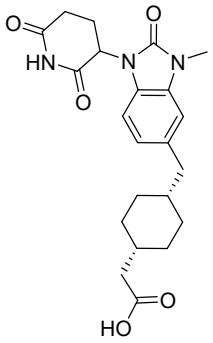
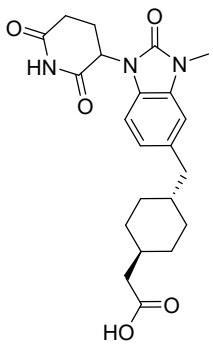
Tabla 39. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con el procedimiento anterior.

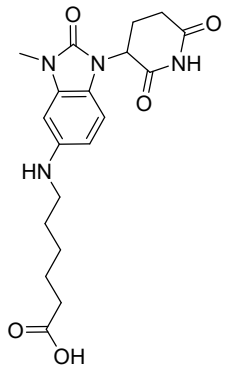
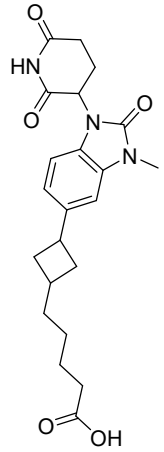
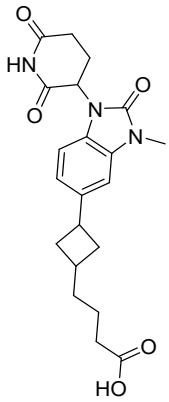
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
G-4-1		Ácido 3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propanoico	332,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 7,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,97-2,78 (m, 3H), 2,78-2,53 (m, 4H), 2,00 (s, 1H).
G-4-2		Ácido 15-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]-3,6,9,12-tetraoxapentadecanoico	508,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,58 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 7,08-6,97 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,58 (dd, J = 6,4, 3,5 Hz, 2H), 3,54 (s, 5H), 3,51-3,44 (m, 3H), 3,43-3,35 (m, 4H), 2,90 (ddd, J = 17,3, 13,0, 5,2 Hz, 1H), 2,77-2,59 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,00 (dd, J = 11,1, 5,4 Hz, 1H), 1,88-1,76 (m, 2H).

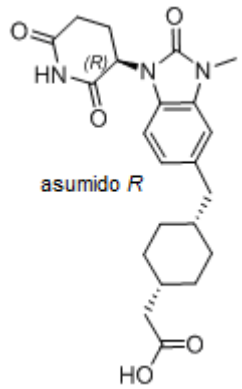
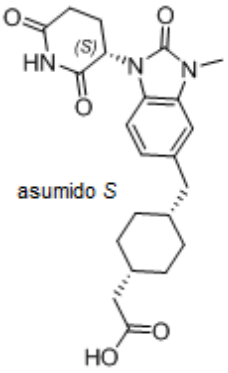
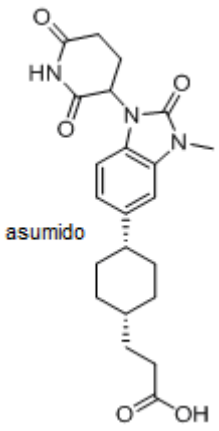
G-4-3		Ácido [2-(2-[3-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)etoxi]acético	578,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,57 (s, 1H), 7,08-6,96 (m, 2H), 6,86 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,40 (dt, J = 12,8, 6,2 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,62-3,49 (m, 5H), 3,49 (t, J = 3,7 Hz, 2H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,03 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,82-2,60 (m, 4H), 2,49 (s, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,81 (q, J = 7,3 Hz, 3H).
G-4-4		Ácido 2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)acético	420,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,59 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 7,04 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,61 (dd, J = 5,9, 3,5 Hz, 2H), 3,51 (dd, J = 5,9, 3,6 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,88 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,77-2,58 (m, 4H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,81 (q, J = 7,4, 7,0 Hz, 2H).
G-4-5		Ácido (2-[3-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)acético	432,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,08-6,98 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,41 (dd, J = 13,2, 5,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,61 (dd, J = 5,9, 3,7 Hz, 2H), 3,52 (dd, J = 5,9, 3,6 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,02-2,91 (m, 1H), 2,82-2,62 (m, 4H), 2,02 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,82 (p, J = 6,7 Hz, 3H).

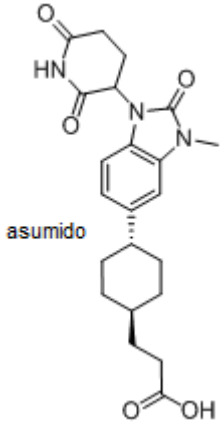
G-4-6		Ácido 2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]acético	376,1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,59 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 7,07 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,47 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,90 (ddd, J = 17,1, 13,1, 5,3 Hz, 1H), 2,77-2,58 (m, 4H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,83 (dq, J = 8,7, 6,6 Hz, 2H)
G-4-34		Ácido 3-(2-[2-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]etil]fenil)propanoico	436,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,18-7,09 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,94-2,83 (m, 9H), 2,78-2,58 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 1H)
G-4-35		Ácido [(1*r*,4*r*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acético	428,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,91 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,81 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 5,36 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,77-2,58 (m, 3H), 2,48 (s, 2H), 2,21-2,17 (m, 2H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,70-1,64 (m, 5H), 1,42-1,36 (m, 2H), 1,22-1,10 (m, 2H), 0,98-0,78 (m, 5H)

G-4-36		Ácido (4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]piperazin-1-il)acético	416,12	Utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional
G-4-37		Ácido (4-[[1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]piperidin-1-il)acético	415,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 9,75-9,58 (s, 1H), 7,12-6,99 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 4,13-4,05 (m, 2H), 3,49 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,02-2,84 (m, 2H), 2,77-2,55 (m, 4H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,78 (d, J = 13,1 Hz, 3H), 1,58-1,44 (m, 3H)
G-4-38		Ácido 4-[4-[1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperidin-1-il]butanoico	429,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,12-7,00 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,84-2,66 (m, 4H), 2,66-2,56 (m, 3H), 2,33 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,06-1,70 (m, 8H)

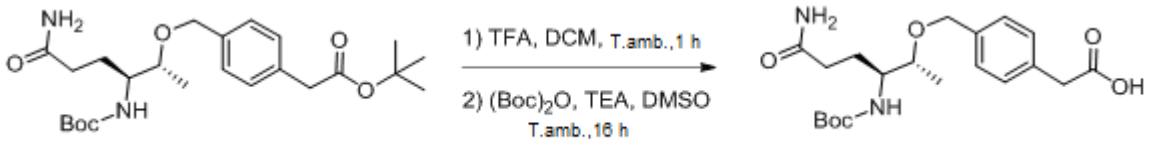
G-4-39		Ácido 3-[4-[1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperidin-1-il]propanoico	415,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,16 (d, J =11,7 Hz, 2H), 3,00-2,56 (m, 5H), 2,47 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,40-2,29 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,89-1,67 (m, 5H)
G-4-40		Ácido [(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil] acético	414,15	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,50 (br, 1H), 11,06 (s, 1H), 6,70-6,96 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 5,32 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,00-2,79 (m, 1H), 2,78-2,53 (m, 4H), 2,21 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,70-1,67 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 6 H) 1,35-1,28 (m, 2H).
G-4-41		Ácido [(1*r*,4*r*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil] acético	414,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,96 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 7,02-6,96 (m, 2H), 6,83-6,81 (m, 1H), 5,36-5,32 (m, 1H), 3,32 (s, 4H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,77-2,58 (m, 2H), 2,48 (s, 2H), 2,09-2,05 (m, 3H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,67 (t, J = 13,2 Hz, 4H), 1,01-0,85 (m, 4H)

G-4-42		Ácido 6-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]amino]hexanoico	389,20	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28-7,19 (m, 1H), 5,41 (dd, J = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 3,47-3,45(m, 4H), 3,50-3,41 (m, 1H), 3,02-2,75 (m, 3H), 2,35-2,32 (m, 2H), 2,23-2,19 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,77 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 1,67 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 1,51-1,47 (m, 2H).
G-4-85		Ácido 5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclobutil]pentanoico	414,20	(300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,74 (s, 1H), 7,06-6,94 (m, 2H), 6,89-6,73 (m, 1H), 5,51-5,36 (m, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,48-3,31 (m, 1H), 3,07-2,84 (m, 2H), 2,81-2,68 (m, 1H), 2,61-2,36 (m, 2H), 2,34-2,25 (m, 3H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,83-1,52 (m, 4H), 1,52-1,15 (m, 4H)
G-4-86		Ácido 4-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclobutil]butanoico	400,10	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,14-6,93 (m, 3H), 5,32 (ddd, J = 12,3, 5,5, 2,3 Hz, 1H), 3,67 (p, J = 7,6, 6,8 Hz, 1H), 3,51-3,39 (m, 3H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,82-2,78 (m, 2H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,34-2,30 (m, 4H), 2,19-2,15 (m, 2H), 1,80-1,43 (m, 5H), 1,43-1,12 (m, 1H).

G-4-109		Ácido [(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil] acético	414,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,81 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 7,01-6,99 (m, 2H), 6,83 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,77-2,62 (m, 2H), 2,59 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,22 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,78-1,64 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 6H), 1,33-1,26 (m, 2H)
G-4-110		Ácido [(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil] acético	414,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,81 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 7,01-6,99 (m, 2H), 6,83 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,77-2,62 (m, 2H), 2,59 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,22 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,78-1,64 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 6H), 1,33-1,26 (m, 2H)
G-4-111		Ácido 3-[(1*s*,4*s*)-4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclohexil]propanoico	414,15	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,99-2,83 (m, 1H), 2,81-2,57 (m, 2H), 2,27 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,01 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 1,83-1,80 (m, 4H), 1,48-1,44 (m, 4H), 1,32-1,29 (m, 1H), 1,16-0,97 (m, 2H)

G-4-112		Ácido 3-[(1*r*,4*r*)-4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclohexil]propanoico	414,15	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 3,33-3,31 (m, 4H), 2,99-2,81 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,25-2,21 (m, 2H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,65-1,61 (m, 11H)

Ácido [4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]acético. (Intermedio G-4-7)

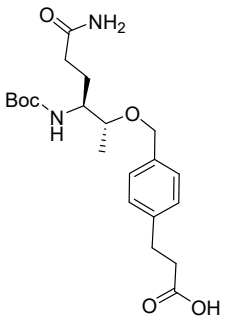
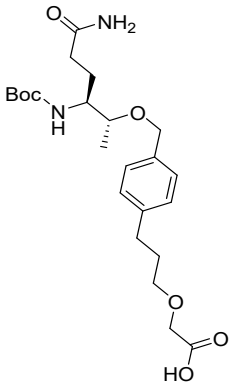


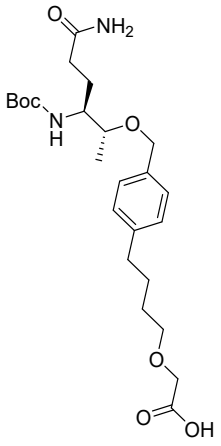
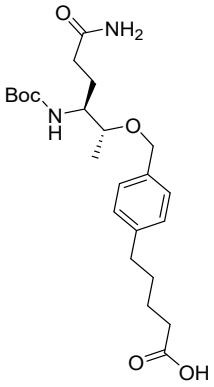
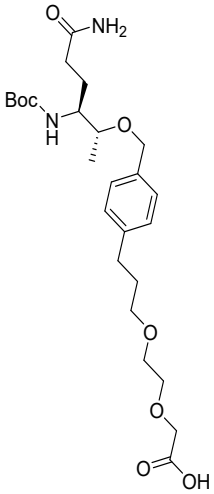
Intermedio G-4-7

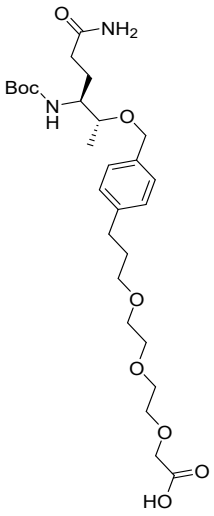
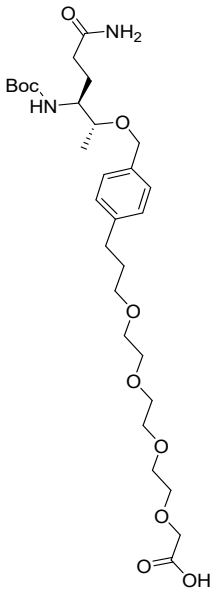
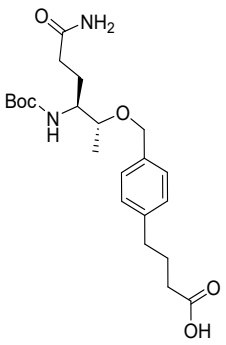
[0001071] Una solución de 2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]acetato de *terc*-butilo (270 mg, 0,60 mmol) en DCM (3,00 ml) se trató con TFA (3,00 ml) durante 20 min a 25 ºC bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO (5,00 ml) y TEA (1,00 ml). A la solución se agregó Boc_2O (196 mg, 0,90 mmol) a 25 ºC bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 25 ºC bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L de AcOH); Eluyente B: ACN; Gradiente: 30 % - 50 % de B en 20 min; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Detector: UV 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 45 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite amarillo claro (150 mg, 63 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,22-7,20 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 6,61 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,51-4,40 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,49-3,38 (m, 2H), 2,14-1,95 (m, 2H, 1,79 (dddd, *J* = 13,4, 9,8, 6,1, 3,0 Hz, 1H), 1,50 (td, *J* = 9,3, 8,9, 5,0 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H); MS (ESI, *m/z*): $[(M+1)]^+$ = 395,30.

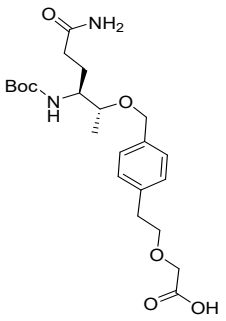
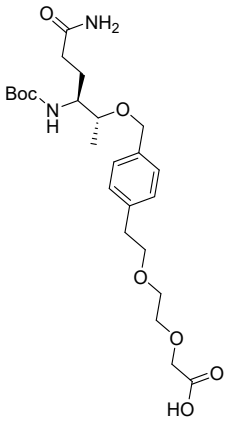
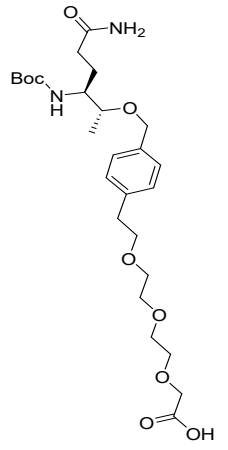
[0001072] Los siguientes intermedios en la **Tabla 40** se prepararon de acuerdo con el procedimiento anterior para el Intermedio G-4-7.

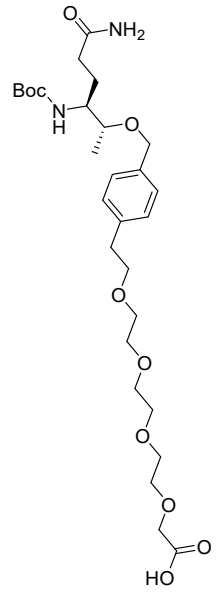
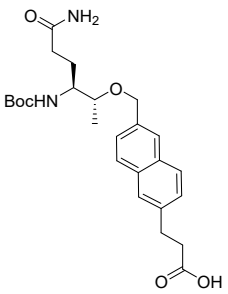
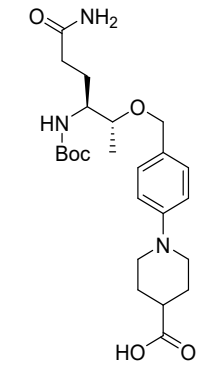
Tabla 40. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con el procedimiento anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: [(M + 1)]$^+$**	**^{1}H-RMN**
G-4-8		Ácido 3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propanoico	409,2	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,89 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,68-3,53 (m, 2H), 2,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,27 (td, J = 8,0, 4,7 Hz, 2H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,74-1,59 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,20 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
G-4-9		Ácido [3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propoxi]acético	453,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,45 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 7,9, 5,6 Hz, 3H), 7,16 (dd, J = 8,0, 5,9 Hz, 2H), 6,72-6,55 (m, 2H), 4,50-4,37 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,52-3,36 (m, 4H), 2,62 (td, J = 8,0, 5,6 Hz, 2H), 2,09-2,07 (m, 3H), 1,91 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,06 (t, J = 5,5 Hz, 3H).

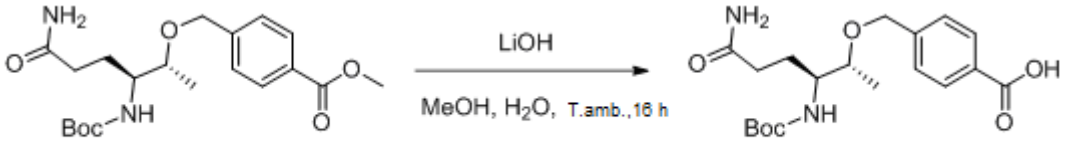
G-4-10		Ácido [3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propoxi]acético	467,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,48 (s, 1H), 7,34-7,08 (m, 5H), 6,69-6,59 (m, 2H), 4,43 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,94 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,49-3,35 (m, 4H), 2,57 (q, *J* = 6,0, 3,5 Hz, 2H), 2,13-1,96 (m, 3H), 1,84-1,72 (m, 1H), 1,60 (s, 2H), 1,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 1,46-1,32 (m, 9H), 1,06 (d, *J* = 6,0, 3H).
G-4-11		Ácido 5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanoico	437,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,96 (s, 1H), 7,27-7,17 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,51-4,37 (m, 2H), 3,41 (h, *J* = 7,4, 6,0 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,13-1,95 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,68-1,35 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).
G-4-12		Ácido (2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propoxi]etoxi)acético	497,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,73-6,57 (m, 2H), 4,50-4,37 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,60 (dd, *J* = 5,9, 3,7 Hz, 2H), 3,50 (dd, *J* = 5,9, 3,6 Hz, 2H), 3,39-3,37 (m, 5H), 2,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

G-4-13		Ácido [2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propoxi]etoxi)etoxi]acético	541,4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,86 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,79 (dd, J = 6,3, 3,1 Hz, 2H), 3,76-3,66 (m, 5H), 3,63-3,54 (m, 3H), 3,48 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,28 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,92 (p, J = 6,9 Hz, 2H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
G-4-14		Ácido 15-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]-3,6,9,12-tetraoxapentadecanoico	585,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,55 (s, 1H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,60 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,49-4,38 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,62-3,44 (m, 12H), 3,41-3,36 (m, 3H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,10-1,96 (m, 3H), 1,82-1,75 (m, 3H), 1,48 (s, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
G-4-15		Ácido 4-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]butanoico	423,2	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26-7,12 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,88 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,71-4,50 (m, 1H), 4,38 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,71-3,55 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,74-2,62 (m, 3H), 2,39-2,25 (m, 5H), 2,10-1,96 (, 3H), 1,46 (d, J = 6,0 Hz, 9H).

G-4-16		Ácido [2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]etoxi]acético	439,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,55 (s, 1H), 7,33-7,12 (m, 4H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,49-4,38 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,66 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,48-3,36 (m, 3H), 2,82 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,21-1,89 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,06 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
G-4-17		Ácido (2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]etoxi]etoxi)acético	483,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,30-7,13 (m, 4H), 6,75-6,53 (m, 2H), 4,52-4,35 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,63-3,49 (m, 6H), 3,48-3,34 (m, 2H), 2,80 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,03 (dd, J = 12,8, 7,0 Hz, 2H), 1,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,56-1,43 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
G-4-18		Ácido [2-(2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]etoxi]etoxi)etoxi]acético	527,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,54 (s, 1H), 7,25-7,20 (m, 4H), 6,66-6,61 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,19-3,88 (m, 2H), 3,79-3,47 (m, 8H), 2,84 (s, 2H), 2,81-2,78 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 1,79 (s, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,38 (s, 3H), 1,06 (s, 3H).

G-4-19		Ácido 14-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]-3,6,9,12-tetraoxatetradecanoico	571,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,53 (s, 1H), 7,30-7,15 (m, 4H), 6,73-6,55 (m, 2H), 4,50-4,39 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,65-3,53 (m, 4H), 3,53 (dd, *J* = 5,8, 3,2 Hz, 10H), 3,47-3,36 (m, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,12-1,99 (m, 2H), 1,79 (dt, *J* = 6,7, 3,6 Hz, 1H), 1,55-1,43 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).
G-4-28		Ácido 3-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)naftalen-2-il]propanoico	459,2	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (m, 3H), 7,67 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,65-3,54 (m, 2H), 3,09 (q, *J* = 5,7, 3,7 Hz, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,27 (td, *J* = 9,5, 6,0 Hz, 2H), 1,70-1,61 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,22 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H).
G-4-43		Ácido 1-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]piperidina-4-carboxílico	464,58	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,41-4,29 (m, 2H), 3,61 (d, *J* = 12,5 Hz, 3H), 2,73 (t, *J* = 10,9 Hz, 2H), 2,63-2,55 (m, 4H), 1,89 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,71-1,56 (m, 2H), 1,46 (s, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,28-1,23 (m, 4H), 1,04 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,90-0,82 (m, 1H)

Ácido 4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*Terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)benzoico (Intermedio G-4-20)



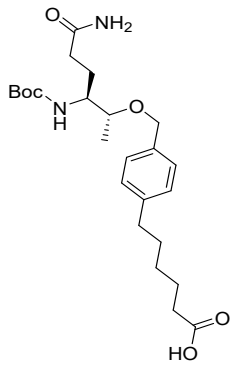
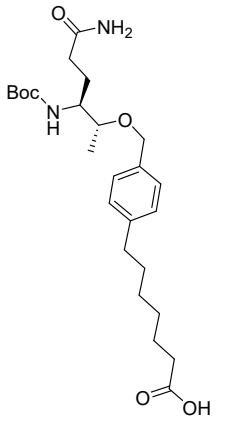
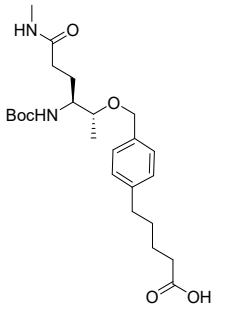
Intermedio G-4-20

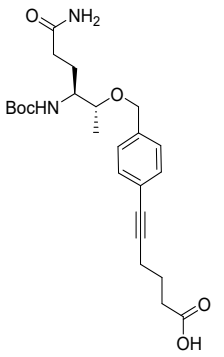
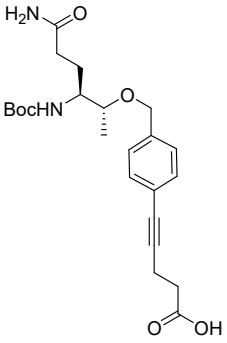
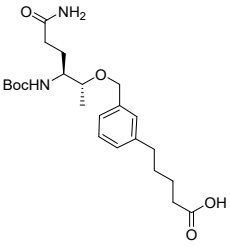
[0001073] A una solución agitada de 4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)benzoato de metilo (215 mg, 0,55 mmol) en MeOH (9,00 ml) se agregó una solución de LiOH (131 mg, 5,45 mmol) en H_2O (3,00 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH = 6 con AcOH a 0 ºC y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L de AcOH); Eluyente B: ACN; Gradiente: 20 % - 40 % de B en 20 min; Índice de Fluidez: 50 ml/min; Detector: UV 220/200 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 32 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (190 mg, 92 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,88 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,70-6,61 (m, 2H), 4,56 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,65-3,37 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,50 (s, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,09 (d, J = 5,8 Hz, 3H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 23)]^+$ = 403,20.

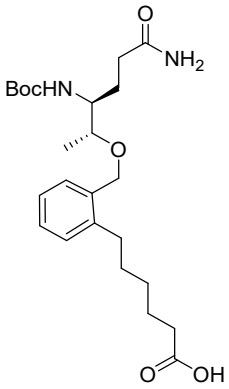
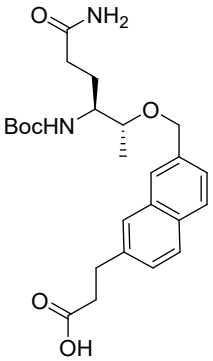
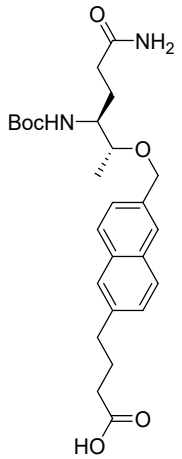
[0001074] Los siguientes intermedios en la **Tabla 41** se prepararon de acuerdo con el procedimiento anterior para preparar el Intermedio G-4-20.

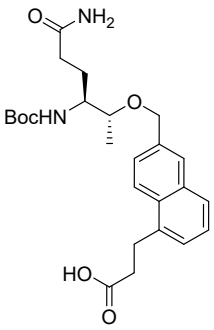
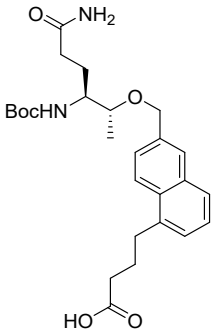
Tabla 41. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

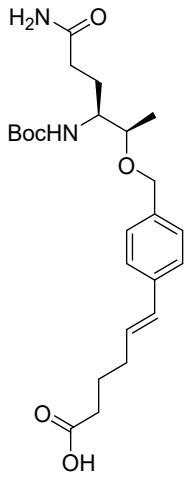
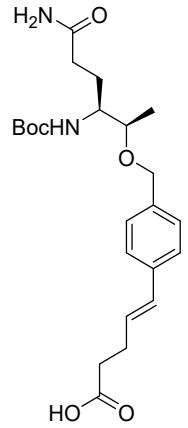
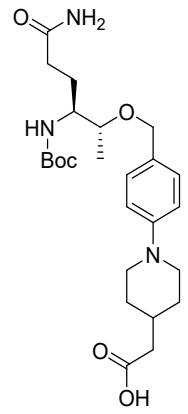
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**

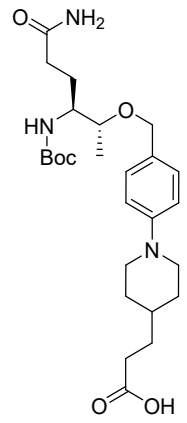
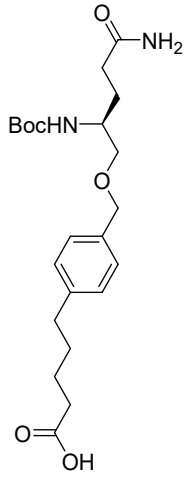
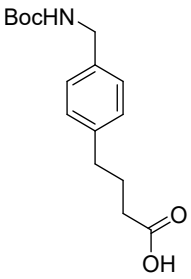
G-4-21		Ácido 6-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]hexanoico	451,3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,80 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,52 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,65 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,39-2,22 (m, 4H), 1,91 (s, 1H), 1,66 (t, J = 7,4 Hz, 5H), 1,46 (s, 9H), 1,38-1,28 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
G-4-22		Ácido 7-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]heptanoico	465,3	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,61-3,50 (m, 2H), 2,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,32-2,20 (m, 4H), 2,00 (s, 1H), 1,62 (q, J = 8,6, 7,1 Hz, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,42-1,27 (m, 4H), 1,18 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
G-4-23		Ácido 5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-(metilcarbamoil)pentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanoico	451,3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,87 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,68-4,29 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,55 (q, J = 5,1, 4,6 Hz, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,65 (q, J = 5,4, 4,1 Hz, 2H), 2,36 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,33-2,14 (m, 2H), 1,97 (q, J = 7,9, 7,2 Hz, 1H), 1,75-1,60 (m, 5H), 1,45 (s, 9H), 1,19 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

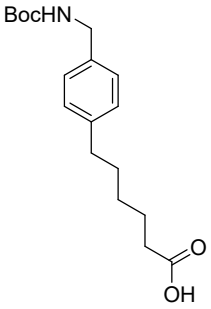
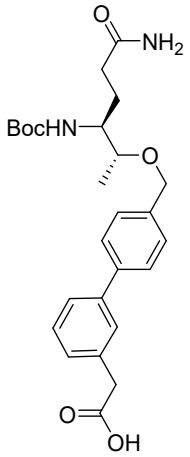
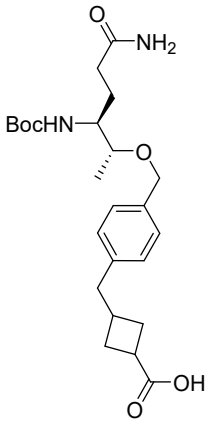
G-4-24		Ácido 6-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]hex-5-inoico	447,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (br, 1H), 7,38-7,27 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,63 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,54-4,42 (m, 2H), 3,41 (dd, J = 14,9, 8,7 Hz, 2H), 2,50-2,30 (m, 4H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,77 (m, 3H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
G-4-25		Ácido 5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pent-4-inoico	433,2	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,38-7,28 (m, 4H), 4,58 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,58 (ddd, J = 10,8, 5,2, 3,2 Hz, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 2,70 (td, J = 7,0, 1,4 Hz, 2H), 2,60 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 2H), 2,25 (tdd, J = 14,8, 11,8, 7,8 Hz, 2H), 2,08-1,92 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,18 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
G-4-26		Ácido 5-[3-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanoico	437,3	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,30-7,06 (m, 4H), 4,63-4,41 (m, 2H), 3,75-3,44 (m, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,43-2,15 (m, 4H), 1,98 (ddd, J = 16,5, 8,8, 3,0 Hz, 1H), 1,76-1,54 (m, 5H), 1,46 (s, 9H), 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

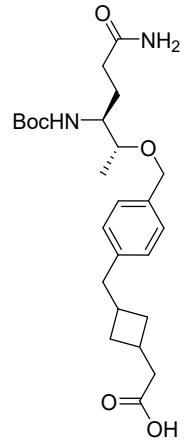
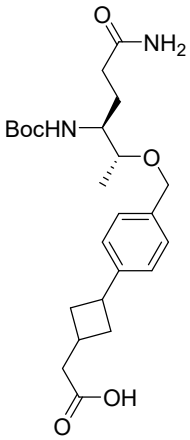
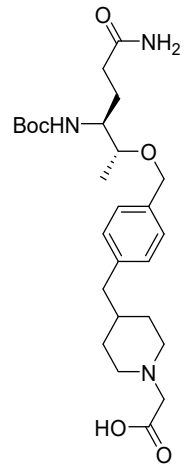
G-4-27		Ácido 6-[2-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]hexanoico	451,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 (br, 1H), 7,32 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,20-7,05 (m, 4H), 6,71-6,57 (m, 2H), 4,55-4,40 (m, 2H), 3,45 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,35-3,30 (m, 2H), 2,59 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,21 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,04 (tt, J = 16,3, 6,9 Hz, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,55-1,40 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,08 (d, J = 5,5 Hz, 3H).
G-4-44		Ácido 3-[7-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)naftalen-2-il]propanoico	459,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,09 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48-7,36 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,73-6,61 (m, 2H), 4,67-4,59 (m, 2H), 3,48-3,44 (m, 2H), 3,01-2,97 (m, J = 7,6 Hz, 2H), 2,63 (m, J = 7,6 Hz, 2H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,10 (d, J = 5,9 Hz, 3H)
G-4-45		Ácido 4-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)naftalen-2-il]butanoico	473,15	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,83-7,75 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,65-3,52 (m, 2H), 2,83 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,40-2,18 (m, 4H), 2,08-1,95 (m, 3H), 1,65 (dtd, J = 14,9, 9,6, 5,8 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,22 (d, J = 5,9 Hz, 3H)

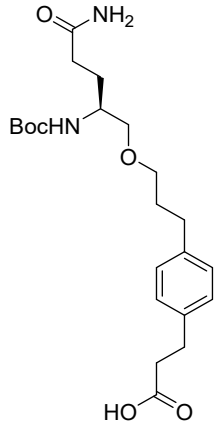
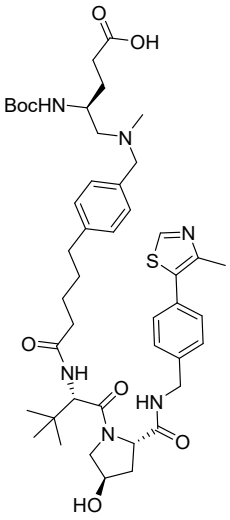
G-4-46		Ácido 3-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)naftalen-1-il]propanoico	459,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,72-6,63 (m, 2H), 4,71-4,60 (m, 2H), 3,51-3,47 (m, 2H), 3,34-3,25 (m, 2H), 2,64 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,85-1,81 (m, 1H), 1,54-1,51 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,11 (d, J = 5,8 Hz, 3H)
G-4-47		Ácido 4-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)naftalen-1-il]butanoico	473,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,11 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 7,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,72-6,61 (m, 2H), 4,71-4,59 (m, 2H), 3,47 (dq, J = 11,8, 6,6, 6,0 Hz, 2H), 3,05 (dd, J = 9,0, 6,7 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 3H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,11 (d, J = 5,8 Hz, 3H).

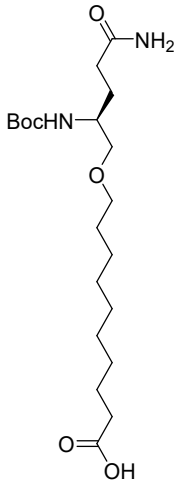
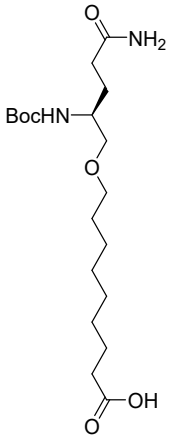
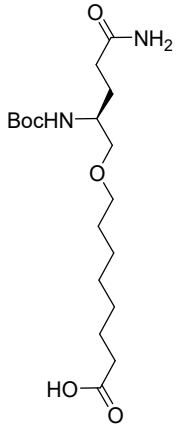
G-4-48		Ácido (5*E*)-6-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]hex-5-enoico	[(M + Na)]$^+$ = 472,15	Utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional
G-4-49		Ácido (4*E*)-5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pent-4-enoico	435,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,62 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,32-6,22 (m, 1H), 4,50-4,39 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,42-2,38 (m, 3H), 2,14-1,97 (m, 1H), 1,81-1,77 (s, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,22-1,20 (m, 2H), 1,06 (d, J = 6,1 Hz, 3H)
G-4-50		Ácido [1-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]piperidin-4-il]acético	478,30	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,29-7,20 (m, 2H), 7,02-6,93 (m, 2H), 4,50 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,56 (s, 1H), 3,60-3,45 (m, 1H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,33-2,17 (m, 4H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,99-1,83 (m, 3H), 1,63-1,56 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,40 (dd, J = 12,1, 3,6 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 6,2 Hz, 3H)

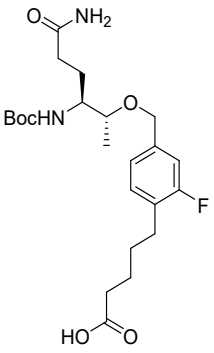
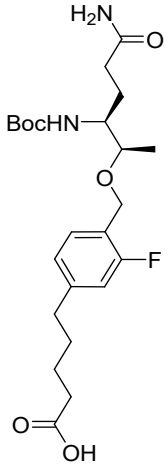
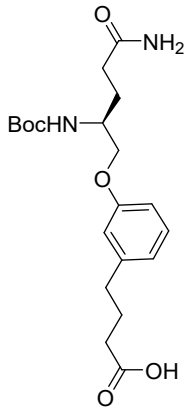
G-4-51		Ácido 3-[1-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]piperidin-4-il]propanoico	[(M - 1]$^-$ = 490,30	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,29-7,19 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,46 (dd, *J* = 16,0, 32 Hz, 2H) 3,73-3,63 (m, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 2,68 (t, *J* = 12,0, 2H), 2,37 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,32-2,16 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 2H), 1,62 (q, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,41-1,31 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H)
G-4-52		Ácido 5-(4-[[(2*S*)-2-[(*Terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]metil]fenil)pentanoico	423,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,95 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 3H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,56 (dq, *J* = 9,5, 4,5 Hz, 1H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,34-3,23 (m, 2H), 2,57 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,62-1,43 (m, 3H), 1,38 (s, 9H)
G-4-53		Ácido 4-(4-[[(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil]fenil)butanoico	[(M - 1)]$^-$ = 292,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1H), 7,36 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,15-7,12 (m, 4H), 4,09 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,20 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,77 (p, *J* = 7,5Hz, 2H), 1,39 (s, 9H).

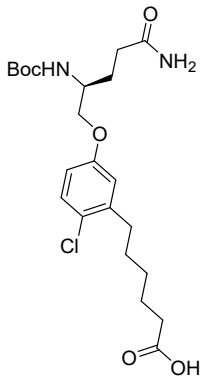
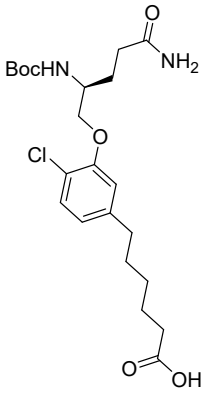
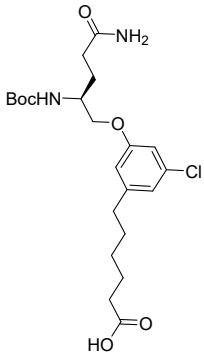
G-4-54		Ácido 6-(4-[[(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil]fenil)hexanoico	322,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,96 (s, 1H), 7,33 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,13 (s, 4H), 4,08 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,19 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,80-1,46 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,30-1,25 (m, 2H).
G-4-55		Ácido [4'-([[(2*R*, 3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-[1,1'-bifenil]-3-il]acético	471,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 3H), 7,25 (dt, J = 9,2, 2,3 Hz, 2H), 6,73-6,61 (m, 2H), 4,60-4,48 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,49-3,42 (m, 3H), 2,06-2,04 (m, 2H), 1,83-1,81 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,09 (d, J = 5,9 Hz, 3H)
G-4-56		Ácido 3-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]metil]ciclobutano-1-carboxílico	449,25	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,90 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,67-4,55 (m, 1H), 4,46-4,34 (m, 1H), 3,73-3,48 (m, 2H), 3,00 (p, J = 9,1 Hz, 1H), 2,84-2,66 (m, 2H), 2,61-2,20 (m, 5H), 2,14-1,89 (m, 3H), 1,67 (dd, J = 28,1, 13,7 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,21 (d, J = 6,1 Hz, 3H)

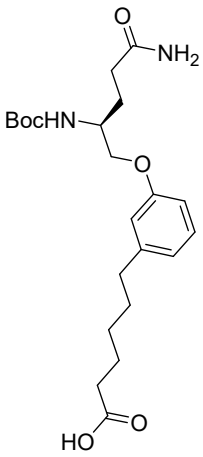
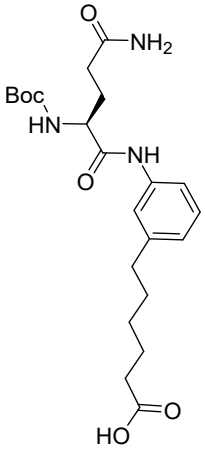
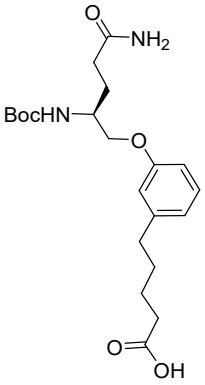
G-4-57		Ácido (3-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]metil]ciclobutil)acético	463,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,21 (dd, J = 8,1, 2,5 Hz, 3H), 7,10 (dd, J = 10,7, 7,9 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,48-4,39 (m, 2H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 1H), 2,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,64-2,51 (m, 2H), 2,40-2,24 (m, 4H), 2,18-2,04 (m, 3H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,90-1,66 (m, 2H), 1,56-1,42 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,05 (s, 3H)
G-4-58		Ácido [3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]ciclobutil]acético	449,15	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,27-7,17 (m, 2H), 4,61-4,44 (m, 2H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,57-3,47 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 1H), 2,77-2,51 (m, 3H), 2,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,39-2,14 (m, 4H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,18 (s, 3H)
G-4-59		Ácido (4-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]metil]piperidin-1-il)acético	492,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25-7,23 (m, 3H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,62 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 4,08 (d, J = 20,1 Hz, 1H), 3,45-3,38 (m, 2H), 3,1-3,19 (m, 3H), 2,66-2,52 (m, 2H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,69-1,56 (m, 4H), 1,52-1,41 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H)

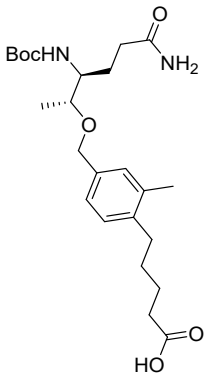
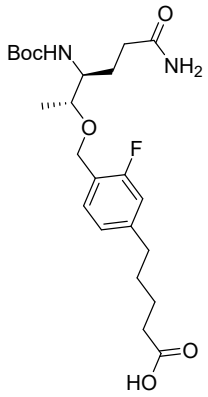
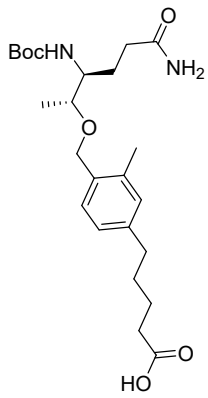
G-4-60		Ácido 3-(4-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]propil]fenil)propanoico	422,522	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,25-7,22 (m, 1H), 7,22-7,10 (m, 4H), 4,27 (dd, *J* = 6,3, 1,7 Hz, 1H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,51-3,35 (m, 4H), 2,95-2,87 (m, 3H), 2,71-2,56 (m, 4H), 2,31-2,26 (m, 3H), 1,96-1,81 (m, 3H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,46 (s, 9H)
G-4-61		Ácido (4*S*)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-([[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metil](metil)amino)pentanoico	849,30	(400 MHz, CD_3OD) *δ* 8,89 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,38 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,82 (dd, *J* = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,67 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,32-2,29 (m, 3H), 2,14-2,01 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,85 (dd, *J* = 14,0, 6,3 Hz, 1H), 1,70-1,58 (m, 5H), 1,48 (s, 9H), 1,05 (s, 9H)

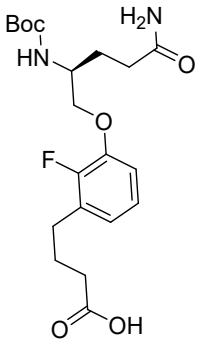
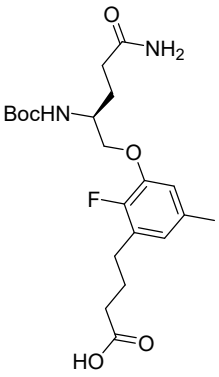
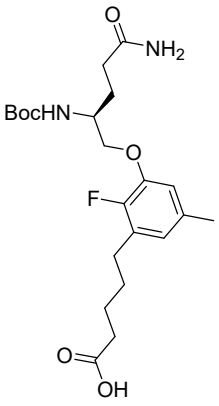
G-4-62		Ácido 10-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil) amino]-4-carbamoilbutoxi]decanoico	[(M - H)]$^-$ = 401,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,94 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,78-6,52 (m, 1H), 3,53 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,29-3,13 (m, 1H), 2,21-2,17 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,85-1,56 (m, 1H), 1,48 (q, J = 7,2 Hz, 5H), 1,38 (s, 8H), 1,31-1,21 (m, 15H).
G-4-63		Ácido 9-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil) amino]-4-carbamoilbutoxi]nonanoico	389,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,95 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,52 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,51-3,48 (m,1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,28-3,14 (m, 2H), 2,21-2,15 (m, 6H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,79 (dt, J = 14,2, 6,8 Hz, 2H), 1,73-1,60 (m, 1H), 1,56-1,43 (m, 7H), 1,37 (s, 9H).
G-4-64		Ácido (*S*)-8-((5-amino-2-((*terc*-butoxicarbonil) amino)-5-oxopentil)oxi)octanoico	376,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,63-6,48 (m, 1H), 3,53 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,45-3,13 (m, 4H), 2,27-1,98 (m, 4H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,52-1,42 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,32-1,21 (m, 8H)

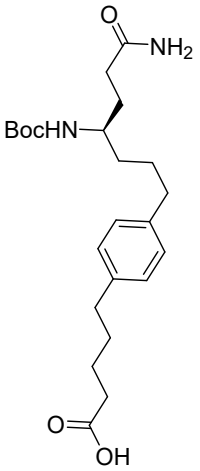
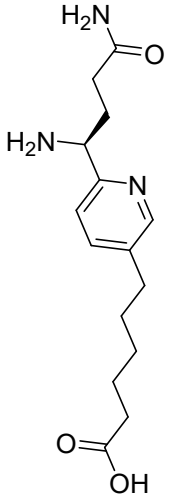
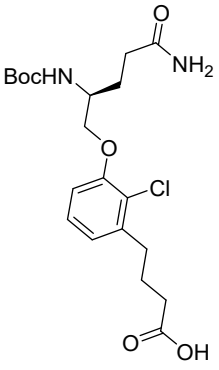
G-4-65		Ácido 5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-2-fluorofenil]pentanoico	455,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,87 (s, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,08 (t, *J* = 11,0 Hz, 2H), 6,71-6,61 (m, 2H), 4,51-4,39 (m, 2H), 3,47 (s, 1H), 3,41 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,59 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,84-1,68 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 6H), 1,38 (s, 9H), 1,06 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H)
G-4-66		Ácido 5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-3-fluorofenil]pentanoico	455,15	(400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 7,34 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,48 (q, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,51-3,40 (m, 3H), 2,58 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,14-1,92 (m, 3H), 1,85-1,70 (m, 1H), 1,63-1,43 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,06 (d, *J* = 5,5 Hz, 3H)
G-4-67		Ácido 4-[3-[(2*S*)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]fenil]butanoico	395,30	(400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 12,04 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,0, 7,2 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,79-6,70 (m, 4H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,66-3,57 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 2H), 2,21 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,15-2,11 (m, 2H), 1,87-1,73 (m, 3H), 1,65-1,61 (m, 1H), 1,40 (s, 9H)

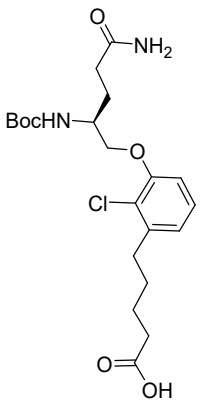
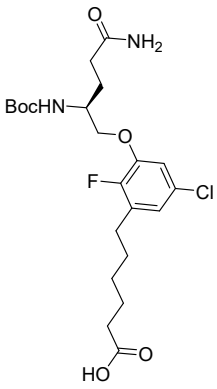
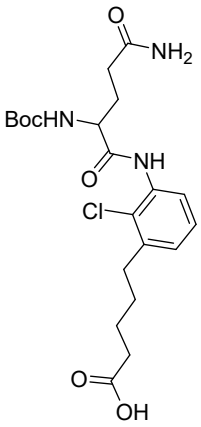
G-4-87		Ácido 6-[5-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil) amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-clorofenil]hexa noico	457,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,94 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,85-6,69 (m, 2H), 3,85-3,83 (m, 2H), 3,73-3,69 (m, 1H), 2,64-2,62 (m, 2H), 2,19-2,17(m, 4H), 2,11-2,09 (m, J = 7,8 Hz, 2H), 1,63-1,52 (m, 5H), 1,50-1,46 (m, 2H), 1,25 (s, 9H)
G-4-88		Ácido 6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil) amino]-4-carbamoilbutoxi]-4-clorofenil]hexa noico	457,30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,97 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,01-6,98 (m, 1H), 6,83-6,72 (m, 1H), 6,73-6,53 (m, 1H), 3,94-,91 (m, 2H), 2,57-2,35 (m, 2H), 2,22-2,19 (m, 8H), 2,14-1,96 (m, 2H), 1,64-1,44 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 0,92-0,80 (m, 2H)
G-4-89		Ácido 6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil) amino]-4-carbamoilbutoxi]-5-clorofenil]hexa noico	457,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,01(s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,88-6,79 (m, 3H), 6,77-6,72 (m, 2H), 4,48-4,34 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 2H), 3,76 – 3,65 (m, 1H), 2,19 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,62-1,46 (m, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,30-1,24 (m, 2H)

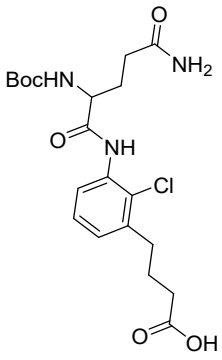
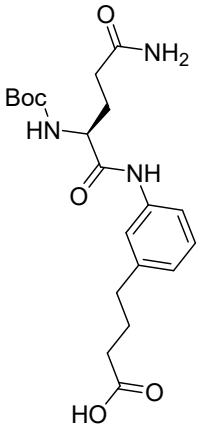
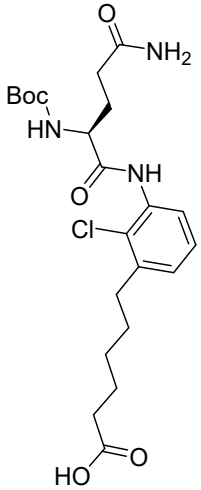
G-4-90		Ácido 3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]fenil]hexanoico	423,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,94 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,76-6,72 (m, 4H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,73-3,69 (m, 1H), 2,54 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,20 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,14-2,10 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 5H), 1,40 (s, 9H), 1,32-1,22 (m, 2H)
G-4-91		Ácido 3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]fenil]hexanoico	436,30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,88 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,31-7,13 (m, 2H), 6,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,05-4,01 (m, 1H), 2,22-2,05 (m, 4H), 1,97-1,67 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 3H)
G-4-92		Ácido 3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]fenil]pentanoico	409,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,97 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,76-6,72 (m, 4H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 1H), 2,55 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,28-2,07 (m, 4H), 1,67-1,43 (m, 6H), 1,39 (s, 9H)

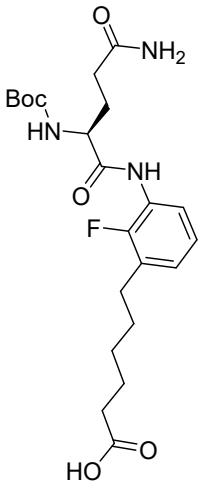
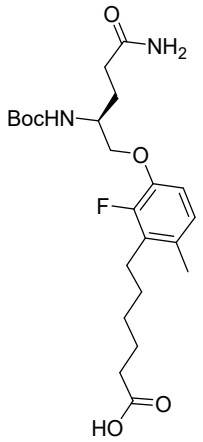
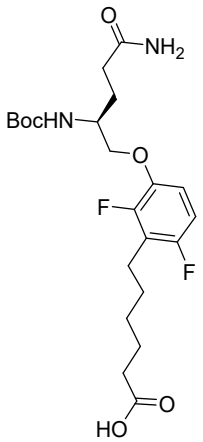
G-4-93		Ácido 4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-2-metilfenil]pentanoico	451,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,97 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,09-7,06 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,44-4,34 (m, 2H), 3,50-3,35 (m, 2H), 2,56-2,54 (m, 3H), 2,27-2,23 (m, 6H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,60-1,43 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,05 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H)
G-4-94		Ácido 4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-3-fluorofenil]pentanoico	455,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,91 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,59-4,38 (m, 2H), 3,44-3,39 (m, 2H), 2,59 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,13-1,93 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,63-1,43 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,35 (s, 1H), 1,07 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H)
G-4-95		Ácido 4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-3-metilfenil]pentanoico	451,15	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,02-6,96 (m, 2H), 4,61-4,44 (m, 2H), 3,60-3,53 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,37-2,17 (m, 7H), 2,03-1,90 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 5H), 1,45 (s, 9H), 1,19 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H)

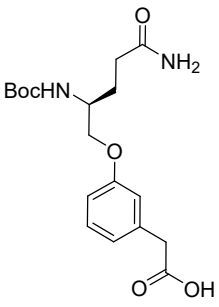
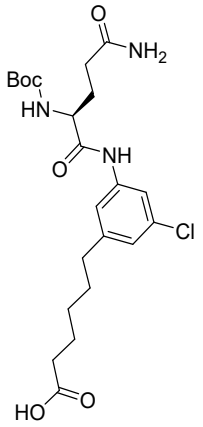
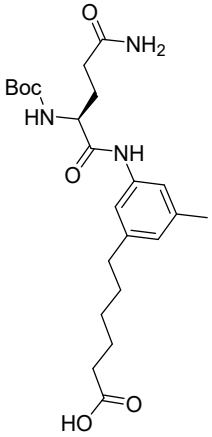
G-4-113		Ácido 3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]butanoico	413,30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,99 (s, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 2H), 6,88-6,79 (m, 2H), 6,76-6,74 (m, 1H), 3,93 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,75-3,70 (m, 1H), 2,64-2,59 (m, 2H), 2,26-2,21 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 2H), 1,80-1,75 (m, 3H), 1,64-1,57 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)
G-4-114		Ácido 3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluoro-5-metilfenil]butanoico	427,10	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,97 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,62-6,57 (m, 1H), 3,88 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,77-3,65 (m, 1H), 2,59-2,52 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,14-2,06 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,47 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,25 (p, J = 3,6 Hz, 2H)
G-4-115		Ácido 5-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluoro-5-metilfenil]pentanoico	441,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,97 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,87-6,77 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,61 (dd, J = 6,1, 2,0 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,77-3,68 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 8H), 1,39 (s, 9H)

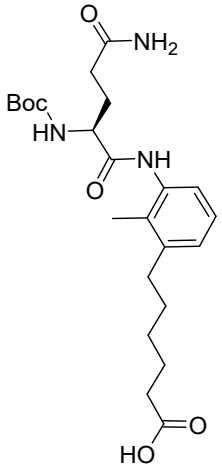
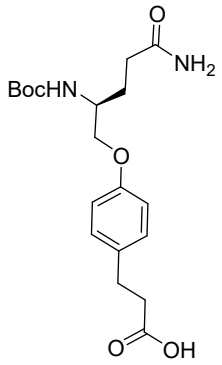
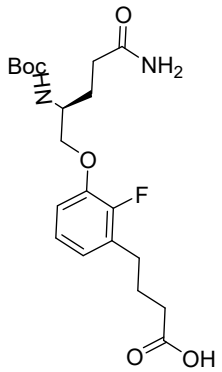
G-4-116		Ácido 5-[4-[(4*R*)-4-[(*terc*-butoxicarbonil) amino]-6-carbamoilhexil] fenil]pentanoico	421,30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,01 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,09 (s, 4H), 6,69 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,46-3,48 (m, 1 H), 2,64-2,55 (m, 3 H), 2,23 (s, 2H), 2,03 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 1,53 (s, 11H), 1,39 (s, 9H)
G-4-117		Ácido 6-[6-[(1*S*)-1-amino-3-carbamoilpropil]piridin-3-il]hexanoico	294,15	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40-8,39 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,67-7,64 (dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,28-7,16 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 3,81-3,77 (m, 1H), 2,72-2,67 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,21-2,17 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,13-1,90 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,36-1,28 (m, 2H)
G-4-118		Ácido 4-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil) amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-clorofenil]butanoico	429,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,03-6,96 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,93 (d, *J* = 6,2 Hz,2H), 3,77 (s, 1H), 2,29-2,08 (m, 5H), 1,85-1,73 (m, 3H), 1,64-1,60 (m, 1H), 1,50-1,46 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)

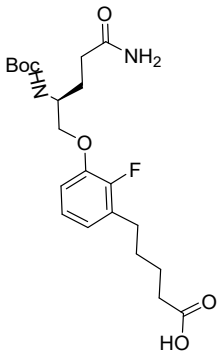
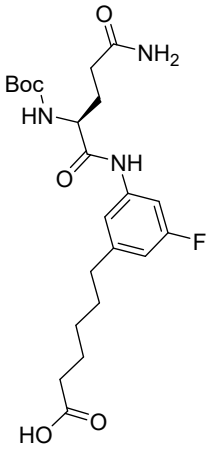
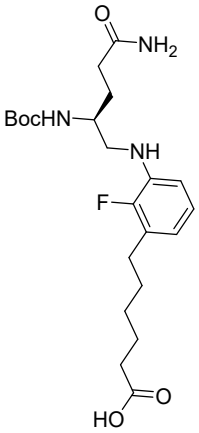
G-4-119		Ácido 5-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-clorofenil]pentanoico	443,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,92 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,82-3,72 (m, 1H), 2,69 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,28-2,21 (m, 2H), 2,19-2,05 (m, 2H), 1,90-1,72 (m, 2H), 1,68-1,49 (m, 4H), 1,39 (s, 9H)
G-4-120		Ácido -[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-5-cloro-2-fluorofenil]hexanoico	475,15	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,98 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,01-3,86 (m, 2H), 3,74-3,71 (m, 1H), 2,57 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,13-2,09 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 1H), 1,53-1,50 (m, 9H), 1,39 (s, 9H)
G-4-121		Ácido 3-[2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]-2-clorofenil)pentanoico	456,10	(400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12,00 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,68-7,51 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,83-6,78 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 2,72 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,25 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,20 (s, 2H), 1,87-1,73 (m, 1H), 1,58-1,54 (m, 5H), 1,41 (s, 9H)

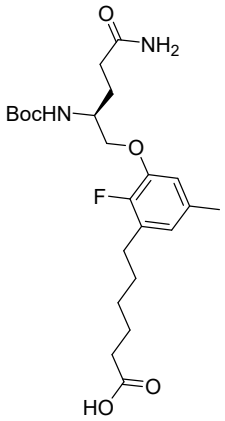
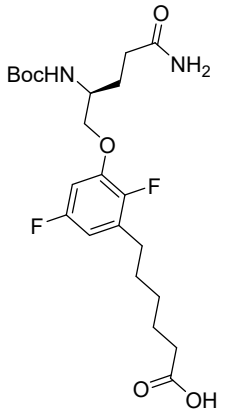
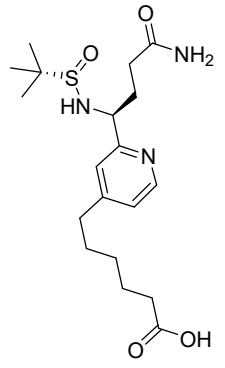
G-4-122		Ácido 4-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]-2-clorofenil]butanoico	442,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,33-7,23 (m, 2H), 7,13 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,27 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,19 (d, *J* = 9,2 Hz, 3H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,86-1,73 (m, 3H), 1,41 (s, 9H)
G-4-123		Ácido 4-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]fenil]butanoico	408,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,98 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,91-6,86 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,03 (q, *J* = 8,6, 8,1 Hz, 1H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,23-2,21 (m, 2H), 2,19-2,05 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 3H), 1,39 (s, 9H)
G-4-124		Ácido 6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]-2-clorofenil]hexanoico	470,20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,96 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18-6,95 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 4,19-4,12 (m, 1H), 2,62 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,24-2,15 (m, 3H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,59-1,49 (m, 4H), 1,40-1,29 (m, 12H)

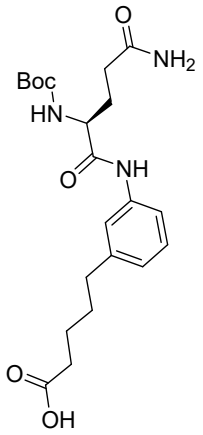
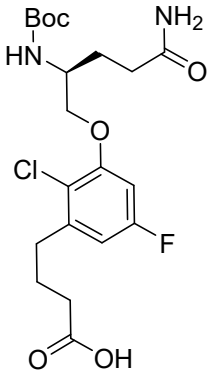
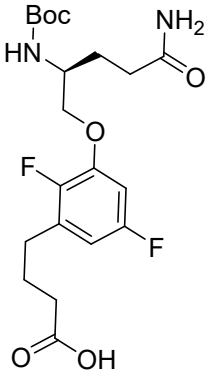
G-4-125		Ácido 6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]-2-fluorofenil]hexanoico	454,20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,01 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,16-7,13 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 2,72 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,29-2,11 (m, 5H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 5H), 1,42 (s, 9H)
G-4-126		Ácido 6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluoro-6-metilfenil]hexanoico	455,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,98 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 6,92-6,84 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,87 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,74-3,70 (m, 1H), 2,59-2,55 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,17-2,05 (m, 2H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,65-1,43 (m, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,35-1,31 (m, 2H)
G-4-127		Ácido 6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2,6-difluorofenil]hexanoico	459,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,97 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,98-3,87 (m, 2H), 3,73-3,69 (m, 1H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,19 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,17-2,05 (m, 2H), 1,82-1,77 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,32-1,28 (m, 2H)

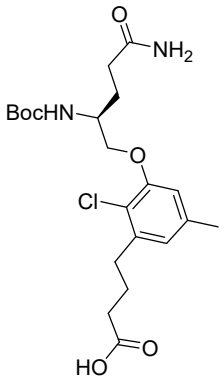
G-4-128		Ácido [3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]fenil]acético	367,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30 (s, 1H), 7,35-7,10 (m, 2H), 6,92-6,68 (m, 5H), 3,90-3,77 (m, 2H), 3,70-3,68 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,21-2,05 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 1H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,40 (s, 9H)
G-4-129		Ácido 6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]-5-clorofenil]hexanoico	[(M - 1)]$^-$ = 468,25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,70 (s, 1H), 7,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,01 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,23-2,13 (m, 2H), 2,01-1,88 (m, 4H), 1,62-1,42 (m, 5H), 1,36 (s, 9H), 1,33-1,19 (m, 4H)
G-4-130		Ácido 6-[3-[(2*S*)-2-[(*Terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]-5-metilfenil]hexanoico	450,20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,99 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,32-7,22 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,84-6,72 (m, 2H), 4,03 (q, J = 7,5, 7,0 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,24-2,06 (m, 4H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,62-1,48 (m, 6H), 1,40 (s, 9H), 1,38-1,29 (m, 2H)

G-4-131		Ácido 6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]-2-metilfenil]hexanoico	450,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,98 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22-7,12 (m, 1H), 7,12-6,94 (m, 3H), 6,89-6,74 (m, 1H), 4,07 (q, *J* = 7,6, 7,2 Hz, 1H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,20 (q, *J* = 6,9, 6,5 Hz, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,85-1,81 (m, 1H), 1,62-1,44 (m, 5H), 1,41 (s, 9H), 1,37-1,29 (m, 1H)
G-4-132		Ácido 3-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]fenil]propanoico	381,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,11 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,82-6,78 (m, 2H), 6,75 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 2H), 3,84 (qd, *J* = 9,6, 5,9 Hz, 2H), 3,72 (tt, *J* = 9,2, 5,0 Hz, 1H), 2,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,18-2,04 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 1H), 1,40 (s, 9H)
G-4-133		Ácido 4-[3-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]butanoico	413,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,85-6,78 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,92 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,74-3,72 (m, 1H), 2,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,23 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,14-2,08 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 3H), 1,64-1,53 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)

G-4-134		Ácido 5-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]pentanoico	427,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,99 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,01-6,98 (m, 2H), 6,84-6,82 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,92 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,75-3,71 (m, 1H), 2,59 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,23 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,15-2,11 (m, 2H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,60-1,47 (m, 5H), 1,39 (s, 9H)
G-4-135		Ácido 6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]-5-fluorofenil]hexanoico	454,25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 7,46 (dt, *J* = 11,5, 2,2 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24-7,08 (m, 2H), 6,92-6,58 (m, 2H), 4,03 (q, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,57-2,55 (m, 2H), 2,20-2,08 (m, 4H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,61-1,49 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,35-1,12 (m, 3H)
G-4-136		Ácido 6-[3-([2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutil]amino)-2-fluorofenil]hexanoico	441,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,94 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,86 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,60 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,13 -2,99 (m, 1H), 3,06-3,02 m, 2H), 2,55-2,51 (m, 1H), 2,21-2,17 (m, 2H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,78-1,74 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,33-1,29 (m, 3H)

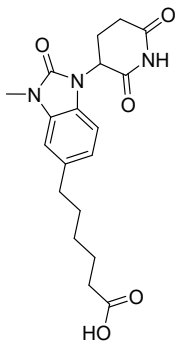
G-4-137		Ácido 6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluoro-5-metilfenil]hexanoico	455,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,96 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,81 (dd, J = 12,3, 8,1 Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,62 (dd, J = 6,0, 2,0 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,77-3,67 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (t, J = 7,3 Hz, 2H),1,86-1,74 (m, 1H),1,66-1,58 (m, 1H), 1,55-1,49 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,36-1,22 (m, 4H)
G-4-138		Ácido 6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2,5-difluorofenil]hexanoico	459,20	(400 MHz, CD3OD) δ 6,80-6,73 (m, 1H), 6,61-6,53 (m, 1H), 4,00 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,94-3,86 (m, 1H), 2,69-2,54 (m, 2H), 2,43-2,26 (m, 4H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,87-1,72 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,46-1,34 (m, 2H)
G-4-139		Ácido 6-[2-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]propil]piridin-4-il]hexanoico	398,20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42-8,40 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22-7,10 (m, 2H), 6,8 (s,1H), 5,76-5,73 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,27-4,21 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 2,73-2,68 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,25-1,98 (m, 5H), 1,95-1,78 (m, 1H), 1,66 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 1,54 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,49-1,27 (m, 3H), 1,10 (s, 9H)

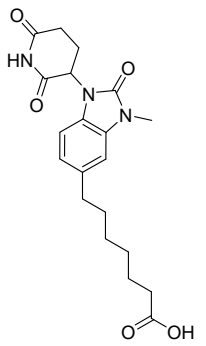
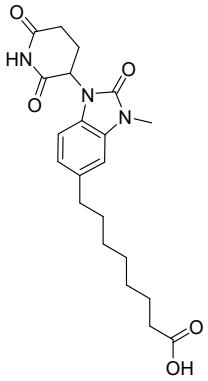
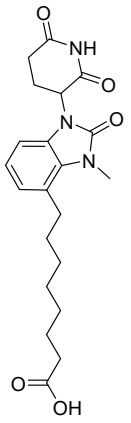
G-4-140		Ácido 5-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]fenil]pentanoico	422,25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,05-4,01 (m, 1H), 2,30-2,05 (m, 6H), 1,98-1,74 (m, 3H), 1,62-1,52 (m, 4H), 1,41 (s, 9H)
G-4-145		Ácido 4-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-cloro-5-fluorofenil]butanoico	447,10	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 10,8, 2,7 Hz, 1H), 6,87-6,72 (m, 3H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,78 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,72 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,26 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,81 (q, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,63 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H)
G-4-146		Ácido 4-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2,5-difluorofenil]butanoico	431,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (s, 1H), 6,97 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,71-6,65 (m, 1H), 3,94 (p, *J* = 9,7 Hz, 2H), 2,60-2,57 (m, 2H), 2,22-2,17 (m, 2H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 3H), 1,53-1,50 (m, 1H), 1,38 (s, 9H)

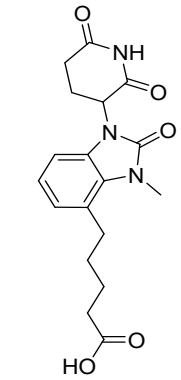
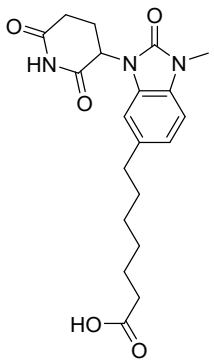
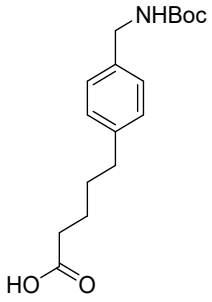
G-4-147		Ácido 4-[3-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-cloro-5-metilfenil]butanoico	443,05	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,99 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,90-6,65 (m, 3H), 3,91 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,85-3,65 (m, 1H), 2,66 (dd, J = 8,7, 6,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,92-1,70 (m, 4H), 1,69-1,56 (m, 1H), 1,40 (s, 9H)

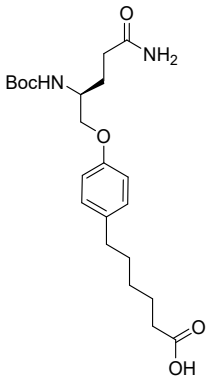
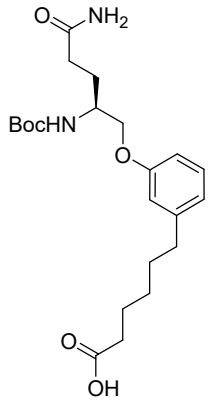
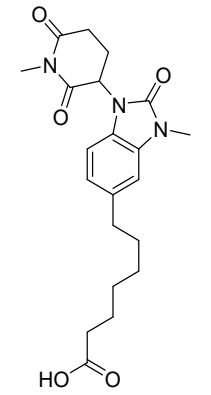
[0001075] Los siguientes intermedios en la **Tabla 42** se prepararon de acuerdo con la Etapa 4 para preparar el Intermedio B.

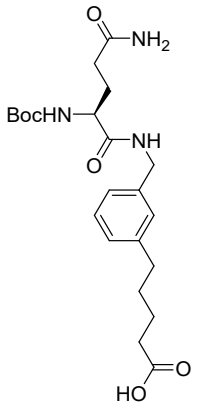
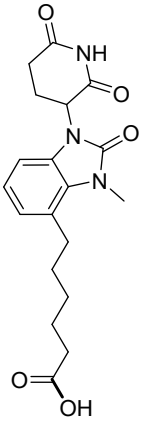
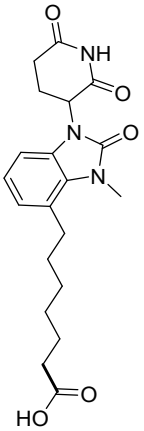
Tabla 42. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

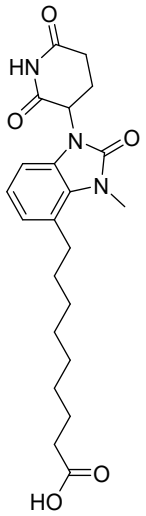
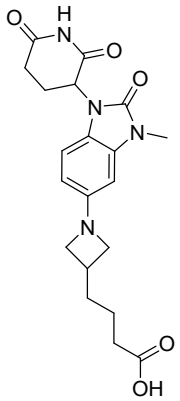
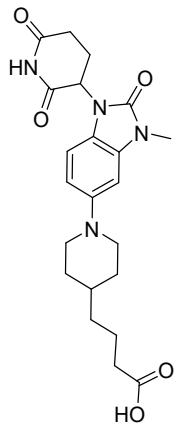
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: [(M + 1)]$^+$**	**^{1}H RMN**
G-4-29		Ácido 1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexanoico	374,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,98 (br, 1H), 11,09 (s, 1H), 7,07-6,96 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,90 (ddd, J = 15,0, 12,3, 6,9 Hz, 1H), 2,77-2,57 (m, 4H), 2,21 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 4H), 1,36-1,23 (m, 2H)

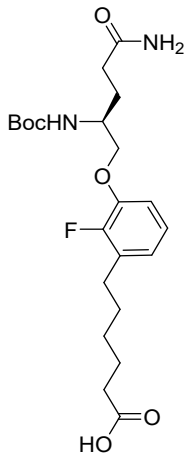
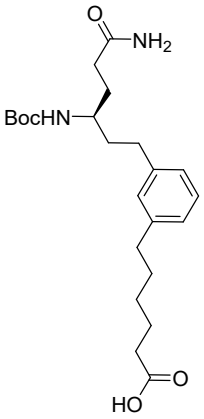
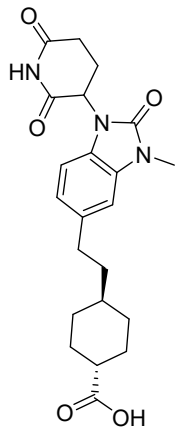
G-4-30		Ácido 7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoico	388,1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,95 (br, 1H), 11,09 (s, 1H), 7,07-6,96 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,90 (ddd, J = 16,5, 13,0, 5,2 Hz, 1H), 2,77-2,56 (m, 4H), 2,20 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,58 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,55-1,44 (m, 2H), 1,39-1,22 (m, 4H).
G-4-31		Ácido 8-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]octanoico	402,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,98 (br, 1H), 11,10 (s, 1H), 7,06-6,97 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,91 (ddd, J = 17,0, 12,9, 5,2 Hz, 1H), 2,72 (td, J = 13,0, 4,4 Hz, 1H), 2,67-2,53 (m, 4H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,60 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 1,49 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 1,35-1,15 (m, 7H).
G-4-32		Ácido 8-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]octanoico	402,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 (br, 1H), 11,10 (s, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 1H), 5,37 (dd, J = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,97-2,80 (m, 2H), 2,78-2,58 (m, 2H), 2,20 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,58 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,50 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 1,41-1,33 (m, 7H).

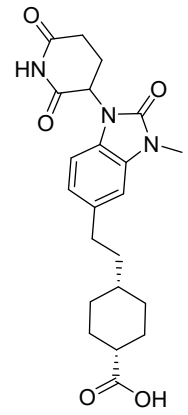
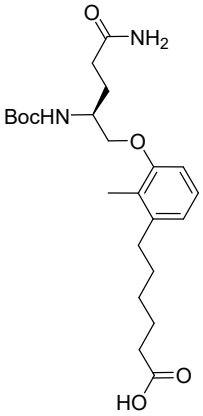
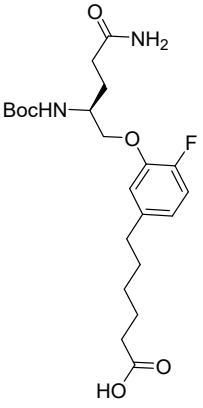
G-4-33		Ácido 5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]pentanoico	360,1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,93 (br, 1H), 11,09 (s, 1H), 7,00-6,95 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 5,8, 3,1 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 12,4, 5,4 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,98-2,85 (m, 3H), 2,79-2,57 (m, 2H), 2,27 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,62 (s, 4H).
G-4-68		Ácido 7-[3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoico	388,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,92 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,90 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,18 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,47 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,38-1,21 (m, 5H)
G-4-69		Ácido 5-(4-[[(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil]fenil)pentanoico	308,18	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,35 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,13 (s, 4H), 4,08 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,21 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,61-1,45 (m, 4H), 1,39 (s, 9H)

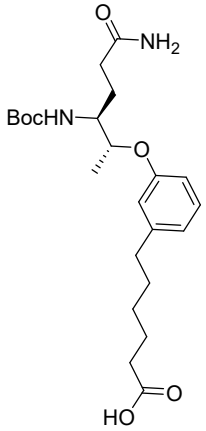
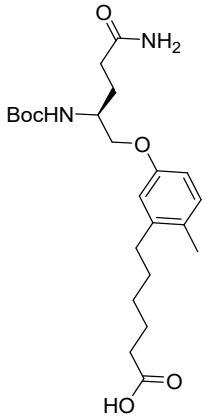
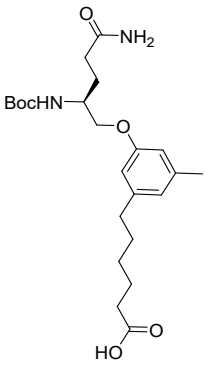
G-4-70		Ácido 6-[4-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil) amino]-4-carbamoilbutoxi]fenil]hexanoic o	423,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,95 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 6,73 (s, 1H), 3,82 (qd, J = 9,6, 5,8 Hz, 2H), 3,70 (dp, J = 9,5, 5,1 Hz, 1H), 2,26-2,02 (m, 6H), 1,86-1,81 (m, 1H), 1,68-1,45 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,27 (p, J = 7,7, 7,2 Hz, 2H)
G-4-71		Ácido 6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil) amino]-4-carbamoilbutoxi]fenil]hexanoic o	423,22	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (s, 1H), 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,78-6,69 (m, 4H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,76-3,67 (m, 1H), 2,17 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,12 (dd, J = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 2,09-2,05 (m, 3H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 5H), 1,39 (s,9H), 1,32-1,25 (m, 3H)
G-4-72		Ácido 7-(3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidaz ol-5-il)heptanoico	402,10	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,92-6,83 (m, 2H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,21 (dd, J = 12,9, 5,3 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,67 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,25-2,19 (m, 1H), 2,09–1,95 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 7H), 1,40-1,37 (m, 2H)

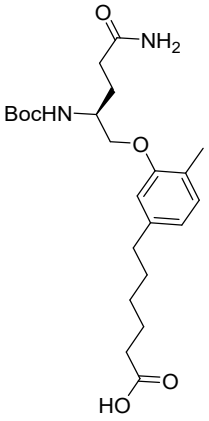
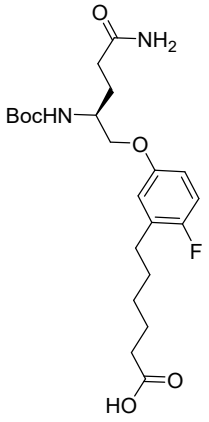
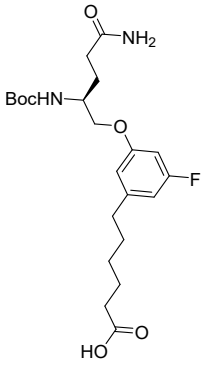
G-4-73		Ácido 5-(3-[[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]metil]fenil)pentanoico	436,32	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,11-7,01 (m, 3H), 6,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,26 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,20 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,13-2,07 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,61-1,44 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,33-1,13 (m, 2H)
G-4-74		Ácido 6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]hexanoico	374,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,99 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,91-6,84 (m, 1H), 5,37 (dd, J = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,92-2,86 (m, 3H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,23 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,66-1,51 (m, 4H), 1,44-1,38 (m, 2H)
G-4-75		Ácido 7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]heptanoico	388,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 1H), 5,37 (dd, J = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,95-2,85 (m, 4H), 2,77-2,57 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 2H), 1,64-1,45 (m, 4H), 1,43-1,30 (m, 4H)

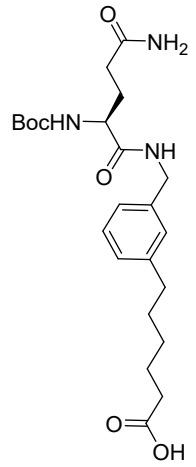
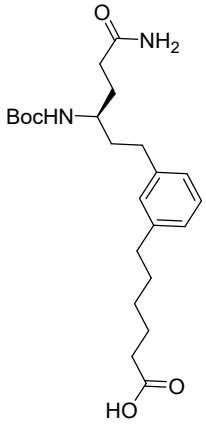
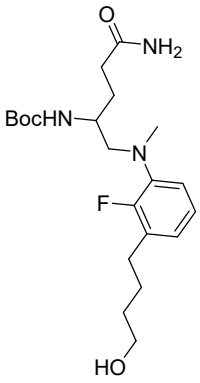
G-4-76		Ácido 9-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]nonanoico	416,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,99 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 5,2, 3,8 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,93-2,84 (m, 3H), 2,83-2,55 (m, 3H), 2,19 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,62-1,56 (m, 2H), 1,49 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,42-1,30 (m, 4H), 1,30-1,25 (m, 4H)
G-4-77		Ácido 4-[1-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]azetidin-3-il]butanoico	401,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,31 (dd, J = 12,9, 5,3 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,56 (dd, J = 15,8, 8,8 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,93-2,88 (m, 1H), 2,81-2,56 (m, 4H), 2,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,07-1,90 (m, 1H), 1.-65-1,46 (m, 4H).
G-4-78		Ácido 4-[1-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperidin-4-il]butanoico	429,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,03 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 7,77-6,54 (m, 3H), 5,38 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,00-2,80 (m, 1H), 2,79-2,57 (m, 2H), 2,24 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,01 (dd, J = 9,6, 4,2 Hz, 1H), 1,97-1,75 (m, 3H), 1,71-1,37 (m, 6H), 1,34-1,27 (m, 2H)

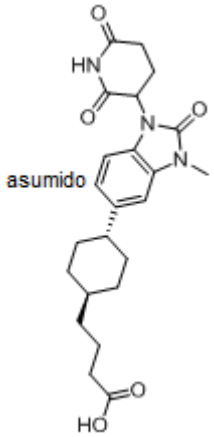
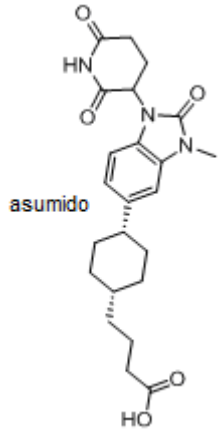
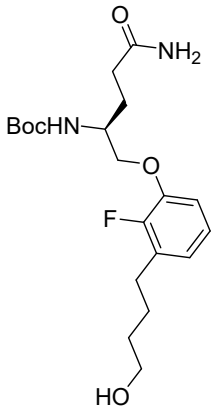
G-4-79		Ácido 6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]hexanoico	441,51	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (s, 1H), 7,05-6,93 (m, 2H), 6,86-6,77 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 3,91 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,59-2,55 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 3H)
G-4-96		Ácido 6-[3-[(3*R*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentil]fenil]hexanoico	421,35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,92 (s, 1H), 7,17 (dt, *J* = 14,7, 4,6 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,9 Hz, 3H), 6,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,38 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,19 (t, *J* = 7,3 Hz,2H), 2,02 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 1,62-1,54 (m, 8H), 1,40 (s, 9H), 1,34-1,20 (m, 4H)
G-4-97		Ácido (1*r*,4*r*)-4-[2-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]etil]ciclohexano-1-carboxílico	414,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,96 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,90-6,83 (m, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 3H), 2,22-2,07 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,94-1,79 (m, 4H), 1,79-1,73 (m, 1H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,36-1,27 (m, 1H), 1,28-1,14 (m, 3H)

G-4-98		Ácido (1*s*,4*s*)-4-[2-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]etil]ciclohexano-1-carboxílico	414,20	(400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,28 (s, 1H), 6,88 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,21 (dd, *J* = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,84 - 2,59 (m, 4H), 2,26-2,17 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 4H), 1,70-1,51 (m, 5H), 1,29-1,25 (m, 2H)
G-4-99		Ácido 6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-metilfenil]hexanoico	$[(M - 1)]^-$ = 435,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67-7,52 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,03 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 7,7, 3,7 Hz, 3H), 3,87-3,76 (m, 3H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,19-2,12 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,55-1,46 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,36-1,22 (m, 2H)
G-4-100		Ácido 6-[4-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-3-fluorofenil]hexanoico	$[(M -1)]^-$ = 439,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67-7,53 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,11-6,98 (m, 3H), 6,88-6,69 (m, 3H), 3,93 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,76-3,72 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 3H), 1,91-1,74 (m, 2H), 1,57-1,52 (m, 5H), 1,39 (s, 9H)

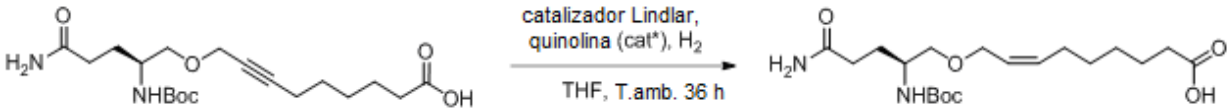
G-4-101		Ácido 6-(3-[[(2*R*,3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]fenil)hexanoico	437,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,31-7,22 (m, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,80-6,65 (m, 5H), 4,33-4,27 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,55-2,53 (m, 1H), 2,19-1,97 (m, 4H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,34-1,21 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H)
G-4-102		Ácido 6-[5-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-metilfenil]hexanoico	437,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,69 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,64-6,62 (m, 1H), 3,80-3,78 (m, 2H), 3,69-3,67 (m, 3H), 2,27-2,03 (m, 8H), 1,86-1,75 (m, 3H), 1,54-1,52 (m, 5H), 1,39 (s, 9H)
G-4-103		Ácido 6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-5-metilfenil]hexanoico	$[(M -1)]^-$ = 435,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ7,39-7,16 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,56 -6,50 (m, 3H), 3,83-3,79 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 1H), 2,49-2,45 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,21-2,06 (m, 3H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,32-1,21 (m, 4H)

G-4-104		Ácido 6-[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil) amino]-4-carbamoilbutoxi]-4-metilfenil]hexanoico	$[(M -1)]^-$ = 435,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,75-6,72 (m, 2H), 6,64 (d, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 4,03-3,69 (m,3H), 2,29-2,00 (m, 7H), 1,95-1,66 (m, 2H), 1,65-1,48 (m, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,30 – 1,26 (m, 2H)
G-4-105		Ácido 6-[5-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil) amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]hexanoico	441,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (s, 1H), 7,03 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,86-6,79 (m, 2H), 6,77-6,73 (m, 2H), 3,84-3,80 (m, 2H), 3,71-3,67 (m, 1H), 2,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,18 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,13-2,09 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,33-1,20 (m, 2H)
G-4-106		Ácido -[3-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil) amino]-4-carbamoilbutoxi]-5-fluorofenil]hexanoico	441,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,64-6,54 (m, 3H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,73-3,69 (m, 1H), 2,54 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,24-2,03 (m, 4H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,34-1,21 (m, 3H)

G-4-107		Ácido 6-(3-[[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutanamido]metil]fenil)hexanoico	450,25	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,22 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,11-7,08 (m, 2H), 4,46-4,31 (m, 2H), 4,11-4,04 (m, 1H), 2,69-2,54 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 4H), 2,15-2,04 (m,1H), 1,91-1,89 (m, 1H), 1,72-1,56 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,41-1,32 (m, 2H).
G-4-108		Ácido 6-[3-[(3*R*)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentil]fenil]hexanoico	421,15	(400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 11,91 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,9 Hz, 3H), 6,69 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 3,44-3,34 (m, 1H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,20 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,03 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 1,69-1,47 (m, 10H), 1,41 (s, 9H), 1,35-1,27 (m, 2H)
G-4-141		*N*-(4-carbamoil-1-[[2-fluoro-3-(4-hidroxibutil)fenil](metil)amino]butan-2-il)carbamato de *terc*-butilo	412,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (s, 1H), 6,94 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,79 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 15,4, 8,4 Hz, 2H), 6,56 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,41 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,04 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,56 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,17-1,96 (m, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,75-1,71 (m, 1H), 1,60-1,56 (m, 2H), 1,55 (s, 2H), 1,53 (s, 9H)

G-4-142		Ácido [(1*r*,4*s*)-4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclohexil]butanoico	428,20	Utilizado en la siguiente etapa directamente sin purificación
G-4-143		Ácido (1*s*,4*r*)-4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclohexil]butanoico	428,25	(300 MHz, CD3OD) δ 7,06 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 2H), 5,34-5,31 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 3H), 2,97-2,75 (m, 3H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,29-2,26 (m, 2H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,96-1,91 (m, 4H), 1,72-1,68 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 3H), 1,16-1,32 (m, 2H)
G-4-144		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(4-hidroxibutil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	399,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (s, 1H), 7,06-6,93 (m, 2H), 6,85-6,81 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,91 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,40 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,21-2,03 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 3H), 1,46-1,42 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)

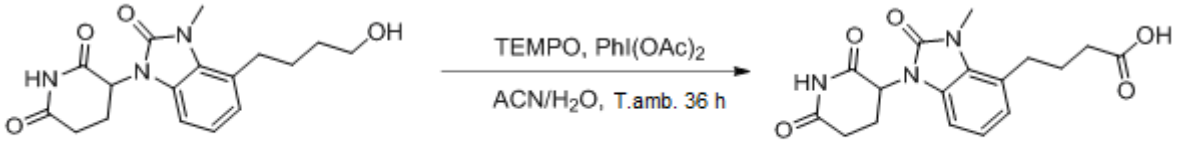
Ácido *Z*)-9-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]non-7-enoico (Intermedio G-4-80)



Intermedio G-4-80

[0001076] A una solución de ácido (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]non-7-inoico (400,00 mg, 1,040 mmol) en THF (10,00 ml) se agregó catalizador Lindlar (429,70 mg, 0,104 mmol) y quinazolina (27,08 mg, 0,208 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se hidrógeno a temperatura ambiente durante 36 h bajo atmósfera de hidrógeno utilizando un balón de hidrógeno. se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (340 mg, 80 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,96 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,76-6,67 (m, 1H), 6,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,55-5,41 (m, 2H), 4,00-3,94 (m, 2H), 3,28-3,03 (m, 2H), 2,28-2,13 (m, 3H), 2,08-1,99 (m, 4H), 1,77-1,64 (m, 1H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,43-1,40 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,37-1,23 (m, 4H). LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 387,20.

Ácido 4-[1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]butanoico (Intermedio G-4-81)



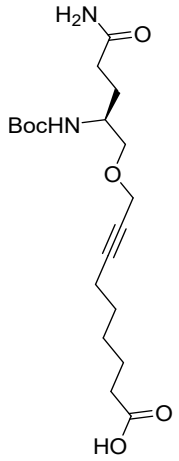
Intermedio B37 Intermedio G-4-81

[0001077] A una solución agitada de 3-[4-(4-hidroxibutil)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona (1,09 g, 3,289 mmol) en CH_3CN (10,00 ml) y H_2O (10,00 ml) se agregaron acetato de (acetiloxi)(fenil)-lambda3-iodanilo (2,33 g, 7,234 mmol) y TEMPO (0,13 g, 0,822 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L de FA); Eluyente B: ACN; Gradiente: 15 % - 35 % de B en 20 min; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Detector: UV 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 28 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (900 mg, 79 %):^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,11 (s, 1H),

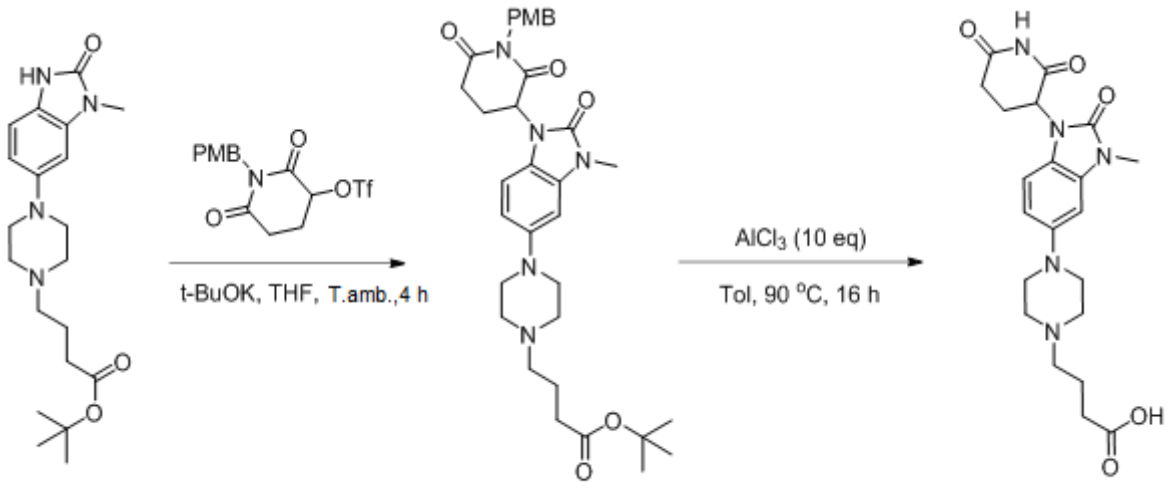
11,09 (s, 1H), 6,98 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 6,91-6,84 (m, 1H), 5,37 (dd, J = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,96-2,83 (m, 3H), 2,78-2,66 (m, 1H), 2,64 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,34 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 2H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 346,05.

[0001078] Los intermedios en la **Tabla 43** se prepararon de acuerdo con el procedimiento anterior para preparar el Intermedio G-4-81.

Tabla 43. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
G-4-82		Ácido 9-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]non-7-inoico	385,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,98 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 2,2 Hz, 2H), 3,50-3,48 (m, 1H), 3,35-3,28 (m, J = 8,4 Hz, 5H), 2,25-2,18 (m, J = 7,1, 3,4 Hz, 4H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,80-1,62 (m, 1H), 1,48-1,39 (m, 4H), 1,38 (s, 9H)

Ácido 4-[4-[1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperazin-1-il]butanoico (Intermedio G-4-83)

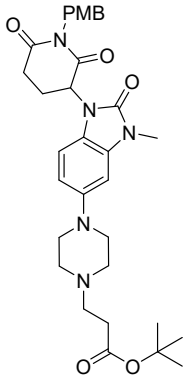


Intermedio G-4-83

[0001079] Etapa 1. 4-[4-(1-[1-[(4-metoxifenil)metil]-2,6-dioxopiperidin-3-il]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il)piperazin-1-il]butanoato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 4-[4-(3-metil-2-oxo-1H-1,3-benzodiazol-5-il)piperazin-1-il]butanoato de *terc*-butilo (3,40 g, 9,079 mmol) en THF (70,00 ml) se agregó *t*-BuOK (1,53 g, 13,619 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se agregó una solución de trifluorometanosulfonato de 1-[(4-metoxifenil)metil]-2,6-dioxopiperidin-3-ilo (4,50 g, 11,803 mmol) en THF (30,00 ml) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con NH_4Cl sat. (100 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (100 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc para producir el compuesto del título como un sólido azul oscuro (2,2 g, 40 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25-7,14 (m, 2H), 6,90-6,79 (m, 4H), 6,60-6,55 (m, 1H), 5,44 (dd, J = 13,1, 5,4 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,15-3,02 (m, 6H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,56-2,51 (m, 2H), 2,39-2,28 (m, 2H), 2,27-2,22 (m, 2H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,41 (s 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 606,35.

[0001080] Los intermedios en la **Tabla 44** se prepararon de acuerdo con la etapa 1 del procedimiento para preparar el Intermedio G-4-83.

Tabla 44. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

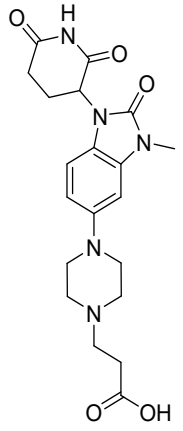
Intermedio	Estructura	Nombre Químico	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-RMN
G-10-1		3-[4-(1-[1-[(4-metoxifenil)metil]-2,6-dioxopiperidin-3-il]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il)piperazin-1-il]propanoato de *terc*-butilo	592,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25-7,17 (m, 2H), 6,90-6,79 (m, 4H), 6,60-6,54 (m, 1H), 5,44 (dd, J = 13,1, 5,4 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,11-3,04 (m, 4H), 2,87-2,67 (m, 4H), 2,60-2,54 (m, 4H), 2,41 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,42 (s, 9H)

[0001081] Etapa 2. Ácido 4-[4-[1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperazin-1-il]butanoico. A una solución agitada de 4-[4-(1-[1-[(4-metoxifenil)metil]-2,6-dioxopiperidin-3-il]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il)piperazin-1-il]butanoato de *terc*-butilo (500,00 mg, 0,825 mmol) en tolueno (50,00 ml) se agregó $AlCl_3$ (1100,65 mg, 8,254 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90 ^{o}C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (50 ml) a 0 ^{o}C. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa acuosa se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash^{TM} C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L de FA); Eluyente B: ACN; Gradiente: 10 % - 30 % de B en 15 min; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Detector: UV 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 17 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite amarillo claro (210 mg, 59 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 12,9, 5,4 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,24-3,18 (m, 4H), 2,93-2,83 (m, 4H), 2,76-2,57 (m, 4H), 2,31 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,11-1,87 (m, 2H), 1,86-1,72

(m, 2H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 430,10$

[0001082] Los intermedios en la **Tabla 45** se prepararon de acuerdo con la etapa 2 del procedimiento para preparar el Intermedio G-4-83.

Tabla 45. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
G-4-84		Ácido 3-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperazin-1-il]propanoico	416,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 12,9, 5,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,12-3,06 (m, 4H), 2,97-2,83 (m, 2H), 2,76-2,58 (m, 8H), 2,45 (t, J = 7,1 Hz, 2H)

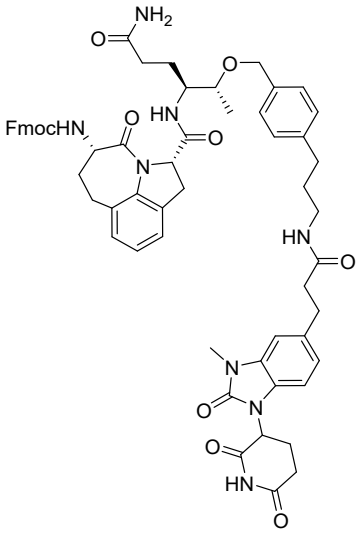
[0001083] Etapa 5. ((3S,6S)-6-(((2R,3S)-6-amino-2-((4-(16-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-oxo-7,10,13-trioxa-4-azahexadecil)bencil)oxi)-6-oxohexan-3-il)carbamoil)-4-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-3-il)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Intermedio G). A una solución de clorhidrato de (9H-fluoren-9-il)metil ((3S,6S)-6-(((2R,3S)-6-amino-2-((4-(3-aminopropil)bencil)oxi)-6-oxohexan-3-il)carbamoil)-4-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-3-il)carbamato (300 mg, 0,39 mmol) en DMA (10,0 ml) se agregaron ácido 2-(2-(2-(3-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)propoxi)etoxi)etoxi)acético (179 mg, 0,39 mmol), TEA (118 mg, 1,17 mmol) y HATU (190 mg, 0,50 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; Fase móvil A: agua (más 10 mmol/L de AcOH); Fase móvil B: CAN. Gradiente (B %): 40 % a 60 % en 20 min; Detector: UV 254/220 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a

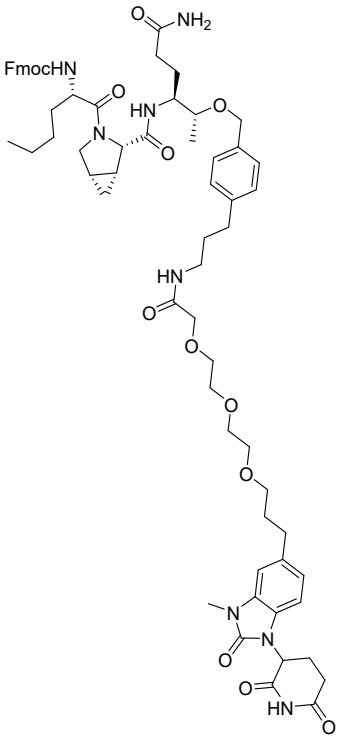
58 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (229 mg, 50 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,92-7,85 (m, 3H), 782-7,74 (m, 3H), 7,43 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,23-7,14 (m, 3H), 7,13-7,04 (m, 3H), 7,06-6,93 (m, 4H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,25 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,56-3,47 (m, 3H), 3,42 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,40-3,34(m, 12H), 3,31 (s, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,68-2,52 (m, 4H), 2,08 (s, 6H), 1,69 (s, 4H), 1,06 (d, J = 6,2 Hz, 3H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 1189,70.

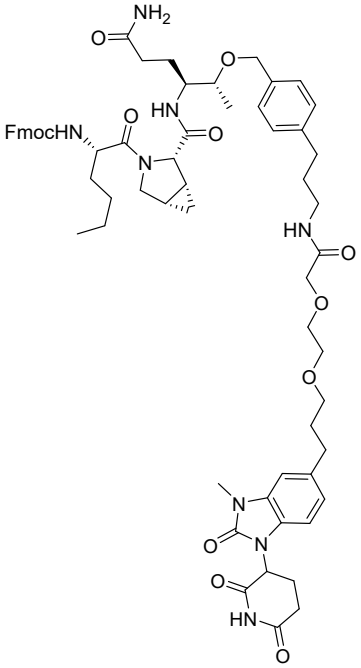
[0001084] Los siguientes intermedios en la **Tabla 46** se prepararon de acuerdo con la Etapa 5 anterior para preparar el Intermedio G.

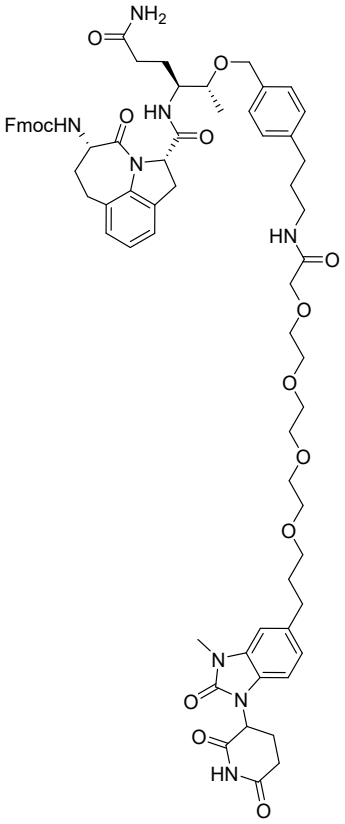
Tabla 46. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

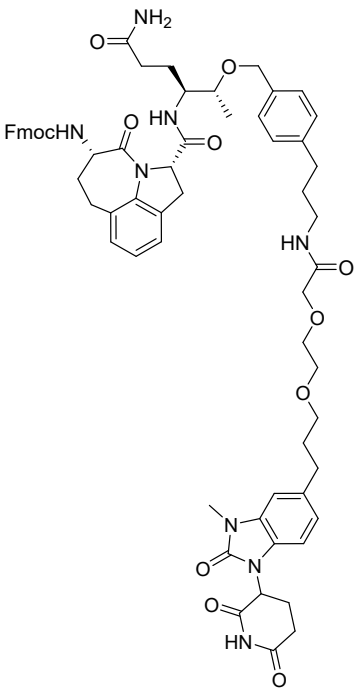
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H RMN**

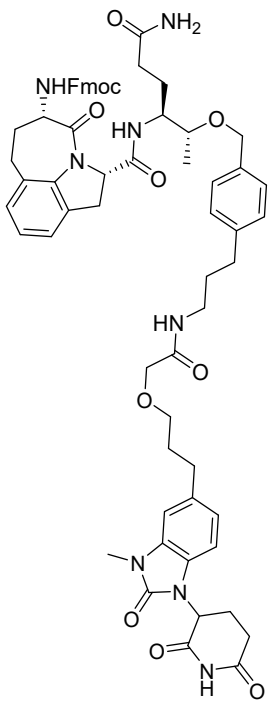
G1		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propanamido]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo	1057,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,76 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,33-7,14 (m, 3H), 7,10-7,03 (m, 4H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 13,0, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,27 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,44 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,10-2,98 (m, 3H), 2,90-2,80 (m, 3H), 2,70-2,56 (m, 2H), 2,41 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,1-2,00 (m, 4H), 1,78 (s, 1H), 1,64 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

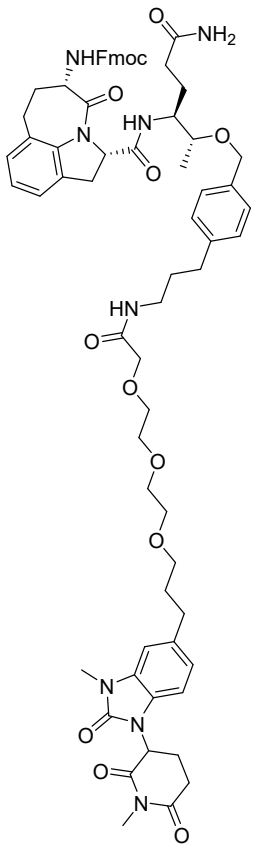
G2		*N*-[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[2-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)etoxi]acetamido]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1-oxohexan-2-il]carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo	1183,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,80-7,65 (m, 3H), 7,59 (dd, J = 12,1, 8,3 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 7,30-7,20 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,08-6,97 (m, 3H), 6,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,50-4,33 (m, 3H), 4,29-4,19 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,60-3,46 (m, 5H), 3,42-3,35 (m, 3H), 3,35-3,29 (m, 6H), 3,11 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,76-2,58 (m, 5H), 2,54 (s, 2H), 2,10-2,04 (m, 9H), 1,87-1,67 (m, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,33-1,22 (m, 4H), 1,08 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 0,56 (s, 2H).

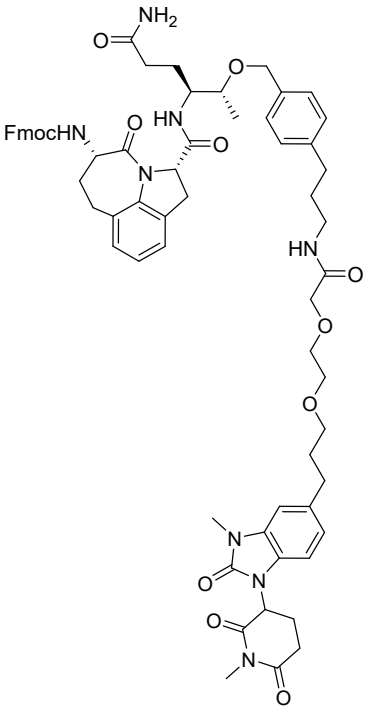
G3		*N*-[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)acetamido]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1-oxohexan-2-il]carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo	1139,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,75-7,70 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,32-7,20 (m, 3H), 7,16-7,10 (m, 3H), 7,08-6,97 (m, 3H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,34 (dd, J = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,62-3,53 (m, 6H), 3,44-3,35 (m, 3H), 3,12 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 14,9 Hz, 1H), 2,77-2,59 (m,3H), 2,54 (d, J = 1,9Hz, 9H), 2,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,08 (s, 2H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,33-1,22 (m, 4H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 7,2 Hz, 2H).

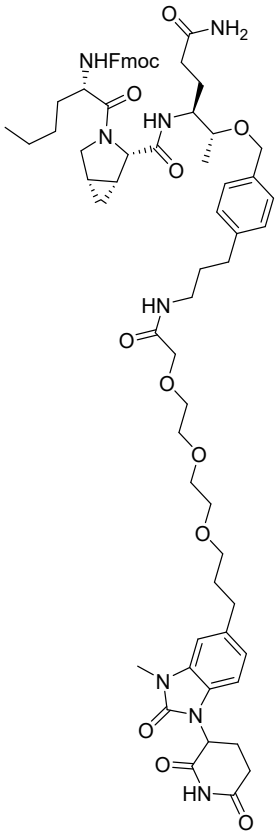
G4		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[15-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]-3,6,9,12-tetraoxapentadecanamido]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1,0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo	1233,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,95-7,81 (m, 3H), 7,81-7,69 (m, 4H), 7,43 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,20-6,92 (m, 10H), 6,86 (d, *J* =7,9 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,32-4,23 (m, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,68-3,53 (m, 9H), 3,54-3,41 (m, 6H), 3,44-3,35 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,21-3,08 (m, 3H), 3,05 (s, 1H), 2,86 (t, *J* = 14,4 Hz, 2H), 2,76-2,52 (m, 8H), 2,11-2,06 (m, 3H), 2,01 (s, 2H), 1,88-1,73 (m, 4H), 1,56 (s, 1H), 1,07 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

G5		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)acetamido]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo	1145,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,94-7,81 (m, 3H), 7,80-7,65 (m, 3H), 7,46-7,31 (m, 4H), 7,25-7,12 (m, 3H), 7,09 (dd, *J* = 8,0, 3,5 Hz, 2H), 7,06-6,97 (m, 4H), 6,93 (dd, *J* = 15,1, 7,7 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,33 (dd, *J* = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,70-3,57 (m, 4H), 3,50-3,38 (m, 5H), 3,37-3,25 (m, 3H), 3,12 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,74-2,60 (m, 4H), 2,54 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,15-1,99 (m, 6H), 1,92-1,65 (m, 5H), 1,53 (s, 1H), 1,07 (dd, *J* = 6,1, 1,8 Hz, 3H).

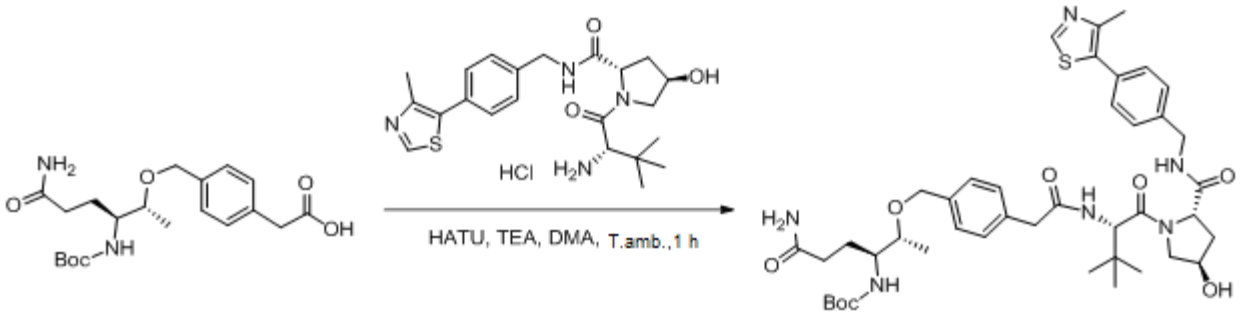
G6		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]acetamido)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo	1101,7	(400 MHz, DMSO-d6) δ 11,09 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,88 (dd, *J* = 19,4, 8,4 Hz, 2H), 7,39 (dt, *J* = 34,0, 7,4 Hz, 3H), 7,22-7,07 (m, 5H), 7,07-6,93 (m, 4H), 6,93-6,85 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,31-4,20 (m, 2H), 3,96-3,82 (m, 3H), 3,52-3,41 (m, 3H), 3,22-3,07 (m, 3H), 2,86 (t, *J* = 15,2 Hz, 2H), 2,76-2,61 (m, 3H), 2,61-2,51 (m, 9H), 2,14-2,04 (m, 7H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,72 (q, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,55 (s, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

G7		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[2-[2-(2-[3-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)etoxi]acetamido]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1203,9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,74 (dt, *J* = 15,1, 6,9 Hz, 4H), 7,43 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 7,13-6,92 (m, 7H), 6,85 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,40 (dd, *J* = 13,0, 5,3 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,27 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,61-3,49 (m, 6H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,46-3,35 (m, 3H), 3,32 (s, 5H), 3,12 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,02-2,91 (m, 1H), 2,85 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,77-2,60 (m, 4H), 2,55 (d, *J* = 8,0Hz, 3H), 2,08 (s, 6H), 2,12-1,96 (m, 1H), 1,76 (dp, *J* = 39,7, 6,9 Hz, 4H), 1,55 (s, 1H), 1,07 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

G8		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)acetamido]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1159,9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 12,7, 6,7 Hz, 4H), 7,43 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 7,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,07-7,01 (m, 3H), 6,99 (dd, *J* = 14,3, 7,7 Hz, 2H), 6,85 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,76 (s, 4H), 5,40 (dd, *J* = 13,0, 5,3 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,27 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H), 4,13 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,64-3,51 (m, 5H), 3,43 (q, *J* = 6,0 Hz, 4H), 3,13 (q, *J* = 6,6 Hz, 3H), 3,03 (s, 4H), 3,01-2,91 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 2H), 2,77-2,61 (m, 4H), 2,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,11-1,96 (m, 1H), 1,83 (p, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,71 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,55 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 1,07 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

G9		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1183,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,74 (q, J = 8,0, 7,5 Hz, 3H), 7,42 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,99-6,91 (m, 3H), 6,90-6,84 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,36 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,27 (dd, J = 12,6, 6,9 Hz, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,57 (d, J = 9,7 Hz, 7H), 3,40 (dt, J = 19,8, 6,2 Hz, 5H), 3,06 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,97 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,86 (d, J = 16,6 Hz, 2H), 2,77-2,66 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 3H), 2,18-2,08 (m, 10 H), 2,01 (s, 3H), 1,82 (dt, J = 15,2, 7,6 Hz, 6H), 1,55 (s, 2H), 1,35-1,23 (m, 4 H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

_N_-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio G10)



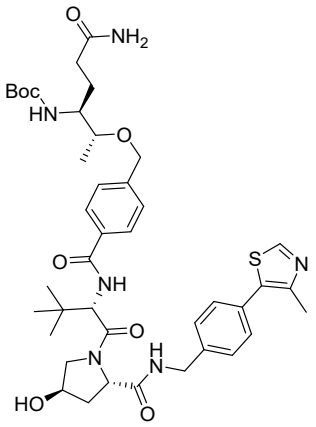
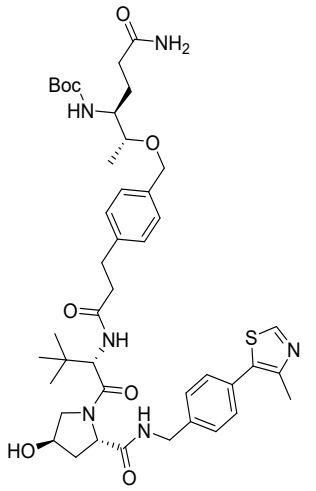
Intermedio G10

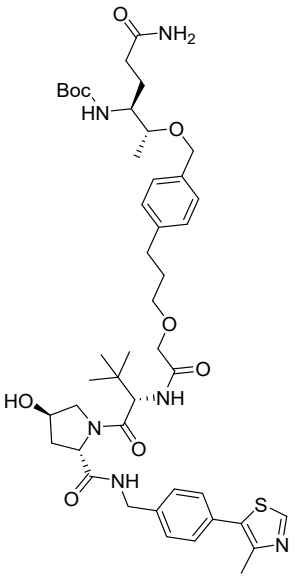
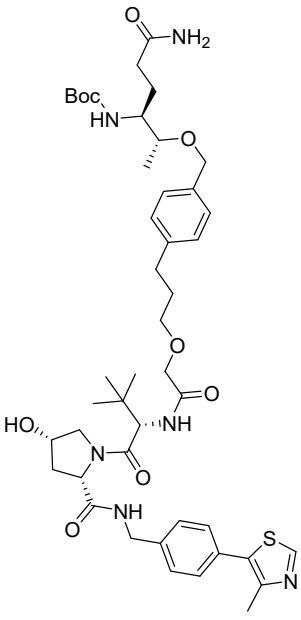
[0001085] A una solución de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (302 mg, 0,65 mmol) en DMA (3,00 ml) se agregaron ácido [4-([[(2R,3S)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]acético (150 mg, 0,38 mmol), TEA (154 mg, 1,52 mmol) y HATU (188 mg, 0,49 mmol) a 25 ºC bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitación durante 1 hora adicional, la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L de AcOH); Eluyente B: ACN; Gradiente: 35 % - 55 % de B en 25 min; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Detector: UV 254/220 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 46 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como una espuma blanca (200 mg, 65 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,41-7,25 (m, 6H), 7,21 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,43-6,11 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 4,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,65-4,44 (m, 4H), 4,44-4,27 (m, 2H), 4,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,74-3,52 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,44 (s, 1H), 2,23 (s, 2H), 2,14 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,66 (s, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,18 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H); MS (ESI, *m/z*): $[(M+1)]^+$ = 807,35.

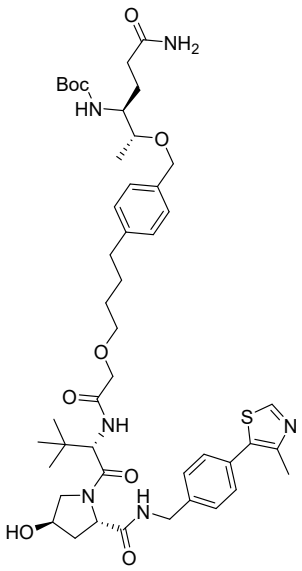
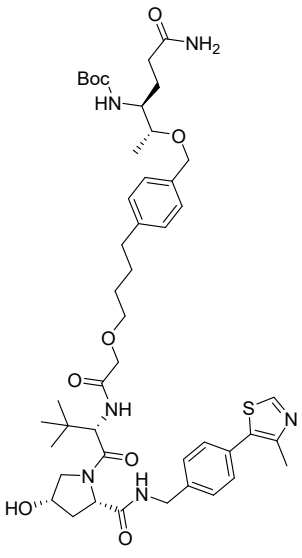
[0001086] Los siguientes intermedios en la **Tabla 47** se prepararon de acuerdo con el procedimiento anterior para preparar el Intermedio G10.

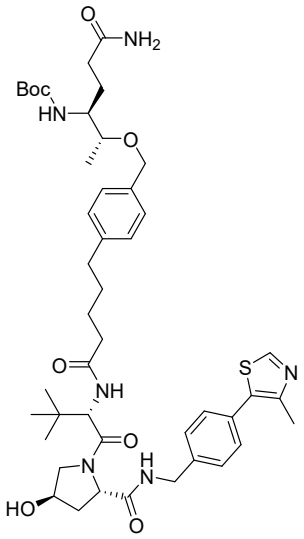
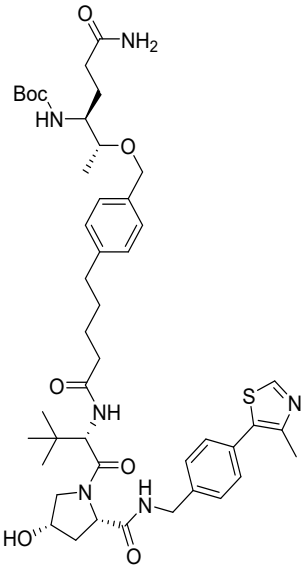
Tabla 47. Datos de caracterización para intermedios preparados de acuerdo con el procedimiento anterior.

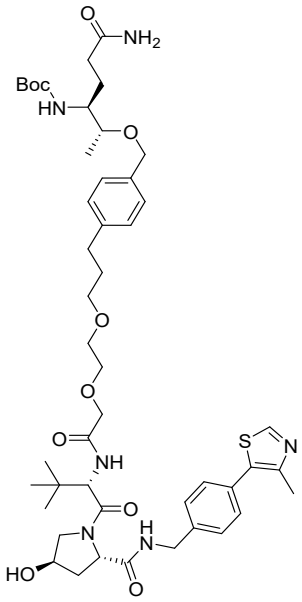
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M+1)]^+$**	**^{1}H-RMN**

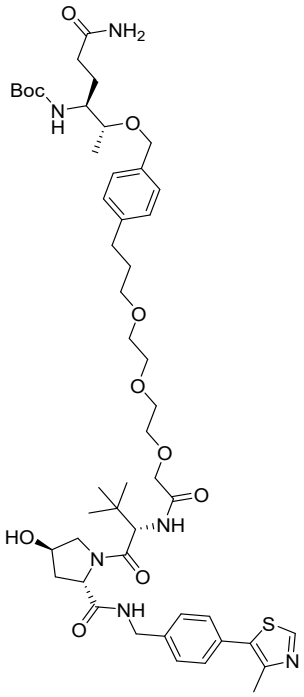
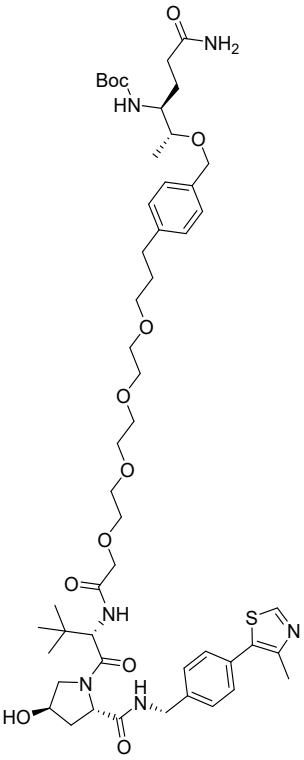
G11		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	793,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,44-7,41 (m, 6H), 7,22 (s, 1H), 6,71-6,61 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,78 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 4,47 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 14,0, 4,5 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,25 (dd, J = 15,3, 5,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,33 (s, 1H), 2,46-2,42 (m, 3H), 2,06 (s, 4H), 1,91 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 1,79 (s, 1H), 1,49 (s, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,11-0,98 (m, 12H).
G12		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]etil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	821,6	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (s, 1H), 7,42-7,32 (m, 5H), 7,22 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,36 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,95 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,61-4,52 (m, 4H), 4,41-4,33 (m, 2H), 4,06 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,70-3,51 (m, 3H), 3,02-2,86 (m, 2H), 2,53-2,52 (m, 5H), 2,24 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,17 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,19 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,90 (s, 9H).

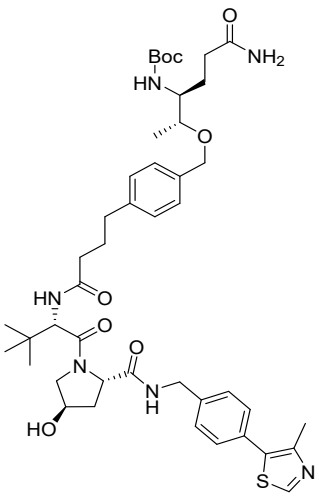
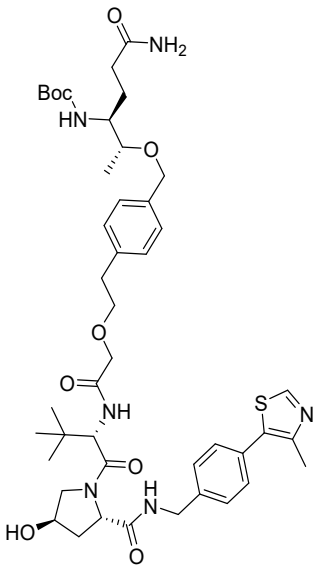
G13		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	865,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,61 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 5H), 7,23-7,13 (m, 5H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,49-4,34 (m, 5H), 4,26 (dd, *J* = 15,9, 5,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,70-3,59 (m, 2H), 3,50-3,37 (m, 4H), 2,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,12-1,74 (m, 8H), 1,38 (s, 9H), 1,05 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).
G14		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	865,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,68 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 5H), 7,27-7,15 (m, 4H), 7,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,45 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,48-4,35 (m, 1H), 4,33-4,20 (m, 2H), 3,99-3,85 (m, 3H), 3,65 (s, 1H), 3,51-3,43 (m, 4H), 2,63 (q, *J* = 8,9, 8,3 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,35 (ddd, *J* = 13,9, 8,5, 5,7 Hz, 1H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 4H), 1,48 (s, 1H), 1,38 (d, *J* = 2,3 Hz, 9H), 1,06 (dd, *J* = 6,2, 3H), 0,96 (s,

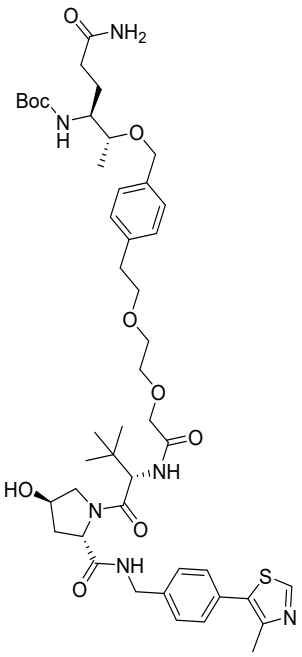
				9H).
G15		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)butil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	879,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,46-7,34 (m, 5H), 7,25-7,10 (m, 5H), 6,71-6,56 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,49-4,34 (m, 5H), 4,31-4,21 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,66 (s, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,53-3,38 (m, 4H), 2,59 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,91 (s, 1H), 1,63 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,56 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,05 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).
G16		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)butil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	879,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 3H), 7,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,24-7,19 (m, 3H), 7,17-7,11 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42-4,40 (m, 4H), 4,31 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 14,6 Hz, 2H), 3,93-3,84 (m, 3H), 3,31 (s, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,44 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,44 (s, 2H), 2,34 (s, 1H), 1,76 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,55 (s,

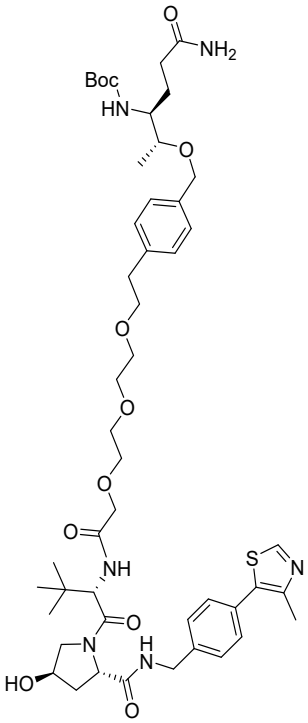
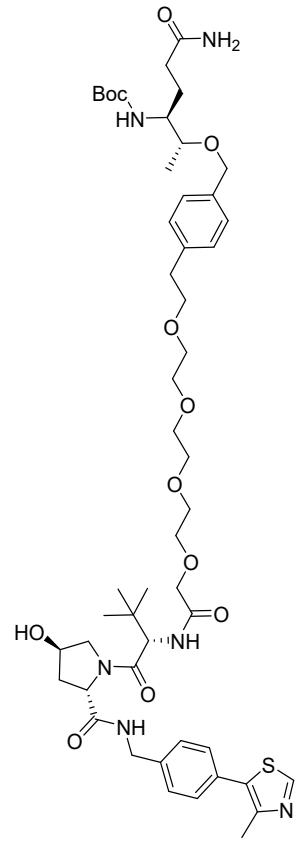
				2H), 1,46 (s, 1H), 1,38 (d, *J* = 3,6 Hz, 9H), 1,05 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).
G17		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	849,6	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,42 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,68-4,34 (m, 8H), 3,92 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 3,68-3,46 (m, 3H), 2,63 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,37-2,21 (m, 6H), 2,10 (ddd, *J* = 13,2, 9,0, 4,5 Hz, 1H), 1,98 (d, *J* = 15,7 Hz, 2H), 1,66-1,65 (m, 5H), 1,45 (s, 9H),1,21-1,13 (m, 3H), 1,05 (s, 9H).
G18		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de	849,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,62 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 3H), 7,12 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,45 (dd, *J* = 9,2, 6,7 Hz, 2H), 4,42 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H), 4,36 (dd, *J* = 8,6, 6,1 Hz, 1H), 4,31-4,16 (m, 2H), 3,93 (dd, *J* = 10,0, 5,7 Hz, 1H), 3,42 (ddd, *J* = 15,9, 11,0, 5,8 Hz, 2H), 2,54 (d,

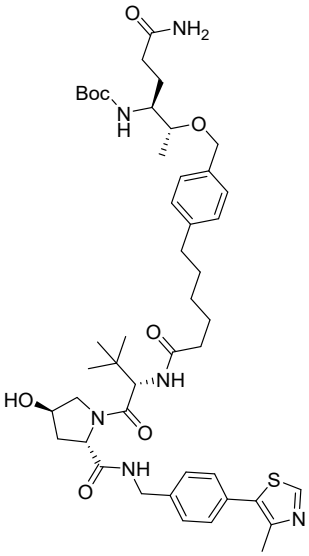
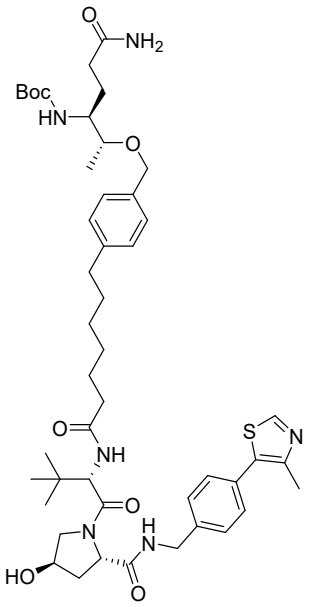
		terc de butilo		*J* = 7,1 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,37-2,24 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,74 (dt, *J* = 12,4, 6,0 Hz, 1H), 1,51 (s, 4H), 1,49 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,05 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).
G19		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)etoxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	909,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,59 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,41-7,38 (m, 4H), 7,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,73-6,57 (m, 2H), 5,15 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,50-4,34 (m, 5H), 4,26 (dd, *J* = 15,7, 5,6 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,73-3,59 (m, 4H), 3,54 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H), 3,45-3,36 (m, 4H), 2,59 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,45-2,43 (m, 3H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,92 (s, 2H), 1,86-1,74 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,06 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).

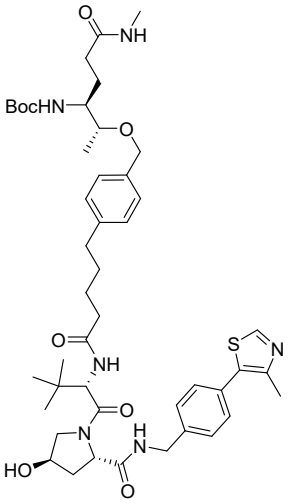
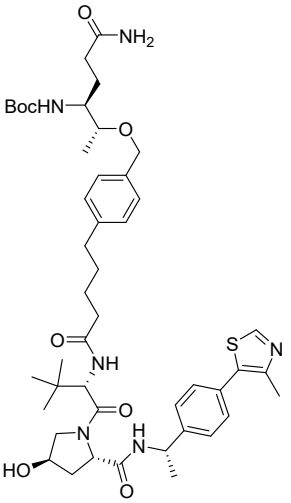
G20		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[2-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)etoxi]etoxi]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	953,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,60 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 4H), 7,26-7,19 (m, 3H), 7,14 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 6,71-6,55 (m, 2H), 5,15 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,48-4,34 (m, 5H), 4,25 (dd, J = 15,9, 5,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,68 (dd, J = 10,9, 3,9 Hz, 1H), 3,65-3,52 (m, 8H), 3,49 (t, J = 4,8 Hz, 3H), 3,42-3,31 (m, 4H), 2,58 (dt, J = 15,3, 7,5 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,04 (td, J = 10,0, 9,6, 5,4 Hz, 2H), 1,82-1,71 (m, 3H), 1,47 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).
G21		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(1-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-	997,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,40 (d, J = 3,2 Hz, 5H), 7,25-7,18 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,60 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,49-4,32 (m, 5H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,96 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 3,71-3,41 (m, 9H), 3,41-3,33 (m, 2H), 2,58 (t, J = 7,9 Hz, 3H), 2,44 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 2,06-2,04 (m, 4H), 1,91 (s, 2H), 1,78-7,74 (m, 4H), 1,48 (s,

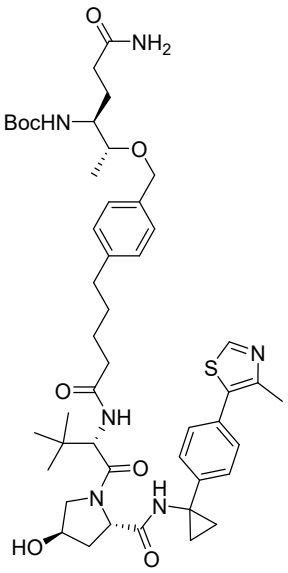
		il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo		1H), 1,38 (d, *J* = 3,1 Hz, 9H), 1,06 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 2,9 Hz, 9H).
G22		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	835,4	(400 MHz,$CDCl_3$) δ 8,93 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 5H), 7,25-7,21 (m, 3H), 7,13 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,30-6,23 (m, 1H), 5,77-5,46 (m, 1H), 4,73 (q, *J* = 10,0, 7,9 Hz, 2H), 4,64-4,56 (m, 2H), 4,56-4,47 (m, 2H), 4,34 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 4,15 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,65-3,52 (m, 3H), 3,50-3,49 (m, 3H), 2,59-2,58 (m, 6H), 2,27-2,11 (m, 4H), 1,93 (s, 2H), 1,60 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).
G23		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)etil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato	851,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,61 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 4H), 7,35 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,23-7,22 (m, 4H), 6,68 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,50-4,34 (m, 5H), 4,26 (dd, *J* = 15,9, 5,6 Hz, 1H), 3,97-3,88 (m, 2H), 3,75-3,64 (m, 3H), 3,61 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,45-3,34 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,85 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,45-2,43 (m, 3H), 2,08 (s, 1H), 2,08 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H),

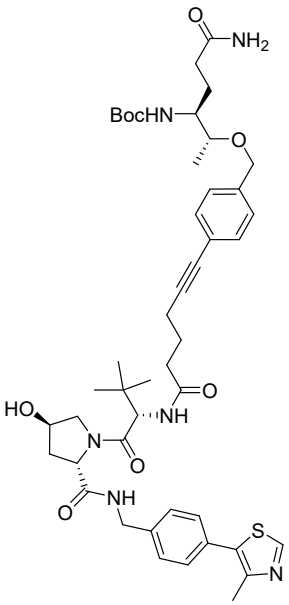
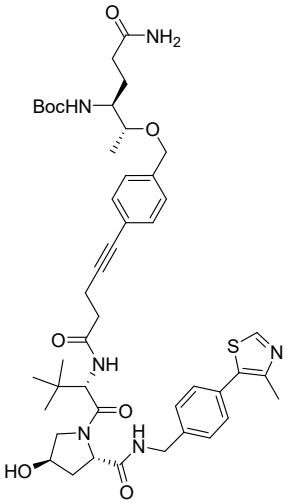
				2,06-1,98 (m, 1H), 1,91 (tt, *J* = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,04 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H).
G24		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[2-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)etoxi]etil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	895,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,59 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,49-7,39 (m, 4H), 7,26-7,12 (m, 5H), 6,67 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,15 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,51-4,35 (m, 5H), 4,26 (dd, *J* = 15,7, 5,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,70-3,54 (m, 8H), 3,32 (s, 1H), 2,82 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,09 (s, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,79 (s, 1H), 1,48 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).

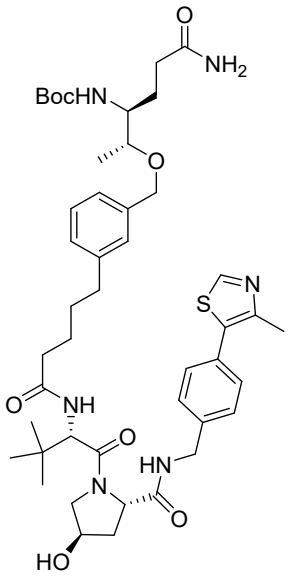
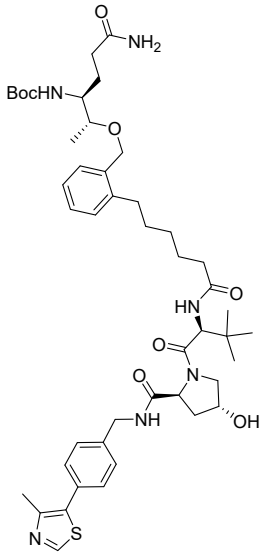
G25		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(2-[2-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)etoxi]etoxi]etil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	939,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,47-7,38 (m, 5H), 7,25-7,13 (m, 5H), 6,68 (s, 1H), 6,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,49-4,34 (m, 5H), 4,24 (dd, J = 16,0, 5,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,72-3,50 (m, 8H), 3,18 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,44 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,79 (s, 1H), 1,46 (s, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,05 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).
G26		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(1-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato	983,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,59 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,46-7,39 (m, 5H), 7,31-7,16 (m, 5H), 6,72-6,55 (m, 2H), 5,15 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 4,37 (dd, J = 10,8, 4,6 Hz, 2H), 4,25 (dd, J = 15,7, 5,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,68 (dd, J = 10,7, 4,0 Hz, 1H), 3,64-3,50 (m, 14H), 3,46-3,36 (m, 2H), 2,78 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,12-2,01 (m, 3H), 1,79 (dtd, J = 13,7, 7,1, 6,5, 3,4 Hz, 1H), 1,50 (dt, J = 14,1, 8,6 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H),

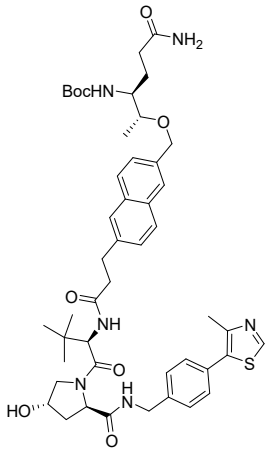
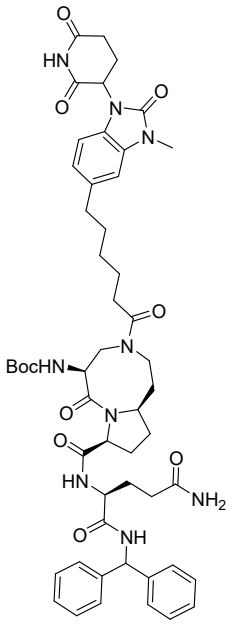
		de *terc* de butilo		1,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).
G27		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	863,5	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (s, 1H), 7,43-7,31 (m, 5H), 7,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,88 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,73 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,64-4,48 (m, 4H), 4,42-4,30 (m, 2H), 4,13 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,69-3,58 (m, 3H), 2,60 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,27 (t, *J* = 6,9Hz, 2H), 2,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,16-2,10 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,72-1,57 (m, 5H), 1,45 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).
G28		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(6-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]hexil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato	877,6	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,87 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,60-4,42 (m, 5H), 4,35 (d, *J* = 15,5 Hz, 2H), 3,90 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 3,63-3,46 (m, 2H), 2,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,32-2,11 (m, 4H), 2,08 (td, *J* = 8,9, 4,5 Hz, 1H), 1,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 1,59 (s,

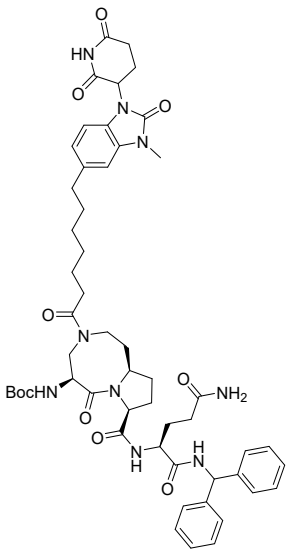
		de *terc* de butilo		5H), 1,43 (s, 9H), 1,37-1,32 (m, 6H), 1,17 (dd, *J* = 13,8, 6,6 Hz, 3H), 1,03 (s, 9H).
G29		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]-1-(metilcarbamoil)pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	863,7	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 7,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,71 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,58-4,49 (m, 3H), 4,40-4,31 (m, 2H), 4,09 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,60 (m, 3H), 2,79 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,62 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,28-2,12 (m, 5H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 5H), 1,44 (s, 9H), 1,19 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).
G30		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan	863,4	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 7,52-7,40 (m, 4H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 5,10-4,97 (m, 1H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,62-4,52 (m, 2H), 4,52-4,42 (m, 2H), 3,90 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 11,0, 4,0 Hz, 1H), 3,64-3,46 (m, 2H), 2,65 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,42-2,13 (m, 2H), 1,98 (dtd, *J* = 13,1, 8,5, 3,6 Hz, 2H), 1,70-1,61 (m, 6H), 1,53 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H),

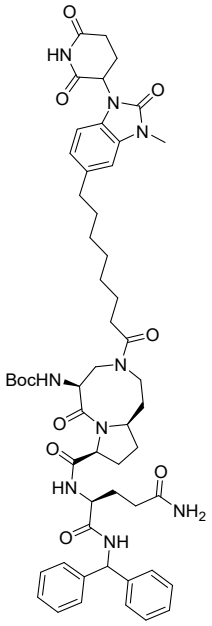
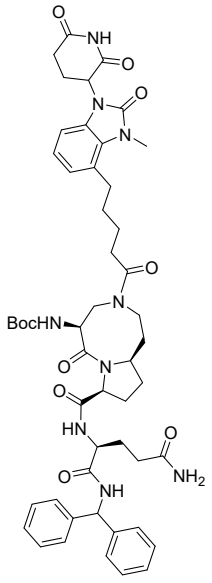
		-3-il]carbamato de *terc* de butilo		1,44-1,42 (m, 2H), 1,18 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H).
G31		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	875,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,37-7,27 (m, 4H), 7,26-7,20 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 4,39 (dd, *J* = 17,1, 9,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,47-3,36 (m, 2H), 2,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,33 (dt, *J* = 13,9, 6,9 Hz, 1H), 2,15 (dd, *J* = 14,0, 7,5 Hz, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,79 (s, 1H), 1,60-1,40 (m, 7H), 1,39 (s, 9H), 1,29-1,20 (m, 1H), 1,23-1,10 (m, 2H), 1,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).

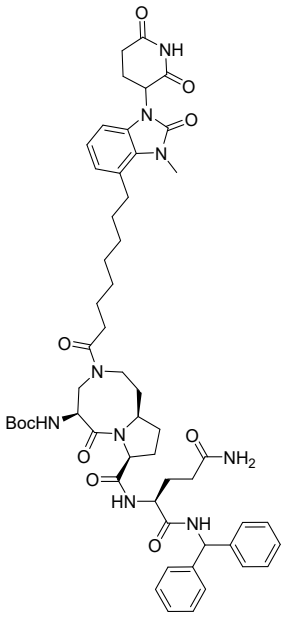
G32		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pent-1-in-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	859,3	Se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional
G33		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]but-1-in-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	845,4	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 7,51-7,40 (m, 4H), 7,37-7,26 (m, 4H), 4,73-4,68 (m, 1H), 4,60-4,47 (m, 5H), 4,41-4,33 (m, 1H), 3,92 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,51 (p, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,68-2,47 (m, 5H), 2,34-2,18 (m, 3H), 2,13-1,92 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,17 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H).

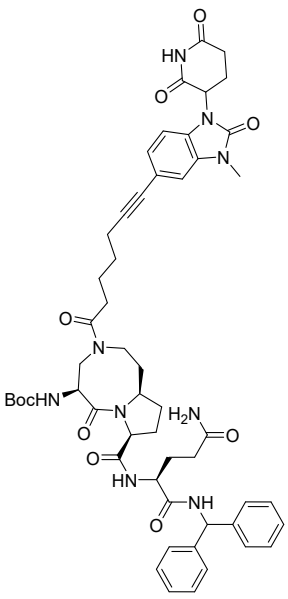
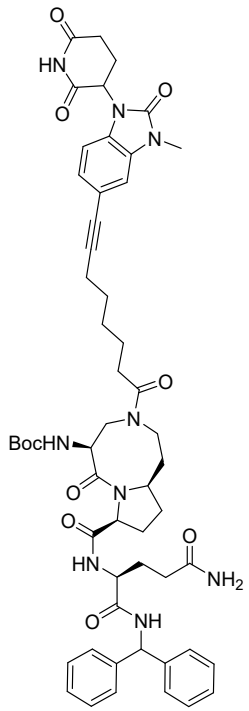
G34		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	849,3	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17-7,08 (m, 1H), 4,69-4,44 (m, 7H), 4,37 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,50 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 2,65 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,29-2,16 (m, 2H), 2,15-1,97 (m, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,70-1,60 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H).
G35		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[2-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	863,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,25-7,11 (m, 4H), 6,71 (s, 1H), 6,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,57-4,49 (m, 2H), 4,46-4,40 (m, 3H), 4,36 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 15,9, 5,5 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 2,58 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,29 (dt, J = 14,8, 7,6 Hz, 2H), 2,15-1,99 (m, 5H), 1,91 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,60-1,43 (m, 4H), 1,39 (s,

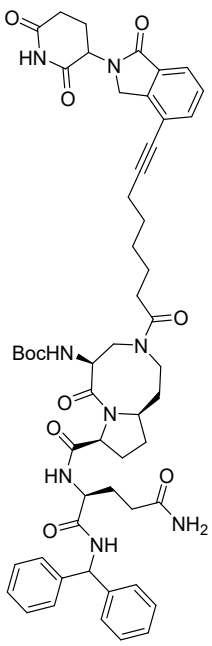
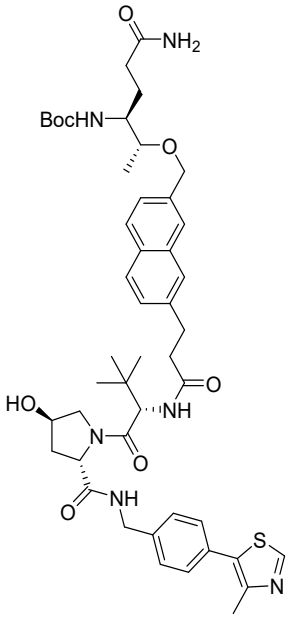
				9H), 1,34-1,28 (m, 2H), 1,08 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).
G36		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[6-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]etil)naftalen-2-il]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	871,6	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 7,82-7,74 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,47-7,36 (m, 3H), 4,73 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,64-4,50 (m, 3H), 4,49 (s, 1H), 4,36 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 10,9, 4,0 Hz, 1H), 3,64-3,52 (m, 1H), 3,10 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,81-2,61 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,36-2,17 (m, 2H), 2,13-1,97 (m, 1H), 1,75-1,58 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,21 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,16-1,01 (m, 2H), 0,92 (s, 9H).
G37		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	976,2	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,68 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,03-7,79 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,36-7,17 (m, 14H), 6,90-6,78 (m, 2H), 6,78-6,60 (m, 1H), 6,53-6,42 (m, 1H), 6,20 (dd, *J* = 8,2, 3,5 Hz, 1H), 5,89-5,73 (m, 2H), 5,31-5,10 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,46-4,28 (m, 2H), 4,10-3,79 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,41-3,27 (m, 1H), 3,26-3,09 (m, 1H), 3,07-2,95 (m, 1H), 2,93-2,78 (m, 1H), 2,78-2,56 (m, 3H), 2,56-2,35 (m, 1H), 2,34-2,08 (m, 4H),

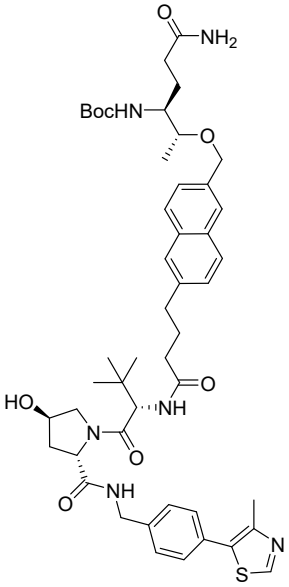
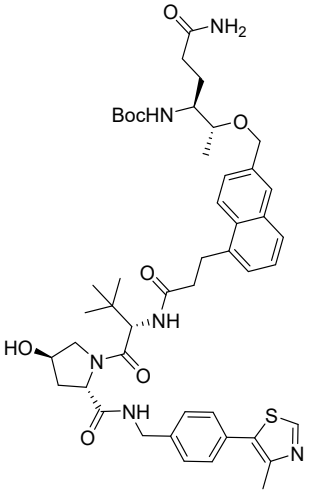
				2,06-1,78 (m, 2H), 1,78-1,53 (m, 5H), 1,51-1,40 (m, 9H), 1,40-1,22 (m, 2H).
G38		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	990,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,80-8,65 (m, 1H), 8,18 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,40-7,14 (m, 10H), 7,04-6,91 (m, 2H), 6,86 (dt, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,19-4,05 (m, 1H), 3,71 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,54-3,34 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,28-2,98 (m, 2H), 2,90 (ddd, J = 16,8, 12,6, 5,1 Hz, 1H), 2,80-2,55 (m, 6H), 2,48-2,23 (m, 2H), 2,20-2,09 (m, 6H), 2,06-1,69 (m, 2H), 1,69-1,46 (m, 5H), 1,43-1,25 (m, 15H).

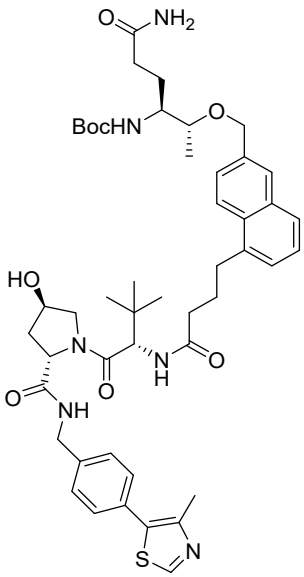
G39		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[8-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]octanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	1004,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,19 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,38-7,19 (m, 11H), 7,05-6,91 (m, 2H), 6,85 (dt, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 4,48-4,30 (m, 2H), 4,20-4,05 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,25-3,30 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,75-2,56 (m, 4H), 2,47-2,25 (m, 2H), 2,19-1,65 (m, 10H), 1,65-1,45 (m, 8H), 1,37 (s, 9H), 1,36-1,25 (m, 4H).
G40		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]pentanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	962,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 18,3, 8,4 Hz, 1H), 7,35-4,10 (m, 12H), 7,03-6,92 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,76-6,70 (m, 1H), 6,46 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,37 (dd, *J* = 12,4, 5,3 Hz, 1H), 4,45-4,36 (m, 3H), 4,13 (s, 1H), 3,76 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 3,9 Hz, 3H), 3,21 (s, 1H), 3,10 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,00-2,90 (m, 3H), 2,78-2,50 (m, 4H), 2,12 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,09-2,00 (m, 5H),

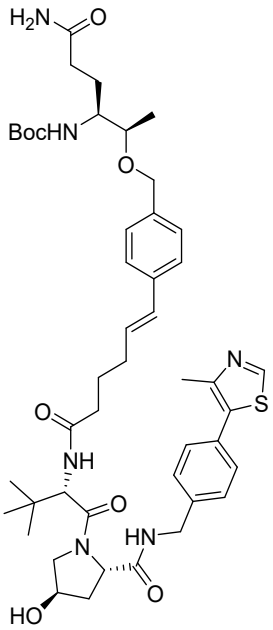
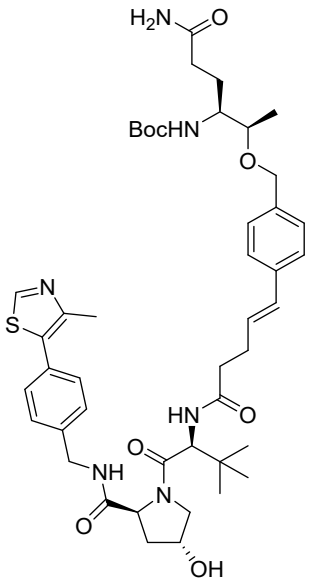
				2,00-1,86 (s, 1H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,70-1,50 (s, 5H), 1,38 (s, 9H).
G41		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[8-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]octanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	1004,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,38-7,20 (m, 11H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,86 (dt, J = 5,9, 2,9 Hz, 1H), 6,80-6,70 (m, 1H), 6,47 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,45-4,30 (m, 3H), 4,19-4,01 (m, 1H), 3,71 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,21 (s, 1H), 3,08 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,97-2,90 (m, 3H), 2,72 (td, J = 13,0, 4,5 Hz, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,44 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 6H), 1,98 (dd, J = 12,2, 5,9 Hz, 2H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,85-1,18 (m, 3H), 1,66-1,47 (m, 6H), 1,37 (s, 9H), 1,36-1,25 (m, 2H).

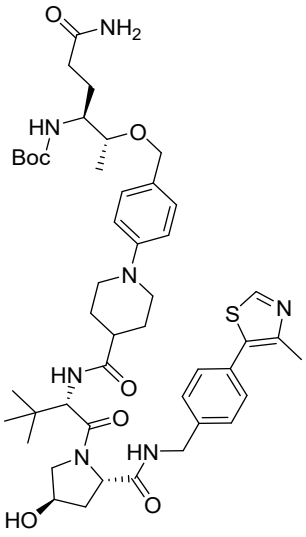
G42		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hept-6-inoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	986,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 7,40-7,17 (m, 14H), 7,09 (s, 2H), 6,76-6,70 (m, 1H), 6,50 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,38 (dd, J = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 4,50-4,30 (m, 3H), 4,14 (s, 2H), 3,72 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,96-2,81 (m, 1H), 2,77-2,57 (m, 3H), 2,48-2,39 (m, 3H), 2,22-1,98 (m, 4H), 1,92 (s, 2H), 1,86-1,51 (m, 6H), 1,39 (s, 9H).
G43		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[8-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]oct-7-inoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	1000,2	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,03 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,88 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,71-7,47 (m, 1H), 7,34-7,18 (m, 15H), 7,15-6,97 (m, 3H), 6,72 (dd, J = 13,0, 8,1 Hz, 1H), 6,55-6,45 (m, 1H), 6,19 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 5,91-5,71 (m, 2H), 5,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,66-4,36 (m, 2H), 4,25-4,13 (m, 1H), 4,09-3,70 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,20-2,93 (m, 2H), 2,90-2,60 (m, 3H), 2,59-2,33 (m, 4H), 2,33-1,91 (m, 6H), 1,91-1,37 (m, 14H).

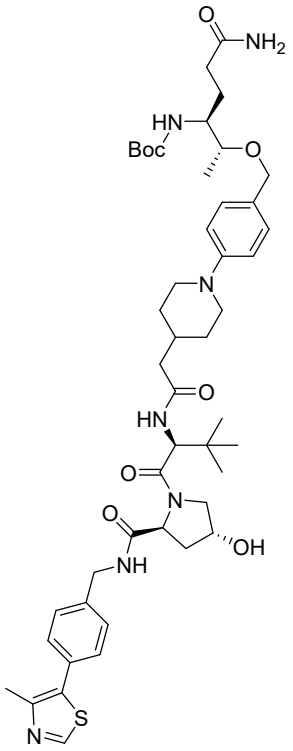
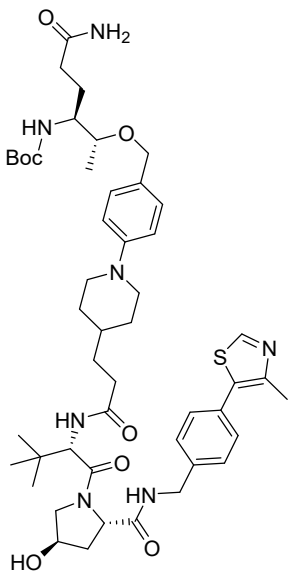
G44		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[8-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3H-isoindol-4-il]oct-7-inoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	985,7	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92-7,71 (m, 2H), 7,61-7,50 (m, 1H), 7,46 (dt, *J* = 8,8, 7,4 Hz, 1H), 7,39-7,16 (m, 15H), 6,29-6,18 (m, 1H), 5,82-5,67 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,38-5,15 (m, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,77-4,20 (m, 4H), 4,11 (s, 1H), 3,90-3,75 (m, 1H), 3,72-3,03 (m, 2H), 2,94-2,72 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 4H), 2,38-1,87 (m, 6H), 1,70-1,47 (m, 12H), 1,45 (s, 9H).
G45		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[7-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]etil)naftalen-2-il]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	871,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,58-8,55 (m, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,83-7,79 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,41 (m, *J* = 8,3 Hz, 6H), 7,24 (s, 1H), 6,73-6,61 (m, 2H), 5,16 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,69 -4,53 (m, 3H), 4,50-4,34 (m, 3H), 4,23-4,21 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 2H), 3,53-3,41 (m, 2H), 3,20-3,07 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,72-2,69 (m, 1H), 2,45 (s, 3H) 2,04-1,98 (m, 4H), 1,87-1,65 (m, 1H), 1,41-1,39 (m, 1H), 1,38 (s, 9H),1,10 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H)

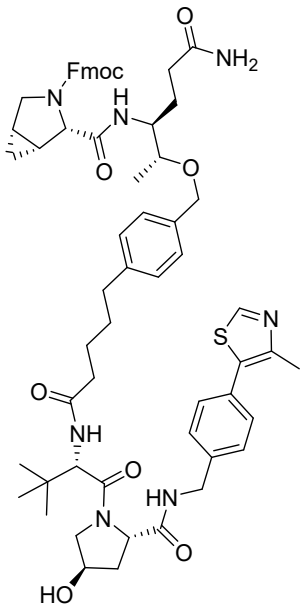
G46		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[6-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)naftalen-2-il]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	885,40	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 7,90-7,73 (m, 4H), 7,66 (s, 1H), 7,52-7,34 (m, 5H), 4,78-4,50 (m, 5H), 4,37 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 3,68-3,47 (m, 3H), 2,90-2,77 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,42-2,19 (m, 4H), 2,16-1,98 (m, 4H), 1,66 (s, 1H), 1,41 (s, 7H), 1,40 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H), 1,22 (dd, *J* = 6,1, 3,1 Hz, 4H), 1,06 (s, 9H)
G47		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[5-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]etil)naftalen-2-il]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	871,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,58 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 6H), 7,24 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,67-4,56 (m, 2H), 4,49-4,35 (m, 3H), 4,22 (dd, *J* = 15,7, 5,3Hz, 1H), 3,71-3,67 (m, 2H), 3,50-3,44 (m, 3H), 3,28-3,24 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,05 (t, *J* = 10,6 Hz, 3H), 1,90-1,80 (m, 4H), 1,50 (s, 1H), 1,37

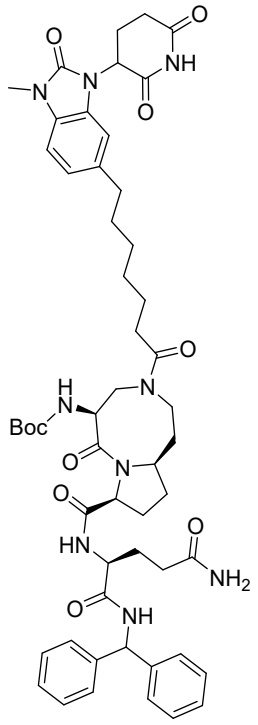
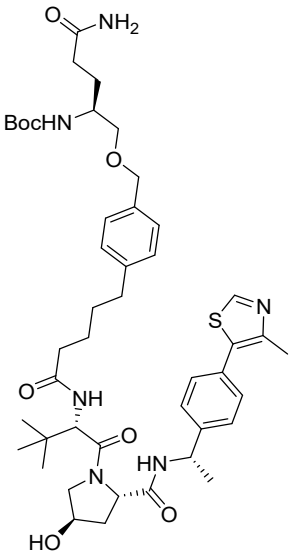
				(s,9H), 1,11 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H).
G48		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[5-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)naftalen-2-il]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	885,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,56 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,44-,40 (m, 3H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,72-6,61 (m, 2H), 5,13 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,68-4,58 (m, 3H), 4,45-4,42 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,53-3,42 (m, 2H), 3,02-2,97 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,39 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,28-2,25 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 3H), 1,95-1,80 (m, 4H), 1,56- 1,46 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,11 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).

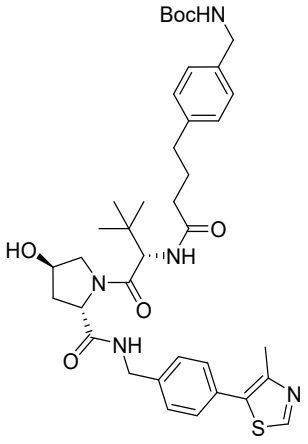
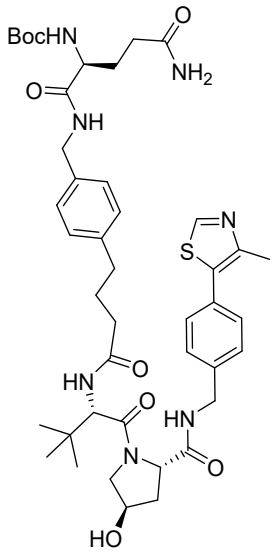
G49		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[(1*E*)-5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pent-1-en-1-il]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	861,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 9H), 7,28-7,20 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,61 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,33-6,22 (m, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,13 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 4,62-4,51 (m, 2H), 4,47-4,41 (m, 4H), 4,36 (s, 1H), 4,25-4,19 (m, 2H), 3,48-3,36 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 2H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,08-1,04 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H)
G50		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[(1*E*)-4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]but-1-en-1-il]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	847,35	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1H), 7,38-7,34 (m, 5H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,41 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,21-6,10 (m, 2H), 5,39-5,33 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,84 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,71-4,45 (m, 6H), 4,38-4,28 (m, 2H), 4,08 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,68-3,52 (m, 3H), 2,54-2,52 (m, 3H), 2,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,23 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,12-2,03 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,63-1,58 (m, 2H) 1,42 (s, 9H), 1,25 (s, 1H), 1,18 (d, J = 6,2 Hz,

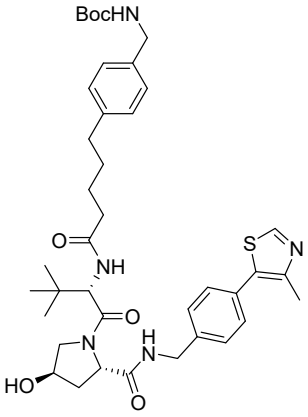
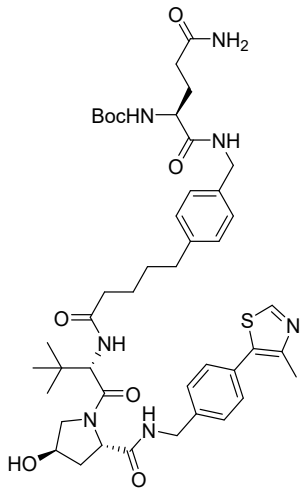
				3H), 0,91 (s, 9H)
G51		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]piperidin-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	877,13	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,58 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,57 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 3H), 4,23 (dd, *J* = 15,8, 5,5 Hz, 1H), 3,73-3,63 (m, 5H), 2,71-2,59 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,11-1,95 (m, 4H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,86-1,73 (m, 2H), 1,73-1,57 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,29-1,22 (m, 3H), 1,04 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H)

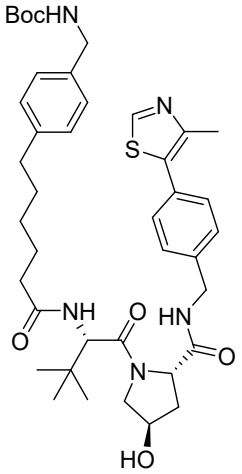
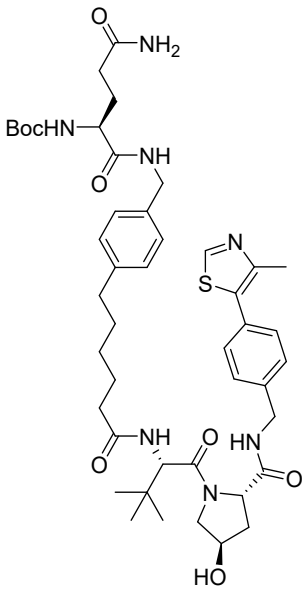
G52		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metil)piperidin-1-il]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	890,51	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 6,98-6,92 (m, 2H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,61-4,56 (m, 2H), 4,54-4,50 (m, 2H), 4,49-4,35 (m, 3H), 3,95 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 12,1, 3,4 Hz, 2H), 3,60-3,47 (m, 2H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,29-2,21(m, 5H), 2,14-2,08 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,50-1,42 (m, 13H), 1,16 (d, J = 6,1Hz, 3H), 1,07 (s, 9H)
G53		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[4-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]etil)piperidin-1-il]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	904,65	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,53-7,40 (m, 5H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,39 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,58 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 4,56-4,47 (m, 3H), 4,47-4,34 (m, 3H), 3,93 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,61-3,44 (m, 3H), 2,66 (t, J = 10,6, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,46-2,31 (m, 2H), 2,29-2,17 (m, 3H), 2,13-2,06 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,84 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,67-1,53 (m, 3H), 1,45

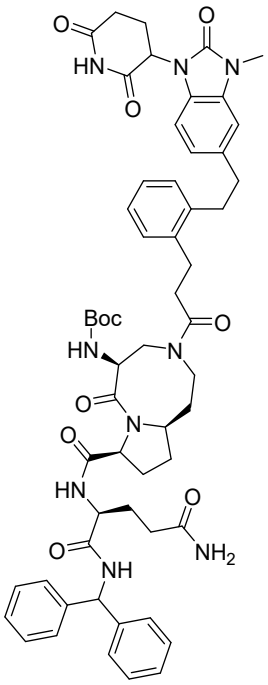
				(s, 9H), 1,42-1,26 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,06 (s, 9H)
G54		(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1080,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 7,65 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 7,49-7,27 (m, 8H), 7,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,64 (d, *J* = 21,2 Hz, 1H), 5,15-5,13 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,51- 4,41 (m, 3H), 4,40-4,34 (m, 1H), 4,27-4,21 (m, 2H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,36-3,28 (m, 3H), 3,25-3,18 (m, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,36 -2,25 (m, 1H), 2,19-1,96 (m, 2H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,62-1,49 (m,5H), 1,20-1,09 (m, 4H), 0,94 (s, 9H), 0,70-0,69 (m, 1H), 0,57-0,52 (m, 1H)

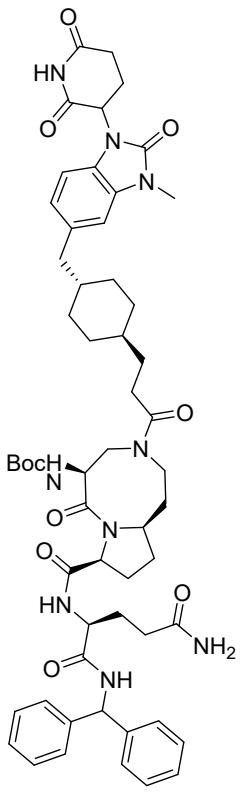
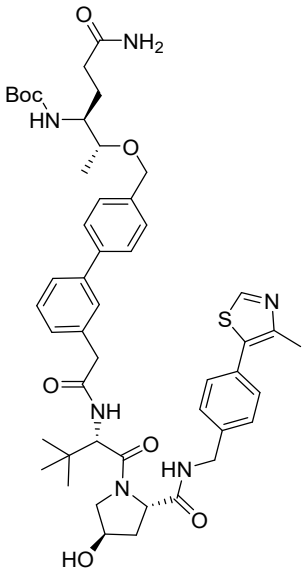
G55		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[7-[3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	990,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 8,20-8,14 (m, 1H), 7,41-7,20 (m, 11H), 7,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,02-6,87 (m, 2H), 6,78-6,72 (m, 1H), 6,50 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,36 (dd, J = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,46-4,25 (m, 3H), 4,19-4,05 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,60-3,42 (m, 2H), 3,30-3,19 (m, 1H), 3,09 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 3H), 2,48-2,26 (m, 2H), 2,21-2,06 (m, 3H), 2,05-1,86 (m, 4H), 1,85-1,68 (m, 3H), 1,64-1,57 (m, 6H), 1,38 (s, 9H), 1,36-1,30 (m, 4H)
G56		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)f	849,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26-7,22 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 5,11 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,92 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 3,4 Hz, 4H), 4,28 (s, 1H), 3,68-3,51 (m, 2H), 3,32-3,28 (m, 4H), 2,56 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,46 (s, 4H),

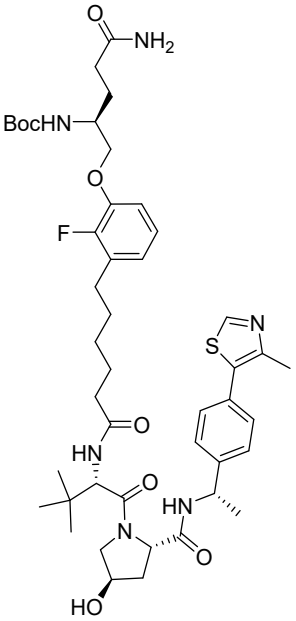
		enil]metoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo		2,36-2,24 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,85-1,67 (m, 1H), 1,59-1,43 (m, 7H), 1,38 (s, 9H), 0,94 (s, 9H)
G57		*N*-[[4-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenil]metil]carbamato de *terc* de butilo	706,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46-7,30 (m, 5H), 7,15-7,12 (m, 4H), 5,15-5,13 (m, 1H), 4,56 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,45-4,43 (m, 2H), 4,35 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 15,9, 5,4 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,67 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,32-3,30 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (dt, J = 14,8, 7,6 Hz, 1H), 2,18-2,14 (m, 1H), 2,05-2,03 (m, 1H), 1,92-1,90 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,95 (s, 9H)
G58		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-([[4-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil	834,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,23 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,17-7,08 (m, 4H), 6,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,12 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,47-4,40 (m, 2H), 4,35 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,26-4,22 (m, 2H), 3,88 (t, J = 7,0 Hz, 1H),

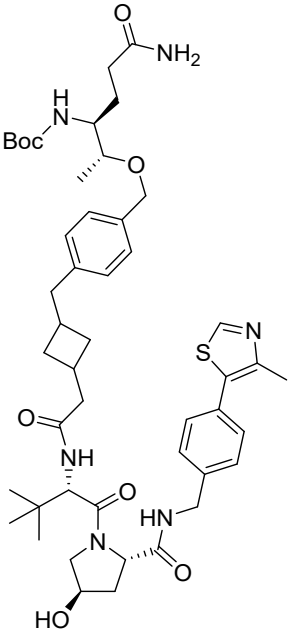
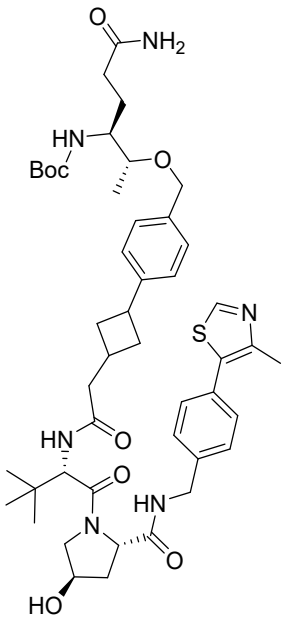
		)fenil]metil]carbamoil)propil]carbamato de *terc* de butilo		3,67-3,65 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,19-1,99 (m, 4H), 1,94-1,67 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,04 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)
G59		*N*-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metil]carbamato de *terc* de butilo	720,30	(400 MHz, DMSO-d_6) 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (q, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,33 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,12 (s, 4H), 5,13 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,49-4,38 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,22 (dd, *J* = 15,9, 5,4 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,72-3,60 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,30 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 2,03 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,521-,48 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 0,94 (s, 9H)
G60		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-([[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)f	848,30	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 7,51-7,42 (m, 4H), 7,21 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,16 (s, 2H), 4,67-4,49 (m, 6H), 4,42-4,34 (m, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,92 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,50 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,17-3,13 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,36-2,21 (m, 4H), 2,14-1,98 (m, 2H), 1,94-1,81 (m,

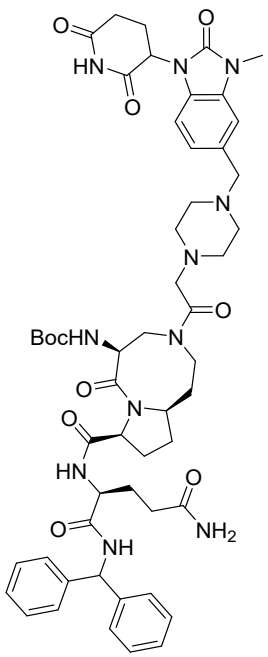
		enil]metil]carbamoil)propil]carbamato de *terc* de butilo		2H), 1,45 (s, 9H), 1,05 (s, 9H)
G61		*N*-[[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]metil]carbamato de *terc* de butilo	734,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (q, J = 8,2 Hz, 4H), 7,32 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,12 (s, 4H), 5,13 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,47-4,37 (m, 2H), 4,22 (dd, J = 15,9, 5,5 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,73-3,60 (m, 2H), 3,52-3,40 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,26 (dt, J = 14,8, 7,5 Hz, 1H), 2,08 (ddd, J = 32,5, 17,3, 7,8 Hz, 2H), 1,97-1,83 (m, 1H), 1,63-1,44 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,28-1,24 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)
G62		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-([[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]metil]carba	862,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,23 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,40 (q, J = 8,2 Hz, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,15-7,08 (m, 4H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,13 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 4,22 (dt, J = 11,0, 5,4 Hz, 3H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,82-3,73 (m, 1H),

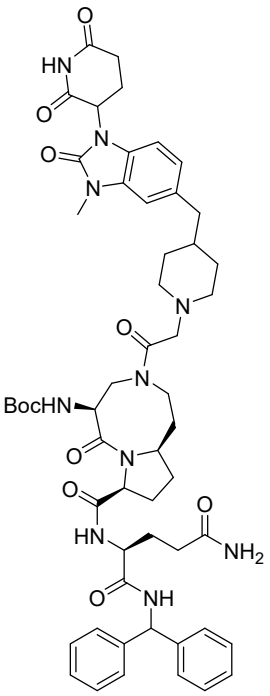
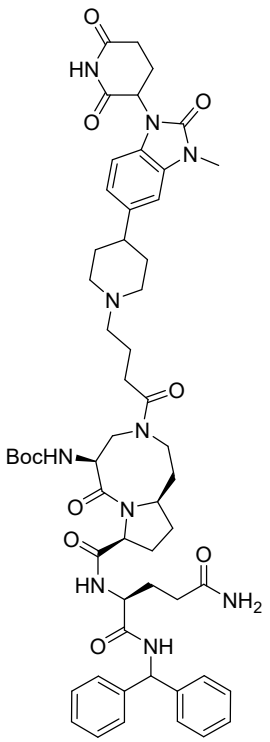
		moil)propil]carbamato de *terc* de butilo		3,68-3,64 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,26-2,22 (m, 1H), 2,15-1,98 (m, 4H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,52-1,47 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,32-1,21 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).
G63		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[3-(2-[2-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]etil]fenil)propanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	1038,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,21-8,12 (m, 1H), 7,30-7,2,5 (m, 14H), 7,12-7,10 (m, 3H), 7,01 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,74 (t, J = 22,0 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,39-5,29 (m, 1H), 4,37-4,34 (m, 3H), 3,95-3,92 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 5 H), 3,14-3,05 (m, 1H), 3,01-2,58 (m, 11H), 2,16-1,52 (m, 11H), 1,37 (s, 9H).

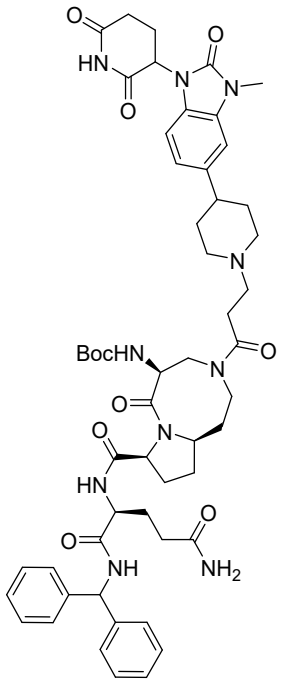
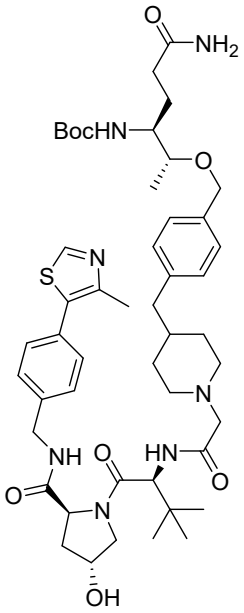
G64		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[3-[(1*r*,4*r*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]propanoil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	1030,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,18 (m, 11H), 7,02-6,96 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 19,1 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,34 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,43-4,27 (m, 2H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,70-3,66 (m, 2H), 3,32-3,30 (m, 11H), 3,24-3,04 (m, 1H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,47-2,44 (m, 1H), 2,17-2,04 (m, 3H), 2,09-1,90 (m, 2H), 1,83-1,56 (m, 6H), 1,43-1,34 (m, 11H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 0,98-0,79 (m, 4H)
G65		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[3'-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metil)-[1,1'-bifenil]-4-il]metoxi]pentan-	883,43	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,58 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,62-7,57 (m, 3H), 7,50 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,40-7,33 (m, J = 9,7, 6,5 Hz, 7H), 7,29-7,21 (m, 2H), 6,72-6,61 (m, 2H), 5,76 (s, 2H), 5,12 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,58-4,50 (m, 3H), 4,48-4,41 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,23 (dd, J = 15,8, 5,4 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,52 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,47-

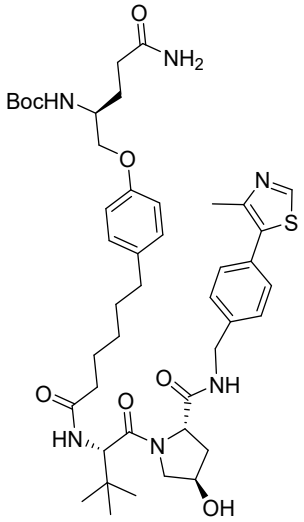
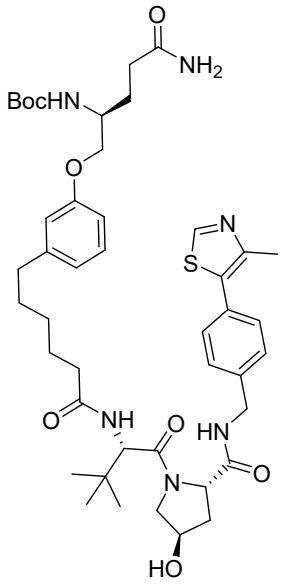
		3-il]carbamato de *terc* de butilo		3,42 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,07 (q, *J* = 9,3, 8,8 Hz, 2H), 1,91 (ddd, *J* = 12,9, 8,5, 4,5 Hz, 1H), 1,81 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 1,54-1,50 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,09 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H)
G66		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	867,09	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,05-6,93 (m, 2H), 6,87-6,77 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,98-4,86 (m, 2H), 4,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,91 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,61 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 2,58-2,54 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,12 (s, 1H), 2,11-2,09 (m, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,81-1,77 (m, 1H), 1,55-1,52 (m, 4H), 1,51-1,47 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,39-1,35 (m, 2H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,27-1,23 (m, 1H), 0,93 (s, 9H)

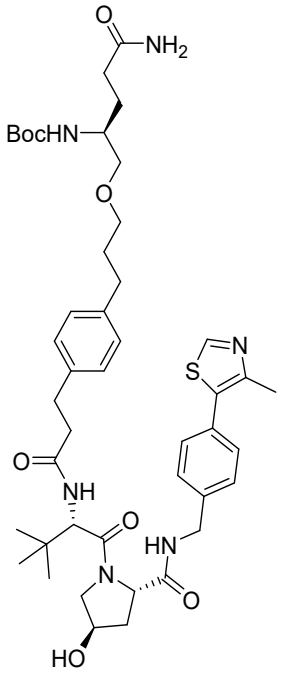
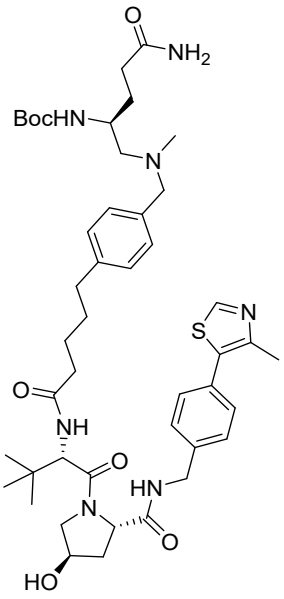
G67		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metil)ciclobutil]metil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	875,30	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 8,65 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 18,4, 9,1 Hz, 1H), 7,51-7,40 (m, 4H), 7,31-7,08 (m, 4H), 6,41 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,62-4,42 (m, 7H), 4,43-4,33 (m, 1H), 3,90 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 2H), 3,50 (q, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,75 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,49 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,49-2,32 (m, 2H), 2,31-2,16 (m, 4H), 2,15-2,03 (m, 1H), 2,03-1,81 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,54-1,47 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,17 (s, 3H), 1,04 (s, 9H)
G68		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metil)ciclobutil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de	861,70	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 2H), 7,43 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 2H), 7,29 (dd, *J* = 8,1, 6,1 Hz, 2H), 7,23-7,19 (m, 2H), 4,66 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,64-4,44 (m, 7H), 4,38 (dd, *J* = 15,5, 1,8 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 11,3, 1,9 Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 3,71-3,47 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 1H), 2,79-2,50 (m, 2H), 2,49 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,39-2,15 (m, 3H), 2,15-2,04 (m, 1H), 2,04-1,93 (m,

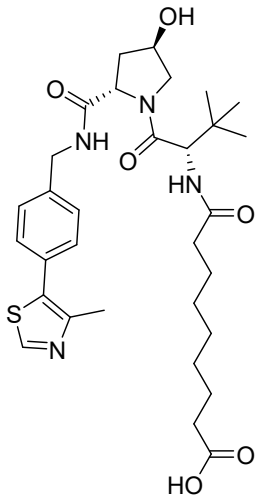
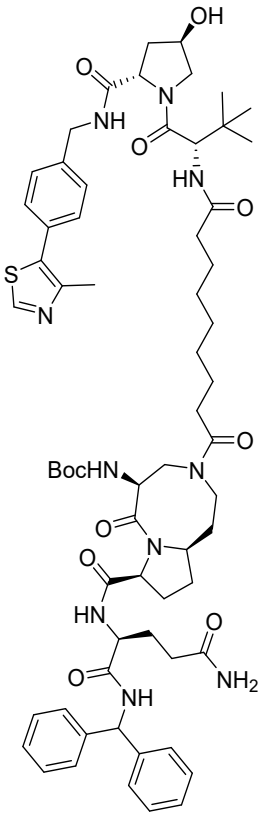
		terc de butilo		1H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,17 (s, 3H), 1,06 (s, 9H).
G69		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[2-(4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]piperazin-1-il)acetil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	1018,43	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,70 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 9,53-9,38 (m, 1H), 8,81 (dd, *J* = 11,2, 8,2 Hz, 1H), 8,71-8,59 (m,1H), 8,28-8,21 (m, 1H), 7,43-7,19 (m, 10H), 7,19-6,90 (m, 2H), 6,79 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 6,12-6,07 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,42-4,27 (m, 3H), 3,09-2,97 (m, 32H), 2,20-2,06 (m, 2H), 1,40 (s, 9H)

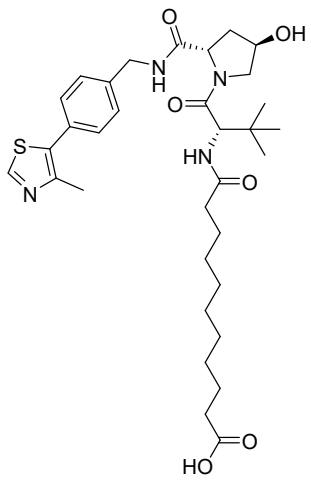
G70		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1S)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[2-(4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]piperidin-1-il)acetil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	1017,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,62-8,55 (m, 1H), 8,31-8,20 (m, 1H), 7,44-7,16 (m, 11H), 7,10-6,97 (m, 2H), 6,91-6,53 (m, 3H), 6,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,35 (dd, *J* = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 51,5 Hz, 2H), 4,47-4,11 (m, 7H), 3,95-3,54 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 2,96-2,86 (m, 2H), 2,76-2,57 (m, 4H), 2,38-2,32 (m, 2H), 2,21-2,01 (m, 4H), 2,06-1,83 (m, 3H), 1,69-1,50 (m, 2H), 1,48-1,44 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,28-1,22 (m, 1H)
G71		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-(4-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperidin-1-il]butanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de	1031,45	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,38-7,19 (m, 11H), 7,11-6,86 (m, 3H), 6,81-6,66 (m, 1H), 6,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,09 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,60-4,08 (m, 6H), 3,78 (dt, *J* = 12,1, 6,1 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,24-2,85 (m, 4H), 2,79-2,54 (m, 2H), 2,49-2,30 (m, 2H), 2,22-1,84 (m, 6H), 1,84-1,58 (m, 11H), 1,38 (s, 9H), 1,28-1,20 (m, 3H), 0,92-0,82 (m, 1H)

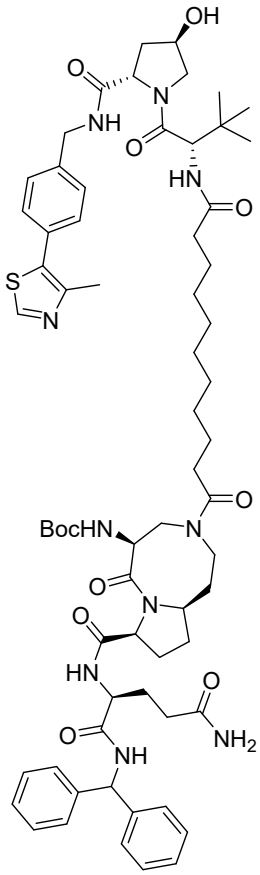
		terc de butilo		
G72		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-(3-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperidin-1-il]propanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	1017,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,36-8,19 (m, 1H), 7,39-7,20 (m, 11H), 7,14-7,00 (m, 2H), 6,92 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,71 (d, J = 21,6 Hz, 1H), 6,16-6,04 (m, 1H), 5,36 (dt, J = 13,0, 6,4 Hz, 1H), 4,70-4,25 (m, 2H), 3,75-3,50 (m, 8H), 3,35 (s, 3H), 3,26-3,14 (m, 1H), 2,95-2,81 (m, 2H), 2,81-2,55 (m, 2H), 2,15 (t, J = 8,2 Hz, 4H), 2,07-1,87 (m, 8H), 1,48-1,42 (m, 8H), 1,38 (s, 9H)
G73		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[[1-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metil)piperidin-4-il]metil]fenil)meto	904,75	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 4H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,90 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,77 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,66-4,49 (m, 3H), 4,45-4,30 (m, 3H), 4,22-4,13 (m, 1H), 3,72-3,58 (m, 3H), 3,04-2,88 (m, 2H), 2,87-2,74 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,22-2,04 (m, 4H),

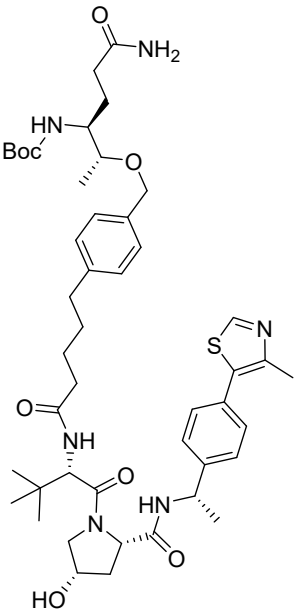
		xi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo		2,03-1,87 (m, 2H), 1,7-1,62 (m, 4H), 1,54 (td, *J* = 7,3, 3,7 Hz, 1H),1,45 (s, 9H), 1,39-1,25 (m, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H)
G74		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	835,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,56 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (q, *J* = 8,2 Hz, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,86-6,77 (m, 3H), 6,72 (s,1H), 5,13 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,59-4,32 (m, 4H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,88-3,75 (m, 2H), 3,75-3,62 (m, 2H), 3,32-3,28 (m, 2H), 2,47 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,32-2,00 (m, 4H), 1,96-1,76 (m, 2H), 1,54 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,24 (p, *J* = 7,6 Hz, 2H), 0,93 (s, 9H)
G75		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil	835,44	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,55 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,77-6,73 (m, 3H), 4,54 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,49-4,39 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,22 (dd, *J* = 15,9, 5,5 Hz, 1H), 3,90-3,77 (m, 1H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,05-3,00 (m, 5H), 2,45 (s, 3H),

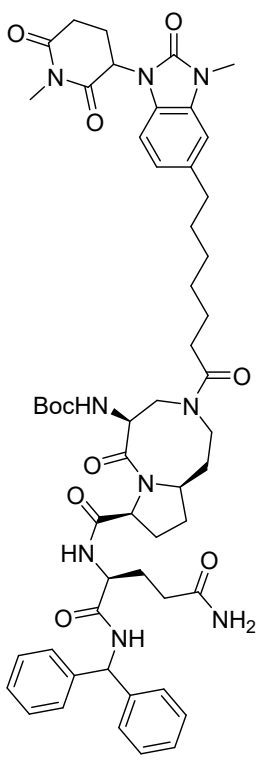
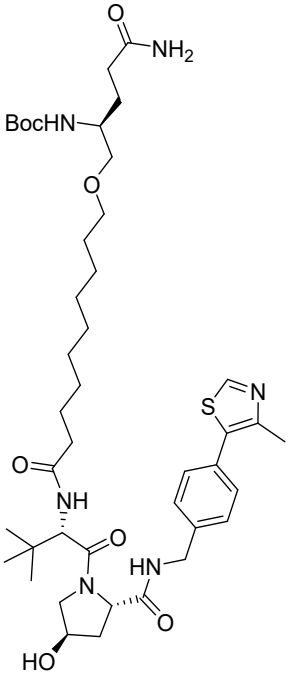
		)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo		2,31-2,23 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 2H), 2,02 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,76-1,72 (m, 4H), 1,59-1,44 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,30-1,23 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)
G76		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-[4-(2-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]etil)fenil]propoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	835,07	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,55 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,96-7,87 (m, 1H), 7,41 (q, *J* = 8,3 Hz, 5H), 7,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,15-7,05 (m, 4H), 6,69 (s, 1H), 6,62-6,51 (m, 1H), 5,74 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,60-4,34 (m, 5H), 3,67 (s, 2H), 2,84-2,74 (m, 3H), 2,57 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,06 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,32-1,28 (m, 2H), 0,90 (s, 9H)
G77		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-([[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)f	848,60	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 7,51-7,41 (m, 4H), 7,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,62-4,55 (m, 2H), 4,54-4,50 (m, 2H), 4,37 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 10,9, 3,9 Hz, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,55-3,47 (m, 2H), 2,63 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,45-2,16 (m, 10H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,99-

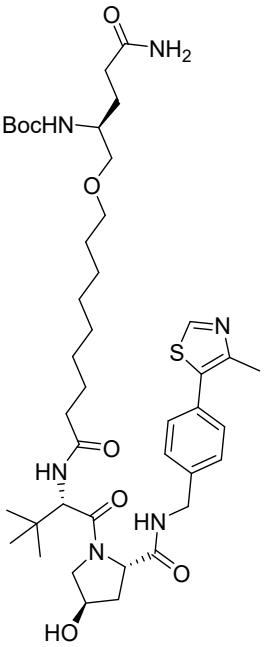
		enil]metil](metil)amino)butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo		1,87 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,05 (s, 9H)
G78		Ácido 9-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-((4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-9-oxononanoico	601,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,88 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,56 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (q, J = 8,4 Hz, 4H), 5,12 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,46-4,42 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 16,0, 5,5 Hz, 1H), 3,66 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,32-2,05 (m, 4H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,50-1,46 (m, 1H), 1,27-1,23 (m, 8H), 0,94 (s, 9H)
G79		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]octanoil)-6-oxo-	1203,51	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,56 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,41 (q, J = 8,2 Hz, 4H), 7,35-7,24 (m, 10H), 7,22 (s, 1H), 6,72 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,49-4,28 (m, 5H), 4,22 (dd, J = 15,9, 5,5 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,74-3,64 (m, 3H), 3,46 (s, 1H), 3,26-3,16 (m, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,28-2,24

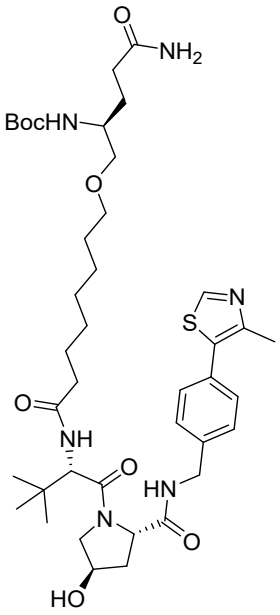
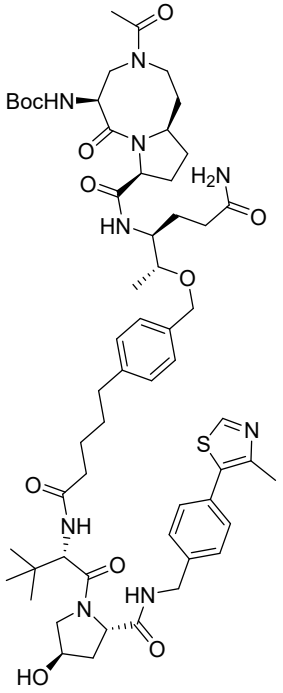
		octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo		(m, 1H), 2,13-2,09 (m, 4H), 2,08 (s, 2H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,61 (s, 1H), 1,53-1,49 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,32-1,20 (m, 10H), 0,94 (s, 9H)
G80		Ácido 10-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]decanoico	629,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,56 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,43-7,39 (m, 4H), 5,12 (s, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,51-4,38 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 15,8, 5,5 Hz, 1H), 3,72-3,61 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,25-2,07 (m, 3H), 1,93-1,91 (m,, 1H), 1,50-1,46 (m, 5H), 1,30-1,24 (m, 13H), 0,94 (s, 9H)

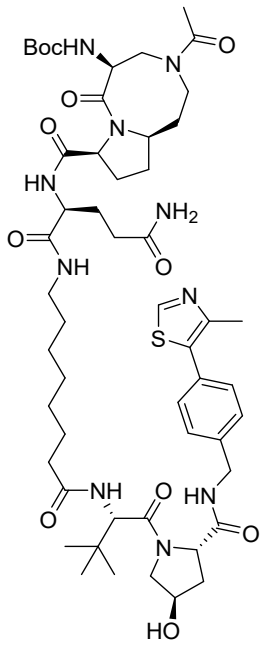
G81		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-(10-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]decanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	1231,85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,56 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (q, J = 8,2 Hz, 4H), 7,39-7,30 (m, 11H), 6,72 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,14-5,10 (m, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,44-4,34 (m, 4H), 4,22 (dd, J = 15,9, 5,3 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,75-3,60 (m, 3H), 3,33-3,27 (m, 10H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,10-2,06 (m, 1H), 1,52-1,48 (m, 4H), 1,41-1,35 (m, 17H), 1,32-1,24 (m, 12H), 0,94 (s, 9H)

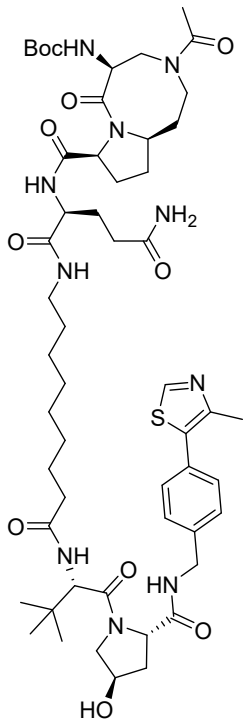
G82		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	864,45	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 4H), 7,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 5,11 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 10,2, 6,1 Hz, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,38 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 11,0, 4,2 Hz, 1H), 3,86 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,37-2,33 (m, 1H), 2,29-2,25 (m, 4H), 2,18-2,14 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 4H), 1,52 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,22 (s, 3H), 1,07 (s, 9H)

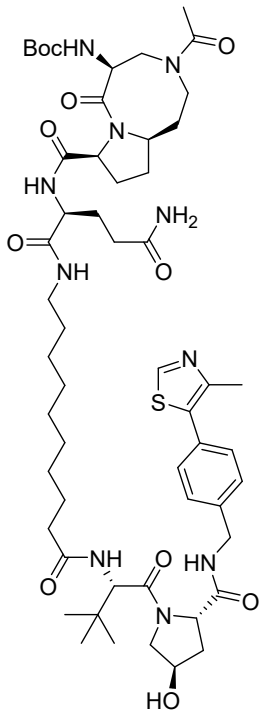
G83		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[7-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	1004,75	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,17 (m, 10H), 6,93-6,83 (m, 2H), 6,70 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,23 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,73 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,18 (dd, *J* = 12,8, 5,2 Hz, 1H), 4,61-4,02 (m, 4H), 3,89 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,92-2,79 (m, 1H), 2,79-2,61 (m, 3H), 2,6-2,42 (m, 1H), 2,40-2,12 (m, 3H), 2,11-1,98 (m, 12H), 1,97-1,71 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 5H), 1,46 (s, 9H), 1,40-1,35 (m, 5H)
G84		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[(9-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]nonil)oxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	815,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,56 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (q, *J* = 8,4 Hz, 4H), 7,23 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,13 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,49-4,39 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,23 (dd, *J* = 15,9, 5,5 Hz, 1H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,29-3,16 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,15-2,10 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,55-

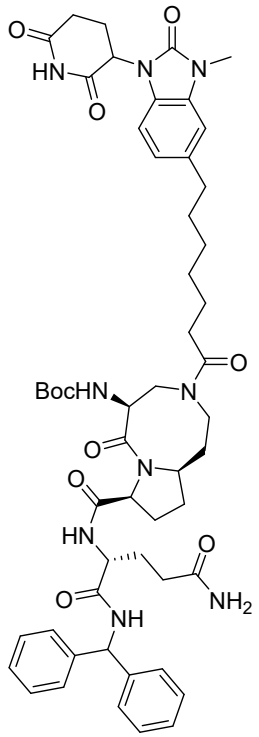
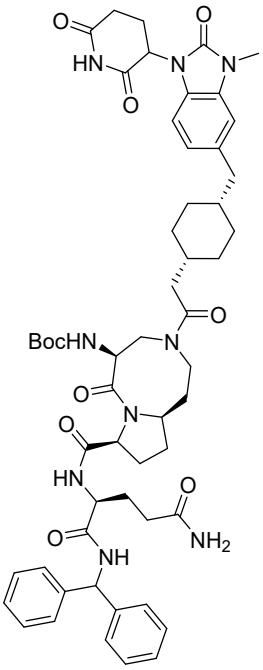
				1,43 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,30-1,21 (m, 14H), 0,94 (s, 9H)
G85		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]octil)oxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	801,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (q, J = 8,4 Hz, 4H), 7,23 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,15-5,13 (m, 1H), 4,55 (d, J = 9,3Hz, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,22 (dd, J = 15,8, 5,4 Hz, 1H), 3,65 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,33-3,12 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 3H), 1,92-1,88 (m, 1H), 1,73-1,71 (m, 1H), 1,48-1,44 (m, 6H), 1,38 (s, 9H), 1,28-1,23 (m, 8H), 0,94 (s, 9H)

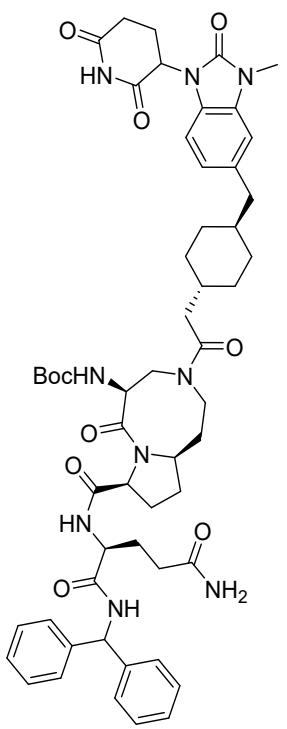
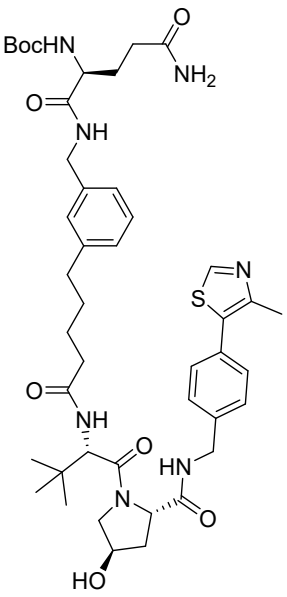
G86		((S)-5-amino-1-((8-(((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-((4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-8-oxooctil)oxi)-5-oxopentan-2-il)carbamato de *terc* de butilo	787,60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 6,77-6,50 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 4,61-4,17 (m, 4H) 3,66 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,06-2,99 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,33-1,86 (m, 6H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,29-1,24 (m, 6H), 1,20-1,14 (m, 3H), 0,94 (s, 9H)
G87		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-acetil-8-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,	1100,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,56 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,41 (q, J = 8,4 Hz, 4H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,49-4,28 (m, 6H), 4,24 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,23-4,12 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,66 (q, J = 12,9, 9,7 Hz, 4H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,20 -3,09 (m, 1H), 2,57 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,29 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 2,20-2,09 (m, 3H), 2,11-1,97 (m,

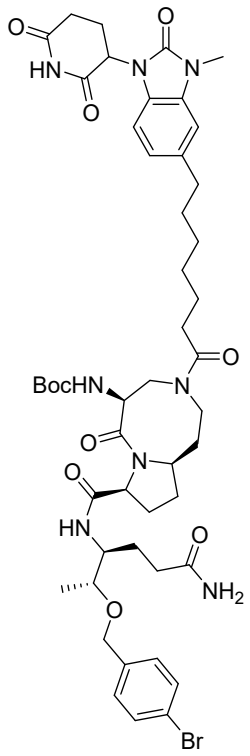
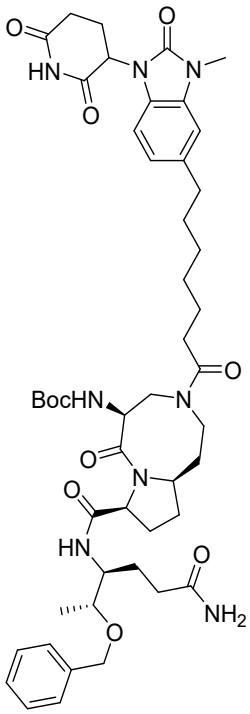
		2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo		5H), 1,98-1,80 (m, 1H), 1,79-1,59 (m, 1H), 1,59-1,45 (m, 9H), 1,38 (s, 9H), 1,06 (dd, *J* = 6,3, 2,2 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)
G88		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-acetil-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[(7-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]heptil)carbamoil]propil]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	1051,85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 10,5, 7,4 Hz, 2H), 7,41 (q, *J* = 8,4 Hz, 4H), 7,20 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,58 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,13 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,49-4,43 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,27-4,11 (m, 2H), 3,69-3,65 (m, 3H), 3,10-3,02 (m, 1H), 3,00 (dd, *J* = 13,1, 6,3 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,31-2,20 (m, 2H), 2,18-1,96 (m, 13H), 1,96-1,78 (m, 3H), 1,80-1,59 (m, 3H), 1,50-1,46 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,26-1,22 (m, 8H), 0,94 (s, 9H)

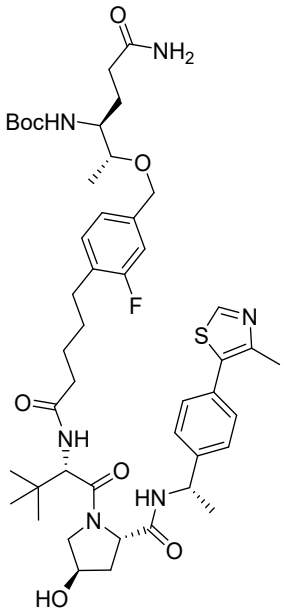
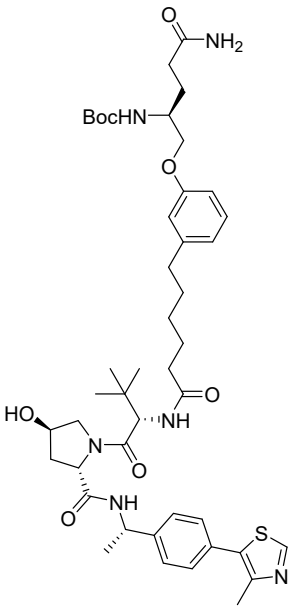
G89		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-acetil-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]octil)carbamoil]propil]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	1065,85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90-7,79 (m, 2H), 7,41 (q, J = 8,4 Hz, 4H), 7,21 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,58 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,51-4,37 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 4,27-4,13 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,72-3,65 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,09-2,97 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,29-2,24 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,09-2,05 (m, 5H), 2,01 (s, 1H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,84 (s, 2H), 1,80-1,66 (m, 1H), 1,65-1,61 (m, 1H), 1,49-1,45 (m, 2H), 1,40-1,36 (m, 11H), 1,26-1,21 (m, 10H), 0,94 (s, 9H)

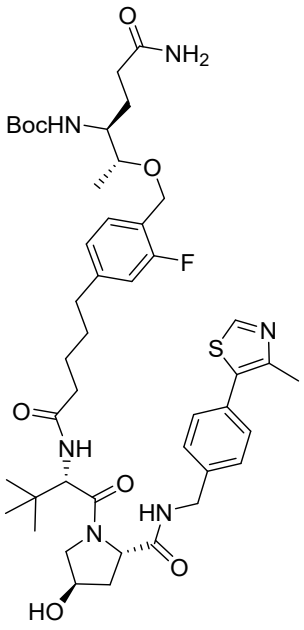
G90		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-acetil-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[(9-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]nonil)carbamoil]propil]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	1079,90	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,55 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 12,6, 7,3 Hz, 2H), 7,41 (q, J = 8,4 Hz, 4H), 7,19 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,65-6,53 (m, 1H), 5,12 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,51-4,39 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,28-4,13 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,77-3,51 (m, 7H), 3,06-2,97 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,18-1,99 (m, 10H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,57-1,41 (m, 1H), 1,40-1,36 (m, 11H), 1,25-1,22 (m, 12H), 0,94 (s, 9H)

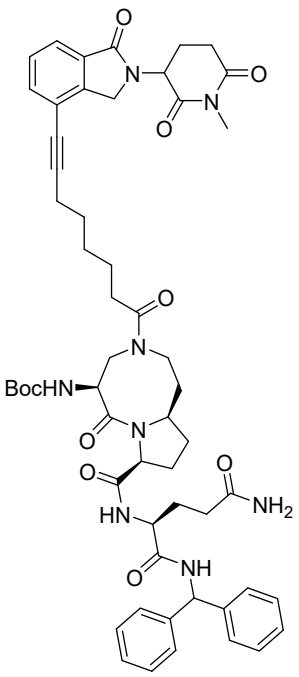
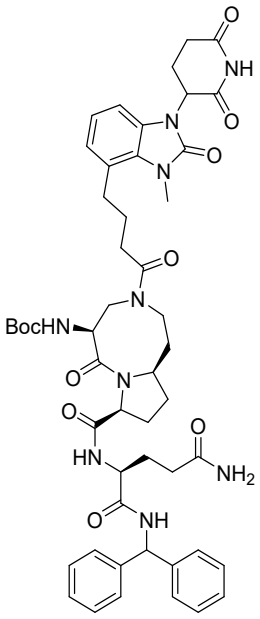
G91		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*R*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	990,60	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,44-7,34 (m, 4H), 7,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 7,27-7,19 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 7,01-6,93 (m, 2H), 6,31-6,25 (m, 1H), 5,39-5,24 (m, 1H), 4,49-4,31 (m, 3H), 4,20-4,07 (m, 1H), 3,83 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,75-3,64 (m, 1H), 3,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,24-3,11 (m, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,86-2,65 (m, 6H), 2,48 (s, 2H), 2,38-2,20 (m, 5H), 2,20-2,01 (m, 4H), 1,99-1,80 (m, 3H), 1,66 (d, J = 18,3 Hz, 5H), 1,46 (s, 9H)
G92		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato	1016,80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 17,3, 7,9 Hz, 1H), 7,42-7,17 (m, 11H), 7,05-6,91 (m, 2H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,76-6,72 (m, 1H), 6,47 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,54-4,19 (m, 3H), 4,10-3,95 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,23-3,02 (m, 1H), 2,98-2,81 (m, 1H), 2,77-2,56 (m, 5H), 2,46-2,22 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 4H), 2,03-1,88 (m, 6H), 1,86-1,55 (m, 5H), 1,45-1,39 (m, 16H)

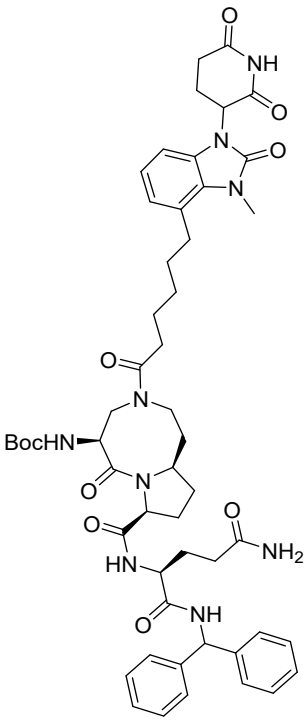
G93		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[2-[(1r,4r)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	1016,50	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,50 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 7,24 (td, *J* = 11,8, 9,9, 5,9 Hz, 16H), 6,80 (dq, *J* = 14,6, 8,1 Hz, 4H), 6,52 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,23-6,14 (m, 1H), 6,02-5,81 (m, 2H), 5,28-5,11 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,36 (dd, *J* = 19,8, 11,7 Hz, 2H), 4,00 (d, *J* = 13,5 Hz, 3H), 3,07 (s, 1H), 2,92-2,34 (m, 8H), 2,19 (d, *J* = 12,8 Hz, 6H), 2,00-1,60 (m, 1H), 1,46 (d, *J* = 15,4 Hz, 16H)
G94		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-([[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metil]carbamoil)propil]carbamato de *terc* de butilo	848,42	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,55 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,26 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,11-6,99 (m, 3H), 6,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,50-4,30 (m, 3H), 4,25 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,69-3,62 (m, 2H), 2,57-2,53 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 3H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,60-1,43 (m, 4H), 1,38 (s,

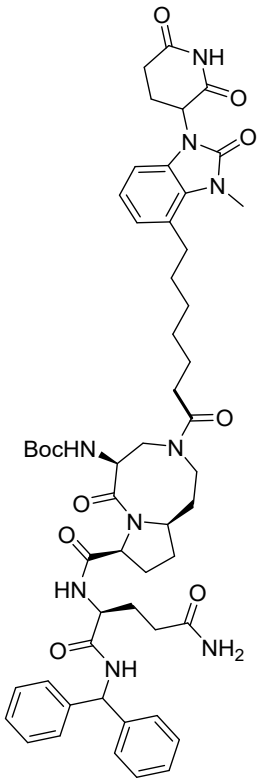
				9H), 0,93 (s, 9H)
G95		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(3*S*,4*R*)-4-[(4-bromofenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamoil]-3-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	993, 20, 995, 20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,82 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,29 (dd, *J* = 8,4, 3,4 Hz, 2H), 7,12-6,98 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,62-6,53 (m, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,56-4,28 (m, 5H), 4,21-4,04 (m, 1H), 3,87-3,46 (m, 4H), 3,41 (p, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,30-3,09 (m, 1H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,77-2,55 (m, 5H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,34-1,91 (m, 4H), 1,91-1,43 (m, 8H), 1,43-1,27 (m, 15H), 1,06 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H)
G96		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(3*S*,4*R*)-4-(benciloxi)-1-carbamoilpentan-3-il]carbamoil]-3-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de	915, 35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,82 (dd, *J* = 9,2, 6,7 Hz, 1H), 7,37-7,23 (m, 5H), 7,14-6,96 (m, 3H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,58 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,56-4,27 (m, 6H), 4,24-4,04 (m, 1H), 3,91-3,63 (m, 4H), 3,63-3,37 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,28-3,06 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,82-2,55 (m, 6H), 2,43 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,22-2,09 (m, 4H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,91-1,69 (m, 2H),

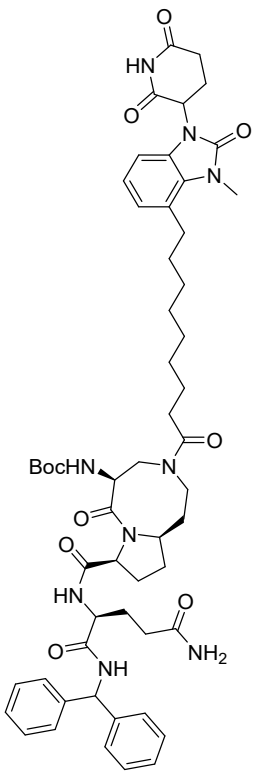
		terc de butilo		1,69-1,45 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,38-1,29 (m, 4H), 1,07 (d, *J* = 6,3, 3H)
G97		((2*R*,3*S*)-6-amino-2-((3-fluoro-4-(5-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(((*S*)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-5-oxopentil)bencil)oxi)-6-oxohexan-3-il)carbamato de *terc* de butilo	881,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,47-7,35 (m, 4H), 7,26-7,16 (m, 2H), 7,08 (t, *J* = 10,7 Hz, 2H), 6,71-6,61 (m, 2H), 5,09 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 9,1 Hz, 3H), 4,28 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,48-3,39 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 2,04-1,99 (m, 1H), 1,89-1,71 (m, 1H), 1,52 (s, 8H), 1,41-1,36 (m, 11H), 1,06 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H)
G98		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-	849,50	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,78-6,69 (m, 4H), 5,10 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,92 (p, *J* = 7,4, 6,5 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,84 (qd, *J* = 9,6, 5,9 Hz, 2H),

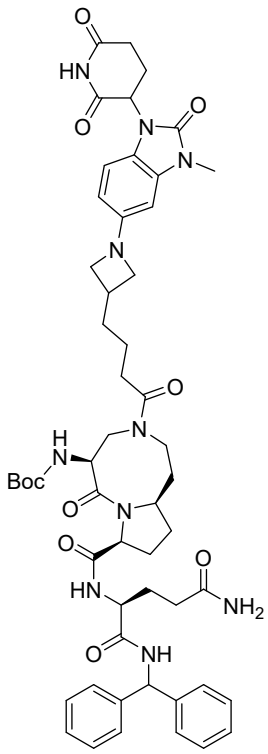
		il]carbamato de *terc* de butilo		3,74-3,59 (m, 2H), 3,18 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 3H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,69-1,45 (m, 6H), 1,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 9H), 1,37 (s, 3H), 1,32-1,22 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)
G99		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[2-fluoro-4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	867,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,55 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,47-7,36 (m, 5H), 7,33 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,01-6,98 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,61-4,39 (m, 6H), 4,35 (s, 1H), 4,22 (dd, *J* = 15,8, 5,3 Hz, 1H), 3,72-3,60 (m, 2H), 3,41 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,57 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,20-1,84 (m, 4H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,58-1,43 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,06 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)

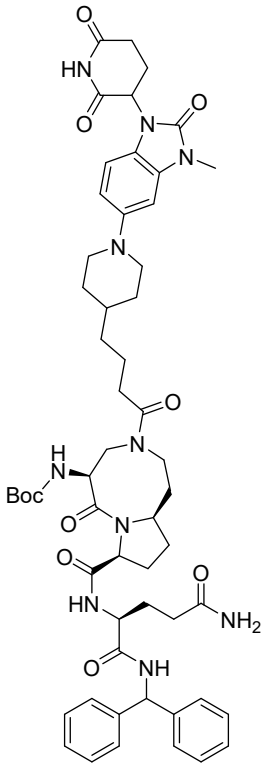
G100		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[8-[2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3*H*-isoindol-4-il]oct-7-inoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	999,00	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 6H), 7,28-7,24 (m, 5H), 6,31-6,21 (m, 1H), 5,76-5,70 (m, 1H), 5,52-4,45 (m, 1H), 5,25-5,16 (m, 1H), 4,57-4,31 (m, 2H), 4,26-4,24 (m, 1H), 4,07-3,95 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,20-2,81 (m, 3H), 258-2,52 (m, 4H), 2,50-2,40 (m, 4H), 2,23-2,18 (m, 3H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,85 -1,61 (m, 8H), 1,52-1,49 (m, 2H), 1,45 (s, 9H)
G101		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]butanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	948,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 11H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,93-6,84 (m, 1H), 6,74 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,37 (dd, *J* = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 4,52-4,25 (m, 3H), 4,24-4,09 (m, 1H), 3,80-3,64 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,13 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,97-2,89 (m, 2H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,77-2,58 (m, 3H), 2,18-2,05 (m, 3H), 2,03-1,95 (m, 3H), 1,95-1,81 (m, 4H), 1,82-1,70 (m, 3H),

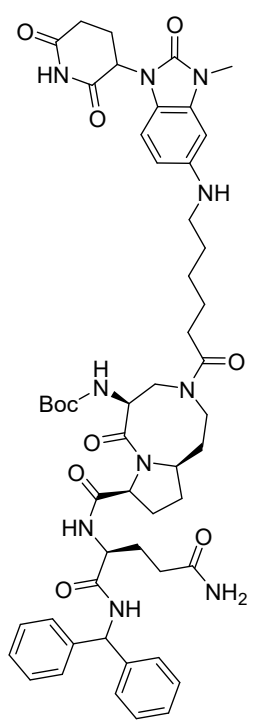
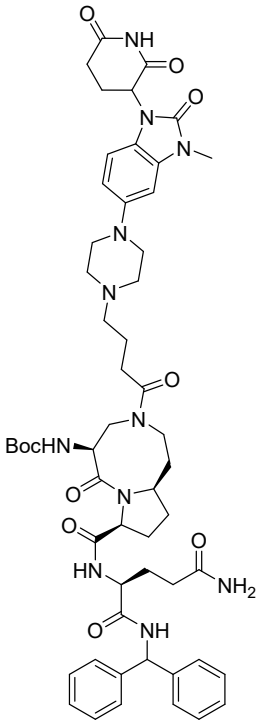
				1,67-1,55 (m, 2H), 1,39 (s, 9H)
G102		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]hexanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	976,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,40-7,18 (m, 9,4 Hz, 11H), 6,96 (q, *J* = 7,9, 5,6 Hz, 2H), 6,91-6,84 (m, 1H), 6,78-6,58 (m, 1H), 6,46 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,38 (dd, *J* = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 4,50-4,26 (m, 3H), 4,18-3,99 (m, 2H), 3,73 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,29-3,17 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,89 (q, *J* = 6,6 Hz, 3H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,21-2,06 (m, 3H), 2,05-1,96 (m, 3H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 5H), 1,48-1,42 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H)

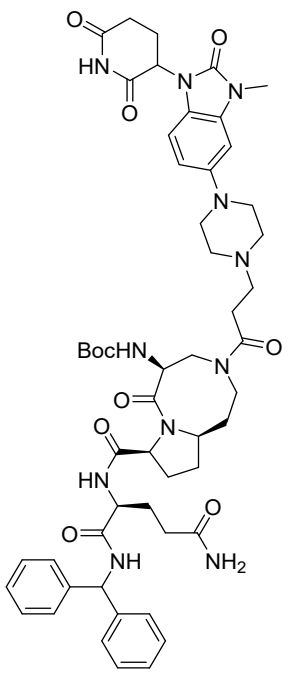
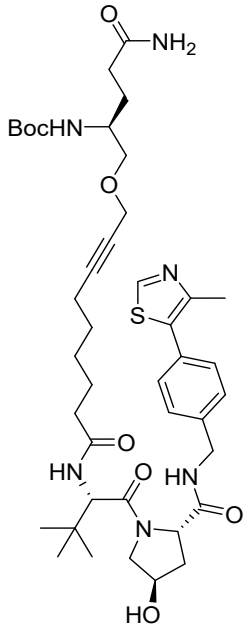
G103		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[7-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	1004,75	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,17 (m, 10H), 6,93-6,83 (m, 2H), 6,70 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,23 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,73 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,18 (dd, *J* = 12,8, 5,2 Hz, 1H), 4,61-4,02 (m, 4H), 3,89 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,92-2,79 (m, 1H), 2,79-2,61 (m, 3H), 2,6-2,42 (m, 1H), 2,40-2,12 (m, 3H), 2,11-1,98 (m, 12H), 1,97-1,71 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 5H), 1,46 (s, 9H), 1,40-1,35 (m, 5H).

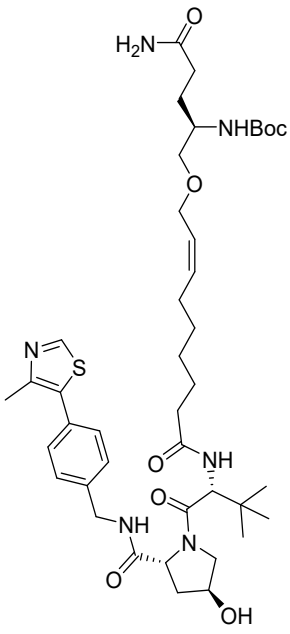
G104		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[9-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]nonanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	1018,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,19 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39-7,20 (m, 11H), 7,00-6,91 (m, 2H), 6,89-6,84 (m, 1H), 6,76-6,68 (m, 1H), 6,48 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,48-4,23 (m, 3H), 4,19-4,06 (m, 2H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,96-2,83 (m, 3H), 2,78-2,58 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,22-2,06 (m, 3H), 2,03-1,97 (m, 3H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,85-1,67 (m, 3H), 1,63-1,57 (m, 3H), 1,56-1,48 (m, 2H), 1,42-1,28 (m, 18H)

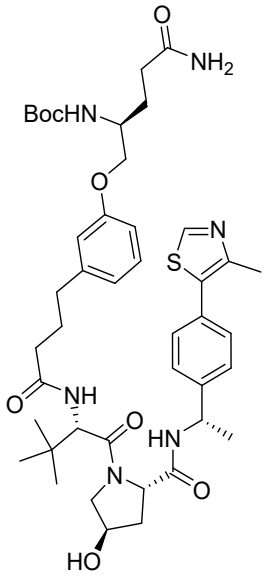
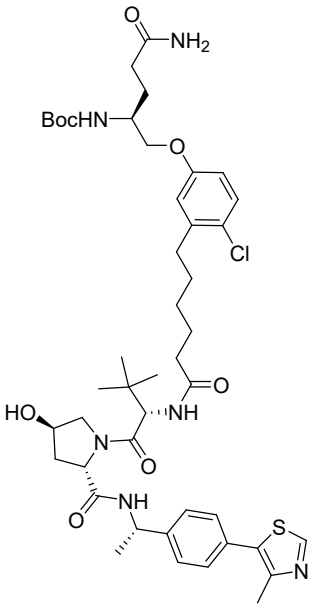
G105		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-(4-[1-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]azetidin-3-il]butanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	1003,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,22-8,13 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 6H), 7,28-7,25 (m, 3H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,72 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 3,8, 2,1 Hz, 1H), 6,15-6,04 (m, 2H), 5,27 (dd, *J* = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 4,42-4,35 (m, 1H), 4,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,20-4,07 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 2H), 3,76-3,68 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,19-2,98 (m, 2H), 2,97-2,83 (m,1H), 2,74-2,57 (m, 3H), 2,49-2,41 (m, 2H), 2,14 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 2,12 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,03-1,88 (m, 4H), 1,82-1,70 (m, 3H), 1,68-1,46 (m, 6H), 1,38 (s, 9H)

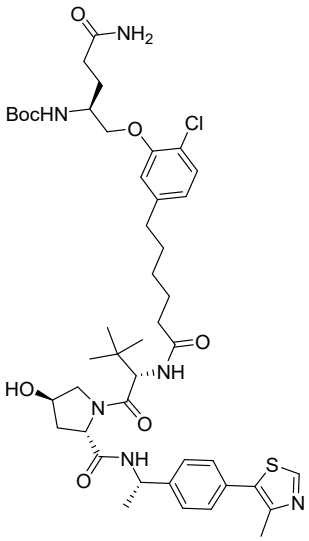
G106		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-(4-[1-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperidin-4-il]butanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	1031,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37-7,22 (m, 11H), 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,78-6,69 (m, 1H), 6,65-6,58 (m, 1H), 6,50 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 12,9, 5,4 Hz, 1H), 4,50-4,23 (m, 3H), 4,17-4,08 (m, 1H), 3,72 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 3,62-3,56 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,97-2,77 (m, 2H), 2,76-2,56 (m, 4H), 2,48-2,42 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 2H), 2,09-2,04 (m, 2H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 3H), 1,64-1,56 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,32-1,24 (m, 4H)

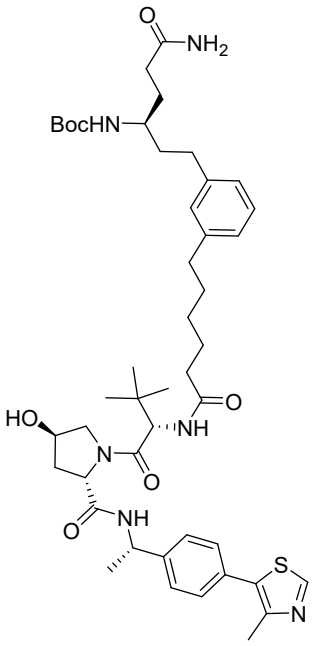
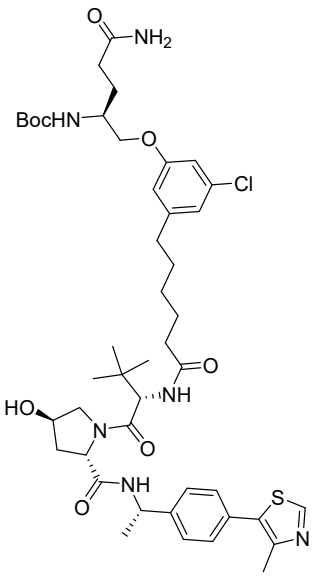
G107		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-(6-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]amino]hexanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	991,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,44-7,13 (m, 12H), 6,85-6,68 (m, 2H), 6,51 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,42-6,36 (m, 1H), 6,31-6,26 (m, 1H), 6,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,24 (dd, J = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 4,48-4,50 (m, 3H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,81-3,58 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,95-2,78 (m, 3H), 2,76-2,54 (m, 3H), 2,52-2,47 (m, 3H), 2,39-2,27 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 3H), 2,02-1,86 (m, 4H), 1,62-1,56 (m, 7H), 1,42-1,34 (m, 11H)
G108		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-(4-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperazin-1-il]butanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de	1032,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 8,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18 - 7,38 (m, 11H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,87-6,83 (m, 1H), 6,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,72-6,56 (m, 2H), 6,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 12,9, 5,4 Hz, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,47-4,25 (m, 3H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,86-3,61 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,20-3,14 (m, 4H), 2,97-2,82 (m, 2H), 2,79-2,57 (m, 6H), 2,45-2,26 (m, 2H), 2,23-2,06 (m, 4H), 2,05-1,92 (m, 4H), 1,86-1,52 (m,

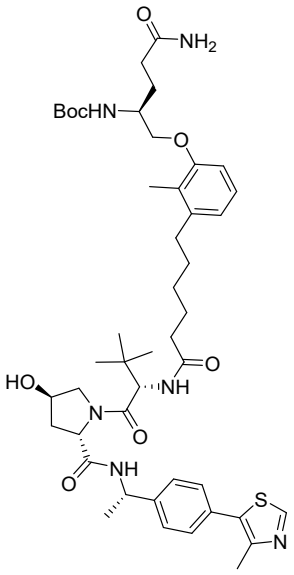
		terc de butilo		6H), 1,38 (s, 9H)
G109		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-(3-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperazin-1-il]propanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc* de butilo	1018,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,64 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,30-8,18 (m, 1H), 7,37-7,21 (m, 11H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,83-6,78 (m, 1H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,34-5,29 (m, 1H), 4,72-4,15 (m, 4H), 3,74-3,50 (m, 5H), 3,31 (s, 3H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,96-2,80 (m, 5H), 2,68-2,63 (m, 3H), 2,34 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 2,22-2,06 (m, 6H), 2,05-1,80 (m, 4H), 1,72-1,69 (m, 1H), 1,68-1,49 (m, 4H), 1,40 (s, 9H)
G110		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]oct-2-in-1-il)oxi]butan-2-il]carbamato de	797,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,48-7,38 (m, 5H), 7,24 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,45-4,42 (m, 2H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,22 (dd, J = 15,8, 5,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,72-3,59 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 1H), 3,23-3,29 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,33-2,17 (m, 2H), 2,17-1,98 (m, 4H), 1,92-1,89 (m,

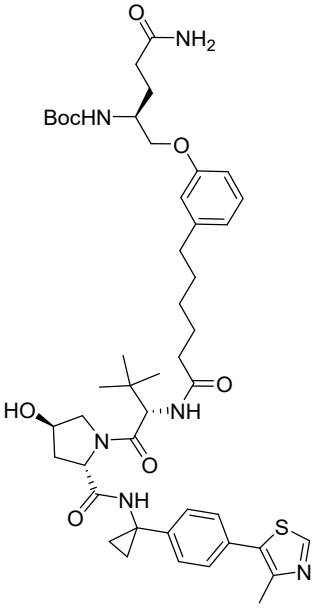
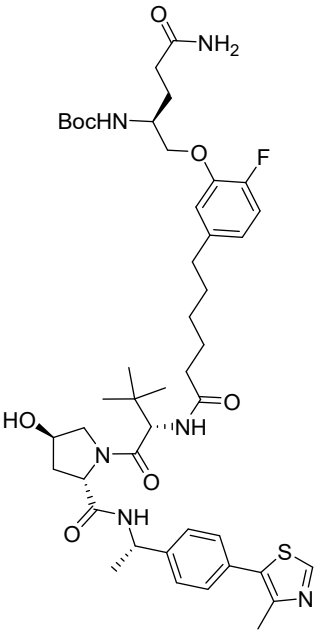
		terc de butilo		1H), 1,79-1,65 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,35-1,31 (m, 1H), 0,94 (s, 9H).
G11		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[[(2*Z*)-8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]oct-2-en-1-il]oxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	799,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,56 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (q, J = 8,4 Hz, 5H), 7,23 (s, 1H), 6,78-6,59 (m, 1H), 6,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,54-5,41 (m, 2H), 5,20-5,09 (m, 1H), 4,55 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,50-4,39 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 15,9, 5,4 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,76-3,56 (m, 2H), 3,55-3,43 (m, 2H), 3,29-3,12 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,16-2,00 (m, 6H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,75-1,59 (m, 1H), 1,53-1,44 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,34-1,16 (m, 2H), 0,94 (s,9H), 0,93-0,88 (m, 1H)

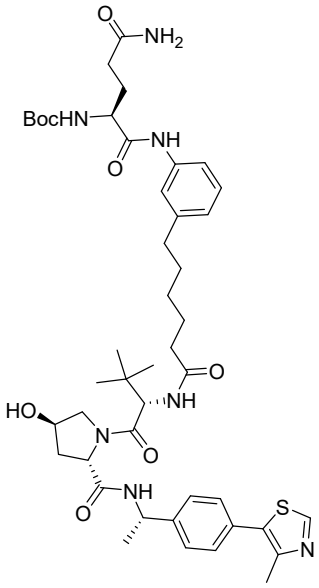
G112		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	821,60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 7,2, 4,7 Hz, 4H), 5,10 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,93 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,81-3,69 (m, 1H), 3,63 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 1H), 2,22-2,08 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,86-1,71 (m, 3H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,42-1,35 (m, 14H), 1,27-1,23 (m, 1H), 0,95 (s, 9H)
G114		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[4-cloro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil	883,60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48-7,36 (m, 4H), 7,40-7,24 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 6,90 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,86-6,71(m, 2H), 5,12-5,08 (m, 1H), 4,92 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 3,85 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 2,62 (d, J =

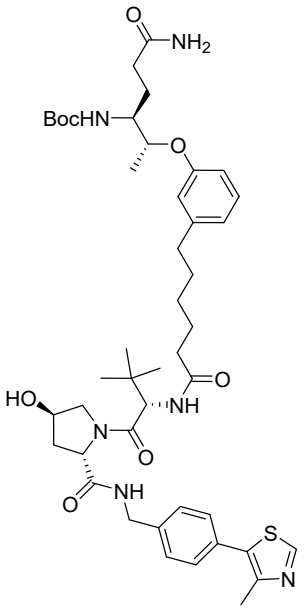
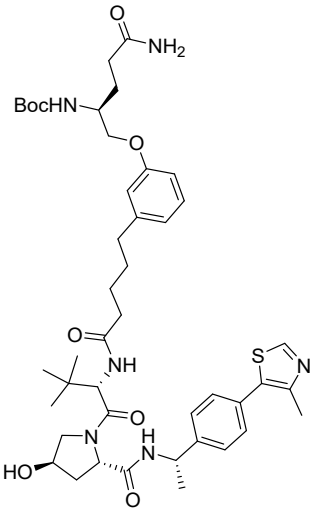
		)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo		7,7 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (d, *J* = 15,1, 7,7 Hz, 1H), 2,16-2,06 (m, 3H), 2,01 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 1,80 -1,78(m, 2H), 1,52-1,53 (m, 4H), 1,37 (s, 9H),1,35-1,27 (m, 2H), 1,2-1,23 (m, 4H), 0,94 (s, 9H), 0,90-0,76 (m, 3H)
G115		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	883,60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,42-8,33 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 4H), 7,28 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,02-6,96 (m, 2H), 6,79-6,75 (m, 2H), 5,11-5,02 (m, 1H), 4,99-4,88 (m, 2H), 4,58-4,48 (m, 2H), 4,49-4,38 (m, 2H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,98-3,87 (m, 2H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,62-3,50 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,35-2,18 (m, 1H), 2,14-2,10 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,00-1,98 (m, 1H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,60-1,44 (m, 5H), 1,39 -1,37 (m, 7H), 1,25-1,23 (m, 4H), 0,94 (s, 9H)

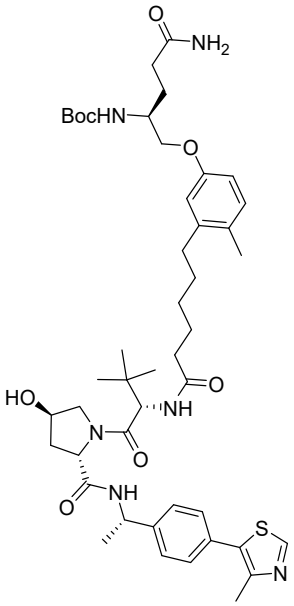
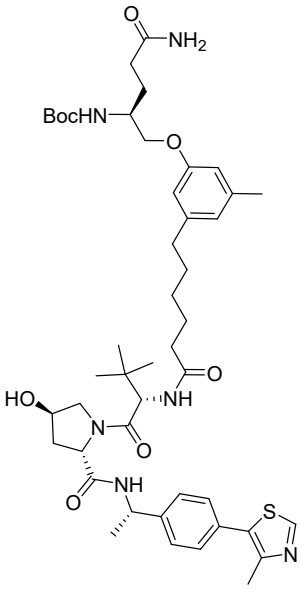
G116		*N*-[(3*R*)-1-carbamoil-5-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	847,70	(300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,97 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (q, *J* = 8,4 Hz, 4H), 7,27- 7,09 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 6,67 (d, *J* = 8,7 Hz,2H), 5,08 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,93 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,54-4,37 (m, 2H), 4,35-4,26 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,32-3,26 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,31-2,18 (m, 1H), 2,17-1,94 (m, 4H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 8H), 1,42-1,34 (m, 12H), 1,32-1,27 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)
G117		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-cloro-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	883,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,47-7,34 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 6,86-6,76 (m, 3H), 6,73 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 5,08 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,00-4,85 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 2H), 3,60 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 4H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,86-1,72 (m, 3H), 1,60-1,46 (m, 6H), 1,38 (s, 9H), 1,25 (d, *J* = 9,7 Hz,

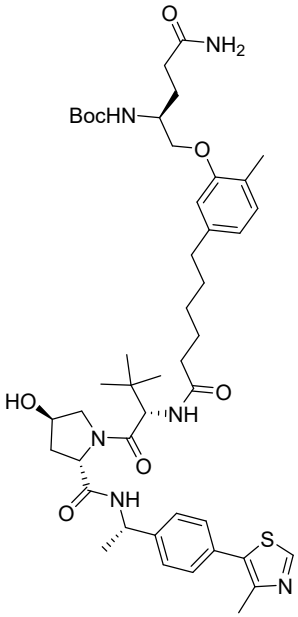
				3H), 1,06 (t, *J* = 12,1 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H)
G118		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-2-metilfenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	863, 45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,03 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 7,9, 4,2 Hz, 3H), 5,10 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,89-3,71 (m, 3H), 3,64-3,58 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,18 -2,11 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,68-1,42 (m, 3H), 1,40-1,37 (m, 12H), 1,37-1,34 (m, 2H), 1,33-1,20 (m, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,89-0,82 (m, 2H)

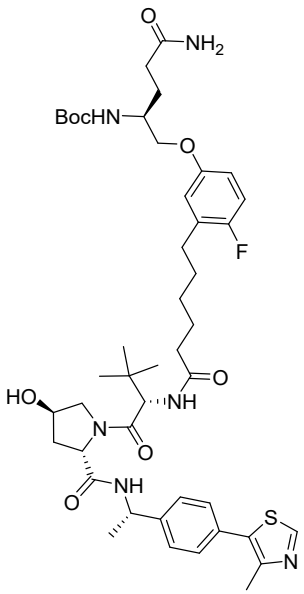
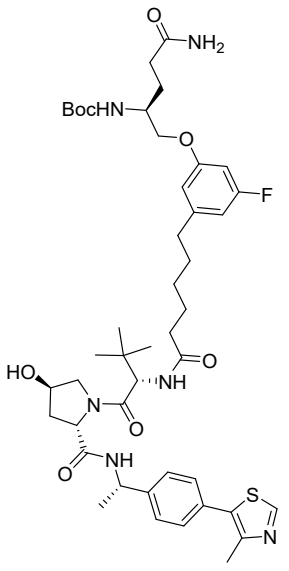
G119		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	861,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,37-7,28 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,79-6,69 (m, 4H), 5,13 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,41-4,37 (m, 2H), 3,91-3,77 (m, 2H), 3,65 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 3H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,89-1,85 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,34-1,20 (m, 5H), 1,19-1,07 (m, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,91-0,80 (m, 4H)
G120		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	867,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 11,5, 8,2 Hz, 1H), 6,99(d, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,2, 4,4, 1,9 Hz, 2H), 5,11 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 3,94-3,90 (m, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,63 – 3,59 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 1H), 2,16-2,12 (m, 2H),

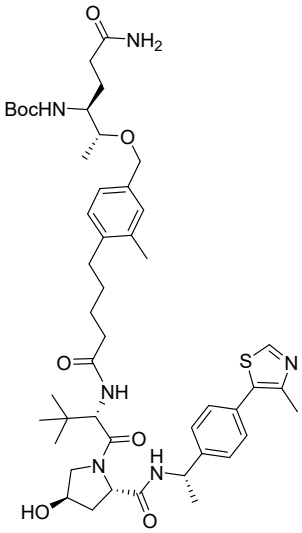
				2,07-1,96 (m, 4H), 1,82-1,78(m, 2H), 1,57-1,44 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,36-1,20 (m, 7H), 0,93 (s, 9H)
G121		*N*-[(1S)-3-carbamoil-1-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]carbamoil]propil]carbamato de *terc* de butilo	862,55	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,84 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 7H), 7,27 (s, 1H), 7,24-7,13 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,08 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,96-4,85 (m, 1H), 4,50 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,48-3,35 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,30-1,95 (m, 4H), 1,95-1,71 (m, 1H), 1,59-1,45 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,36-1,34 (m, 3H), 1,31-1,23 (m, 2H), 0,92 (s, 9H)

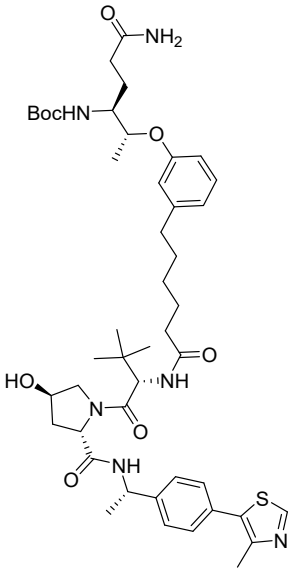
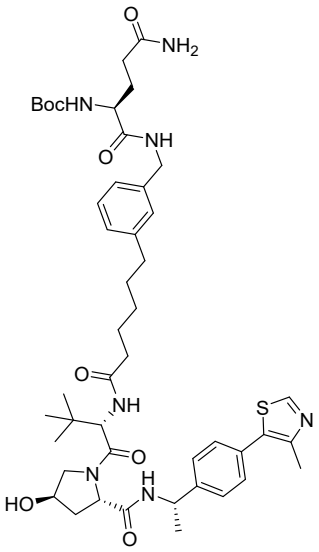
G122		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	849,60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,56 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 5H), 7,25 (s, 1H), 7,21-7,10 (m, 1H), 6,76-6,68 (m, 5H), 5,13 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,51-4,16 (m, 5H), 3,71-3,63 (m, 2H), 3,59-3,43 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,19 -1,78 (m, 6H), 1,61-1,47 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,34-1,21 (m, 4H), 1,18 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H)
G123		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2S,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	835,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,77-6,70 (m, 4H), 5,10 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,85-3,81 (m, 2H), 3,63-3,59 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,55-1,51 (m, 7H), 1,39 (s, 9H), 1,27-1,23 (m, 2H), 1,08-1,04 (m, 1H), 0,94 (s,

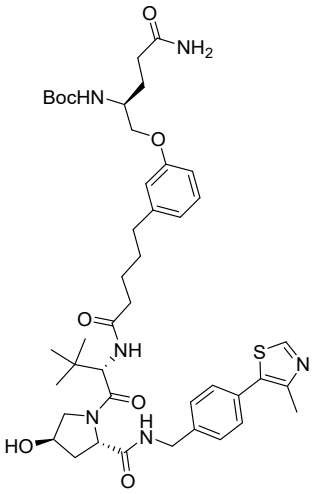
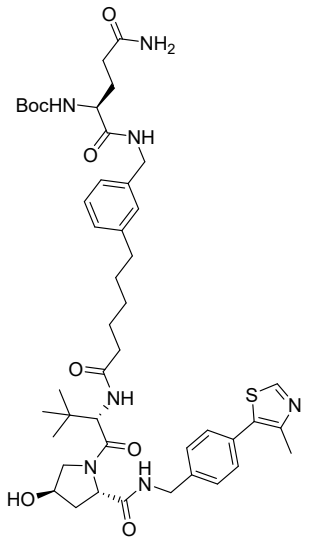
				9H)
G124		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-4-metilfenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	863,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H),6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,69 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 5,10-5,08 (m, 1H), 4,93-4,91 (m, 1H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,43-4,41(m, 2H), 4,28-4,26 (m, 1H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,69-3,67 (m, 2H), 3,61-3,58 (m, 2H), 3,32-3,30 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,17-2,15 (m, 5H), 1,80-1,78 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 4H), 1,38–1,36 (m, 12H), 1,30-1,22 (m, 4H), 0,94 (s, 9H)
G125		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-5-	863,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H),6,74 (s, 1H), 6,59-6,51 (m, 3H), 5,17-5,03 (m, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,83-3,79 (m, 2H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,61 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H),

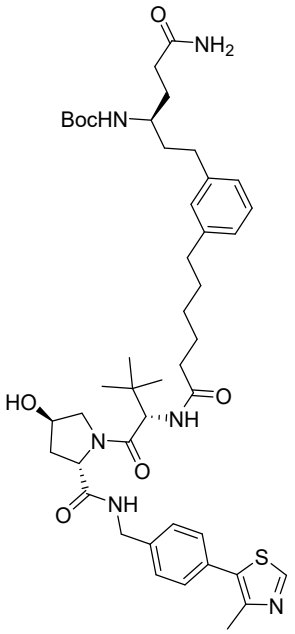
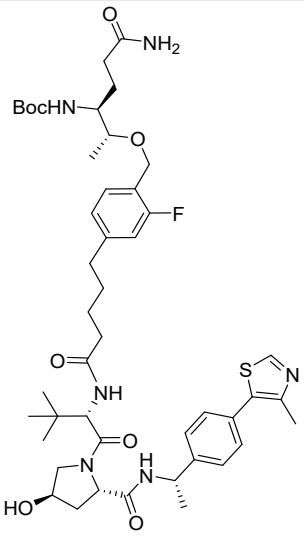
		metilfenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo		2,23 (s, 3H), 2,14-2,09 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 6H), 1,42-1,35 (m, 13H), 1,25-1,20 (m, 6H), 0,93 (s, 9H)
G126		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-2-metilfenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	863,40	(400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,70 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 5H), 7,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,5-6,47 (m, 1H), 6,36 (d, *J*= 8,7 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 14,9, 7,4 Hz, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 4,4, 2,2 Hz, 1H), 4,13-3,94 (m, 4H), 3,63 (d, *J* =11,3, 3,8 Hz, 1H), 3,50 (s, 1H), 2,56-2,52 (m, 4H), 2,38 -2,34 (m, 2H), 2,19-2,10(m, 3H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,62-1,59 (m, 3H), 1,49 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,29-1,25 (m, 3H), 1,04 (s, 9H), 0,91-0,87 (m, 4H)

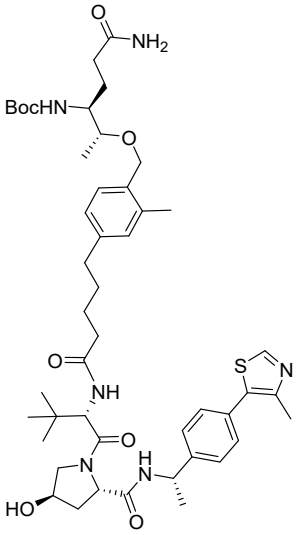
G127		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[4-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	867,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,02 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,86-6,79 (m, 2H), 6,77-6,73 (m, 2H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 2H), 3,70 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,61 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 2,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 1H), 2,14-2,10 (m, 3H), 2,08 (s, 2H), 2,04 -2,00 (m, 1H), 1,82-1,78 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,39 -1,35 (m, 2H), 1,29-1,25 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)
G128		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-fluoro-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil	867,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,49-7,31 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 9,1 Hz, 3H), 5,11 (s, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,55 – 4,47 (m, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,17-

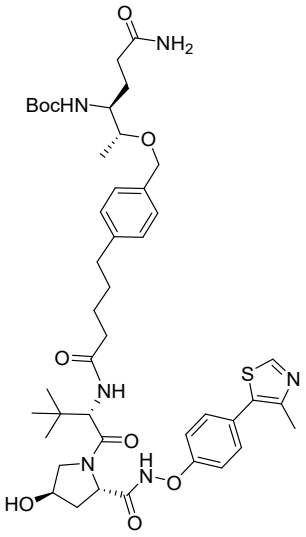
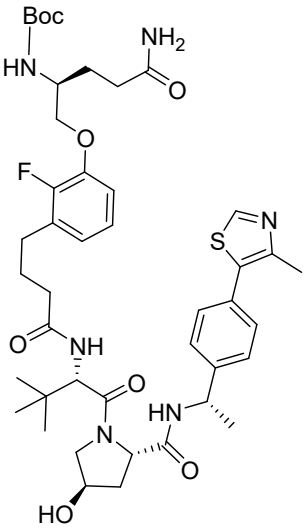
		)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo		2,07 (m, 3H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,82-1,78 (m, 3H), 1,67-1,44 (m, 6H), 1,40-1,36 (m, 11H), 1,28-1,24 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)
G129		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)-3-metilfenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	877,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 10,3 Hz, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,48-4,35 (m, 3H), 4,28 (s, 1H), 3,65-3,56 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 3H), 2,56-2,54 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,21-1,95 (m, 4H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,59-1,44 (m, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,37-1,36 (m, 2H), 1,05 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)

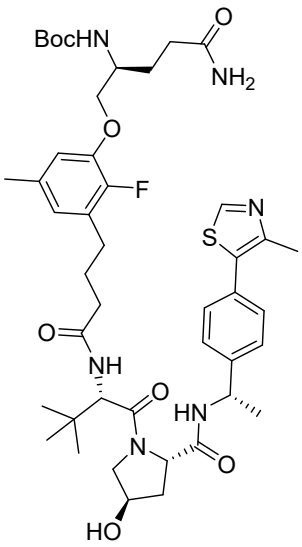
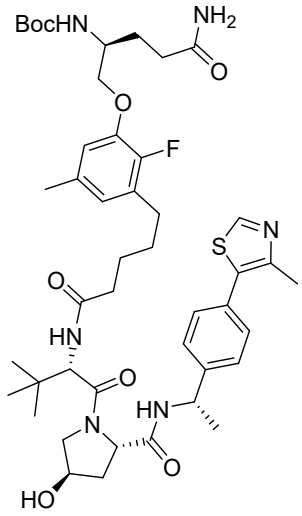
G130		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	863,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,47-7,35 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,80-6,62 (m, 5H), 5,11 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,32-4,26 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,54-3,47 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,16-1,95 (m, 7H), 1,94-1,73 (m, 3H), 1,60-1,47 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,31-1,24 (m, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H)
G131		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-([[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]metil]carbamoil)propil]carbamato de *terc* de butilo	876,70	(400 MHz,Metanol-d_4) δ 8,89 (s, 1H), 7,48-7,42 (m, 4H), 7,22 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 19,7, 9,7 Hz, 3H), 5,02 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,59 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,48-4,43 (m, 1H), 4,36 (t, *J* = 15,6 Hz, 2H), 4,14-4,06 (m, 1H),3,90 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 2,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,32 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 2,31-2,27 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,98 (ddd, *J* = 13,2, 9,0, 4,5 Hz, 1H), 1,93-1,85 (m,1H), 1,69-1,61 (m, 4H), 1,59-

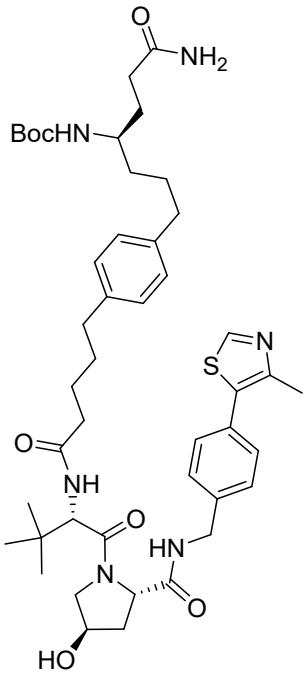
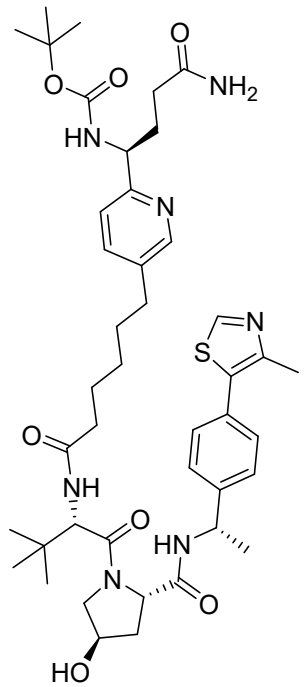
				1,48 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 1,06-1,03 (m, 9H)
G132		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	821,30	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,90 (s, 1H), 7,52-7,39 (m, 4H), 7,16 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,81-6,70 (m, 3H), 4,68-4,46 (m, 4H), 4,37 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,99-3,76 (m, 5H), 2,60 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,40-2,18 (m, 5H), 2,14-1,95 (m, 2H), 1,80 (s, 1H), 1,65 (t, *J* = 6,0 Hz, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,05 (s, 9H)
G133		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	862,40	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,89 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,12 -7,05 (m, 2H), 4,66 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,62-4,55 (m, 1H), 4,54-4,51 (m, 2H), 4,42-4,40 (m, 2H), 4,37--4,31 (m, 2H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,93-3,91 (m, 1H), 3,82 (dd, *J* = 10,9, 3,9 Hz, 1H), 2,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,39-2,21 (m, 6H), 2,15-2,01 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 1H), 1,68-1,60 (m, 4H), 1,45 (s,

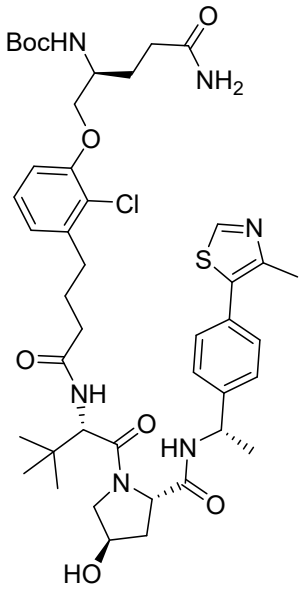
				9H), 1,39-1,35 (m, 2H), 1,05 (s, 9H).
G134		*N*-[(3*R*)-1-carbamoil-5-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	833,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,56 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (q, J = 8,4 Hz, 4H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 6,69 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,13 (s, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 4,23 (dd, J = 15,9, 5,4 Hz, 1H), 3,73-3,62 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,34-2,22 (m, 1H), 2,13 (dd, J = 13,9, 6,7 Hz, 2H), 2,04 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,64 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 1,62-1,45 (m, 7H), 1,41 (s, 9H), 1,38-1,34 (m, 1H), 1,29 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 0,94 (s, 9H)
G135		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[2-fluoro-4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-	881,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47-7,36 (m, 4H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,04-6,95 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,57-4,38 (m, 5H), 4,28 (s, 1H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 1H), 2,58 (t, J =

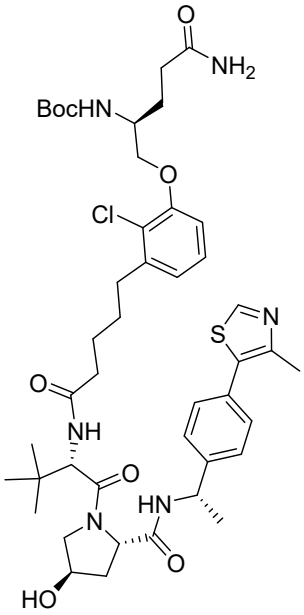
		oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo		7,2 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,37-2,24 (m, 1H), 2,21-1,93 (m, 4H), 1,84-1,68 (m, 2H), 1,61-1,42 (m, 5H), 1,38-1,35 (m, 13H), 1,06 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)
G136		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)-2-metilfenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	877,51	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,89 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 4H), 7,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (q, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,51 (s, 2H), 5,02 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,61-4,55 (m, 2H), 4,50-4,43 (m, 2H), 3,89 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 11,0, 4,0 Hz, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 2,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,30-2,17(m, 4H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,65 (d, *J* = 7,6 Hz, 4H), 1,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,45 (d, *J* = 3,7 Hz, 9H), 1,19 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,06 (s, 9H)

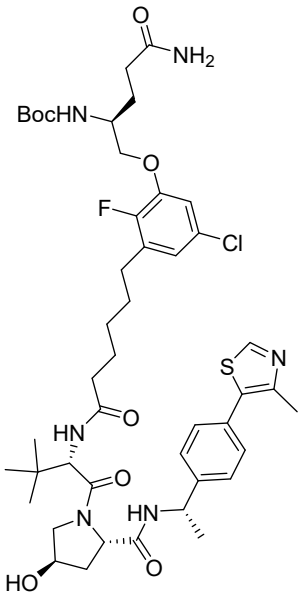
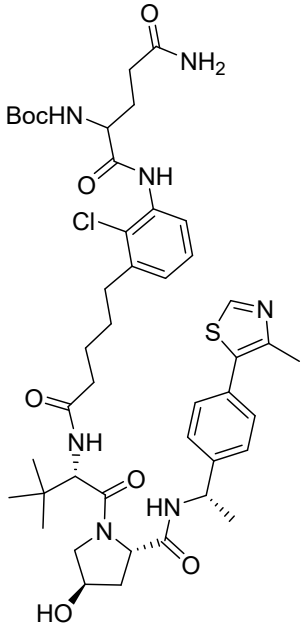
G137		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	851,50	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,87(s, 1H), 7,44-7,39(m, 2H), 7,37-7,32(m, 2H), 7,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,17(d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,59-4,53 (m, 3H), 4,48 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,95(d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 11,0, 3,8 Hz, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,52 (s, 1H), 2,64(d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,50-2,44 (m, 4H), 2,38-2,13 (m, 6H), 2,00-1,95(m, 1H), 1,66 (s, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,17 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H)
G138		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	839,40	^{1}H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 8,91-8,89 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 4H), 7,03-6,93 (m, 2H), 6,85-6,82 (m, 1H), 5,03-5,01 (m, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,47-4,42 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,90 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 3,79-3,76 (m, 1H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,34-2,32 (m, 4H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,06-1,89 (m, 4H),1,85-1,81 (m, 1H), 1,53 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,05 (s, 9H)

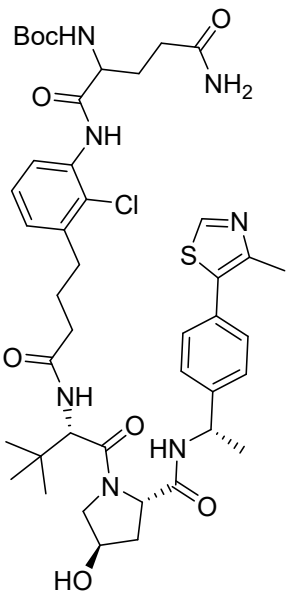
G139		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)-5-metilfenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	853,40	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (q, J = 8,2 Hz, 4H), 7,25 (s, 1H), 6,83-6,76 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,59 (d, J =6,1 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,99-4,85 (m, 1H), 4,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,88 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,64-3,56 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (d, J = 6,9 Hz, 1H),2,23 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 4H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,87-1,67 (m, 5H), 1,66-1,52 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,35 (s, 3H), 0,94 (s, 9H)
G140		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)-5-metilfenoxi]butan-	867,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,50-7,37 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 6,81 (dd, J = 20,1, 11,0 Hz, 3H), 6,63 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,01-4,88 (m, 1H), 4,57-4,39 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,90 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,19-2,12 (m, 3H), 2,09 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,88-1,73 (m, 3H), 1,67-1,58 (m,

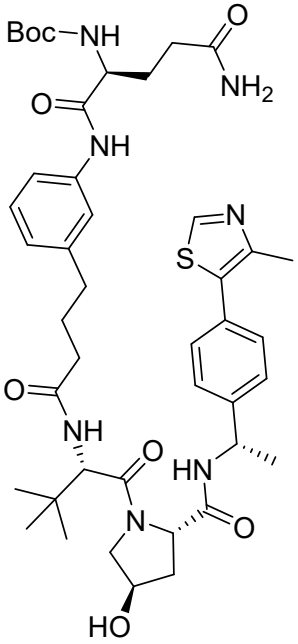
		2-il]carbamato de *terc* de butilo		1H), 1,56-1,44 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,37 (s, 3H), 0,95 (s, 9H)
G141		*N*-[(3*R*)-1-carbamoil-6-[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]hexan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	847,50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 7,08 (s, 4H), 6,69 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,01-4,87 (m, 1H), 4,59-4,39 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,46-3,38 (m, 1 H), 2,49-2,47 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,36-1,98 (m, 6H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,66-1,45 (m, 8H), 1,43-1,24 (m, 15H), 0,95 (s, 9H)
G142		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)piridin-2-il]propil]carbamato de *terc* de butilo	820,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,42-8,32 (m, 2H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,59-7,56 (dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,21-7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,12-5,11 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,53-4,50 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,47-4,41 (s, 2H), 4,29-4,27 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 2H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,15-2,10 (m, 1H), 2,06-1,2,02 (m, 3H), 2,00 (s,

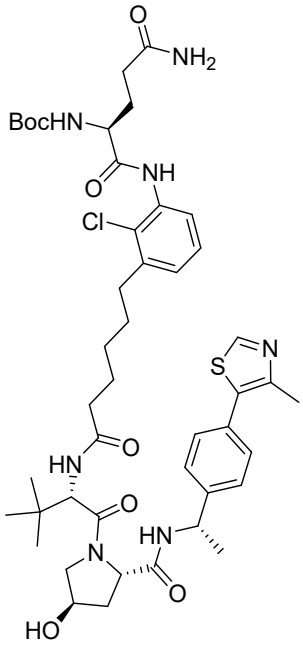
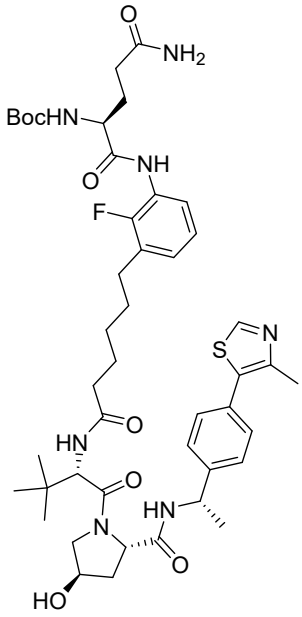
				1H), 1,93-1,74 (m, 2H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,37-1,35 (m, 7H), 1,27-1,19 (m, 3H), 0,93 (s, 9H)
G143		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	855,35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,00-4,89 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,94 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,34-2,30 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 2H), 2,10 (s, 2H), 1,83-1,79 (m, 4H), 1,65-1,61 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,37 (d, *J* = 11,0 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H)

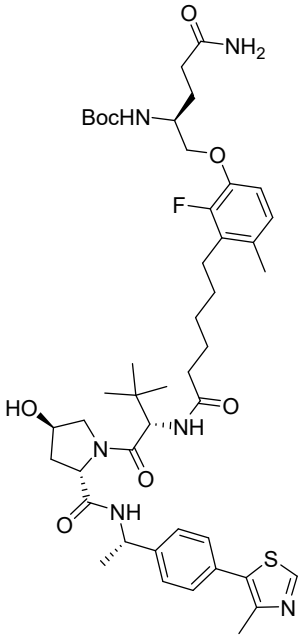
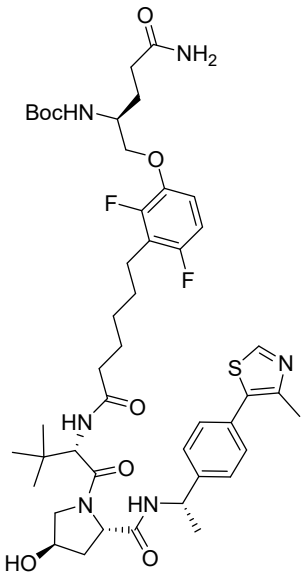
G144		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	869,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,11 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,99-4,87 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 3,93 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,67-3,56 (m, 2H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 3H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,92-1,75 (m, 2H), 1,70-1,49 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,38-1,34 (m, 2H), 1,31-1,22 (m, 2H), 0,94 (s, 9H)

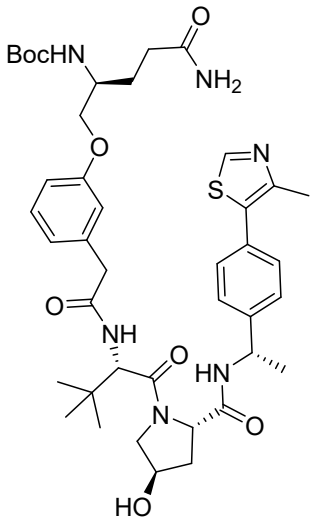
G145		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[5-cloro-2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	901,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,92-6,90 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,92 (p, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,75-3,73 (m, 1H), 3,61 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 3,27-3,23 (m, 2H), 2,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 2H), 2,10-2,06 (m, 2H), 2,03-2,01 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,64-1,44 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,27-1,21 (m, 4H), 0,93 (s, 9H)
G146		*N*-(3-carbamoil-1-[[2-cloro-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]carbamoil]pro	882,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,31 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,68-7,53 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,26 (dd, *J* = 9,8, 6,6 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,92 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H),

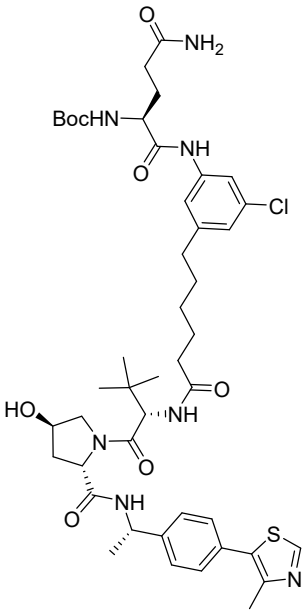
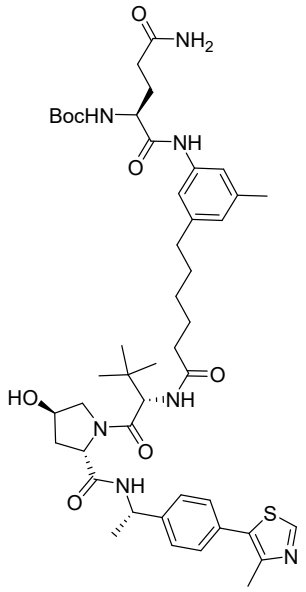
		pil)carbamato de *terc* de butilo		4,12 (s, 1H), 3,61 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 2,74-2,70 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,37-2,29 (m, 1H), 2,21-2,17 (m, 3H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,58-1,52 (m, 3H), 1,43-1,35 (m, 12H), 1,27-1,23 (m, 1H), 0,94 (s, 9H)
G1 47		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[2-cloro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenil]carbamoil]propil]carbamato de *terc* de butilo	868, 35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,92 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,72-2,68 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,23-2,19 (m, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,83-1,79 (m, 4H), 1,43-1,35 (m, 12H), 1,33-1,23 (m, 2H), 0,95 (s, 9H)

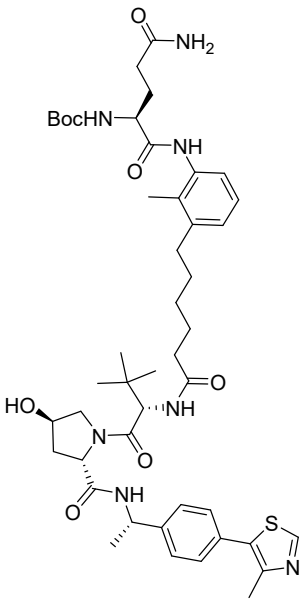
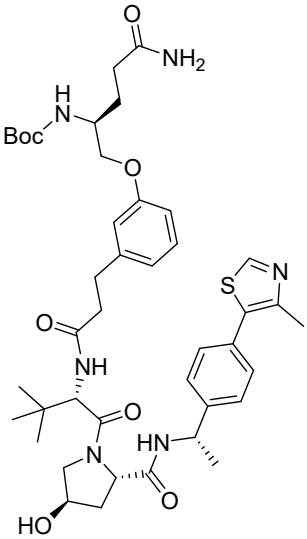
G148		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenil]carbamoil]propil]carbamato de *terc* de butilo	834,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,93 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (p, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,05 (q, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 2,55 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 3H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,85-1,71 (m, 4H), 1,38-1,21 (m, 12H), 0,95 (s, 9H)

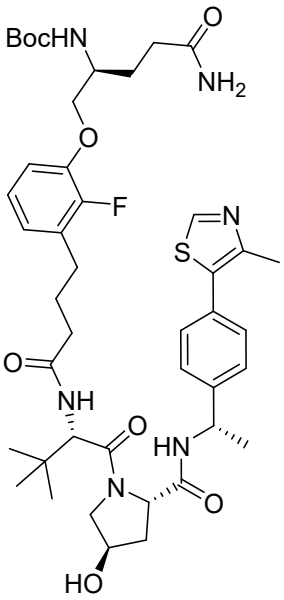
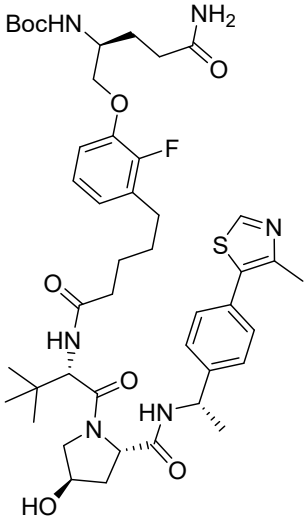
G149		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[2-cloro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]carbamoil]propil]carbamato de *terc* de butilo	896,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 1H), 9,00 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 18,0, 8,8 Hz, 2H), 7,43 (q, *J* = 8,1 Hz, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,15-7,01 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 5,12 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,95 (t, *J* = 7,3Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,36-4,24 (m, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,36 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 2,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,31-2,11 (m, 3H), 2,10-1,88 (m, 1H), 1,88-1,71 (m, 2H), 1,63-1,48 (m, 2H), 1,46-1,22 (m, 14H), 0,95 (s, 9H)
G150		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]carbamoil]propil]carbamato de *terc* de butilo	880,09	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (s, 1H), 9,00 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 18,1, 8,6 Hz, 2H), 7,49-7,36 (m, 5H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,01-4,86 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 2,71 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,34-2,12 (m, 3H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 4H), 1,46-1,20 (m, 18H), 0,95 (s, 9H)

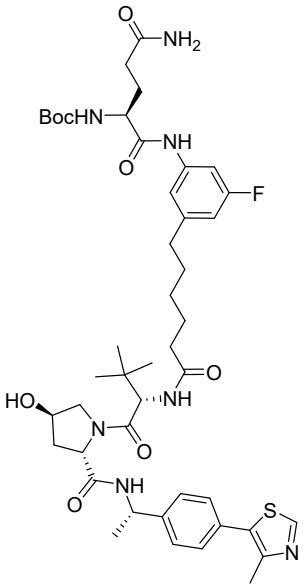
G151		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-4-metilfenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	881,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,45-7,31 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,92-6,85 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,92 (p, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,89-3,85 (m, 2H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,61 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 2,58-2,54 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17-2,06 (m, 3H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,64-1,44 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,36-1,14 (m, 4H), 0,93 (s, 9H)
G152		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2,4-difluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-	885,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,45-7,31 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,97-6,95 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,92 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,90 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 2H), 2,59 (t, *J* = 7,5 Hz,

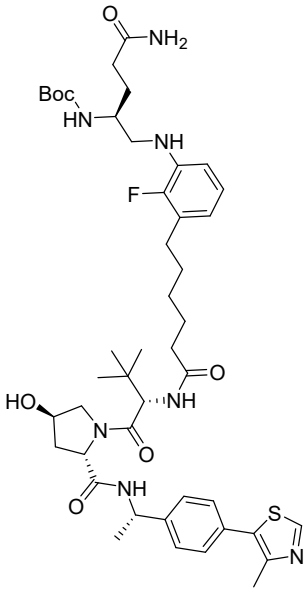
		il]carbamato de *terc* de butilo		2H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 3H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,64-1,43 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 4H), 1,10-1,02 (m, 1H), 0,93 (s, 9H)
G153		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	793,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48-7,31 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (t, J = 7,9 Hz, 1H),8,99 (s, 1H), 6,94-6,67 (m, 5H), 5,11 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,99-4,87 (m, 1H), 4,52-4,39 (m, 2H), 4,30-4,24 (m, 1H), 3,90-3,67 (m, 3H), 3,66-3,54 (m, 3H), 3,40 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,18-2,09 (m, 6,4 Hz, 2H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,42-1,38 (m, 10H), 1,38-1,36 (s, 2H), 0,92 (s, 9H)

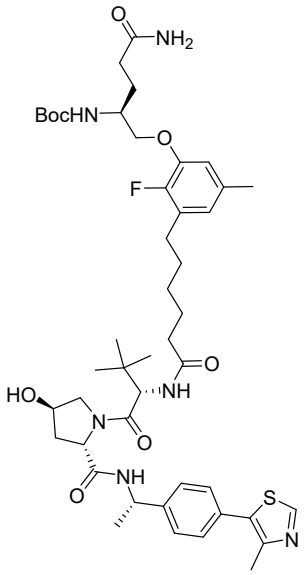
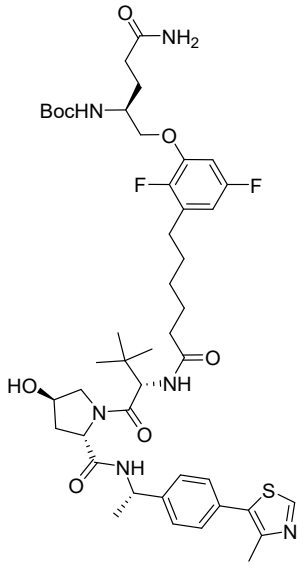
G154		*N*-[(1S)-*3*-carbamoil-1-[[3-cloro-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]carbamoil]propil]carbamato de *terc* de butilo	896,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,07 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,40 (q, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,28 (s, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,09 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,97-4,86 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,00 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,30- 2,10 (m, 4H), 2,01-1,74 (m, 4H), 1,65-1,42 (m, 4H), 1,41-1,35 (m, 11H), 1,33-1,19 (m, 4H), 0,92 (s, 9H)
G155		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-5-metilfenil]carbamo	876,40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,78 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,49-7,38 (m, 4H), 7,29-7,18 (m, 3H), 7,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,79-6,72 (m, 2H), 5,10 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,01-4,83 (m, 1H), 4,63-4,36 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,62 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 3,04-2,45 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,18-2,13 (m, 6H), 1,95-1,70 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,32-1,24 (m, 4H), 0,95 (s, 9H)

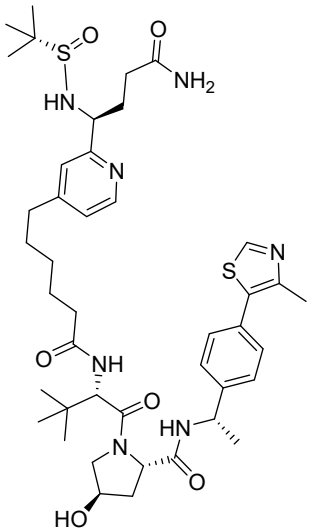
		il]propil]carbamato de *terc* de butilo		
G156		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-2-metilfenil]carbamoil]propil]carbamato de *terc* de butilo	876,50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,30 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,47-7,34 (m, 6H), 7,23-6,93 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 5,13 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,60-4,38 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 2,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,36-1,88 (m, 9H), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,67-1,46 (m, 4H), 1,41 (d, *J* = 3,8 Hz, 11H), 1,39-1,14 (m, 2H), 0,95 (s, 9H)
G157		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]etil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de	807,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,86-6,70 (m, 5H), 5,76 (s, 1H), 5,17-5,09 (m, 1H), 4,93 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,84 (qd, *J* = 9,6, 5,8 Hz, 2H), 3,72 (dp, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 3,35-3,32 (m, 4H),

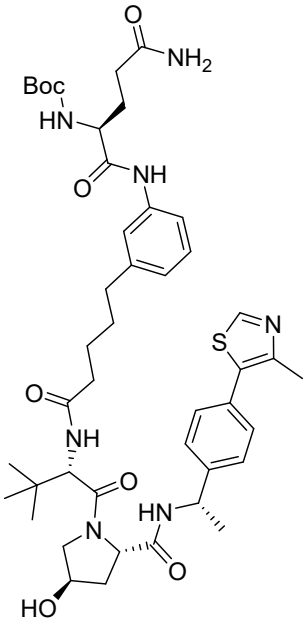
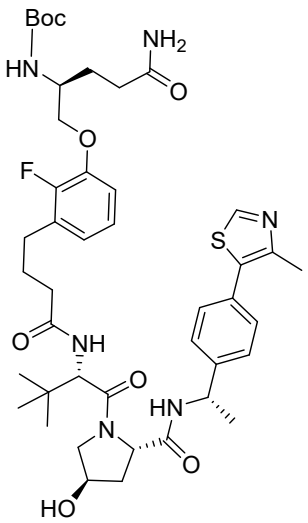
		terc de butilo		2,85-2,69 (m, 2H), 2,60-2,58 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,20-1,99 (m, 4H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,62-1,57 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 0,90 (s, 9H)
G158		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	839,40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,42 (q, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,29 (s, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,84-6,80 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,93 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,75-3,73 (m, 1H), 3,64-3,61 (m, 2H), 2,58 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,21-2,16 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,87-1,69 (m, 5H), 1,64-1,62 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,96 (s, 9H)
G159		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-	853,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,06-6,96 (m, 2H), 6,87-6,80 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,11 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,94-4,92 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 3,92 (d,

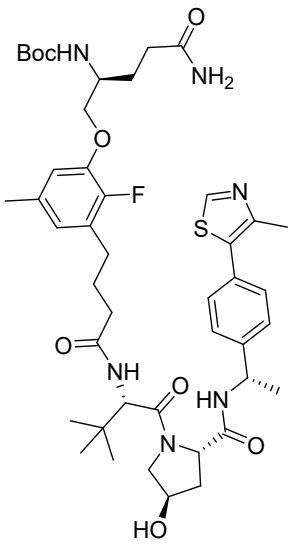
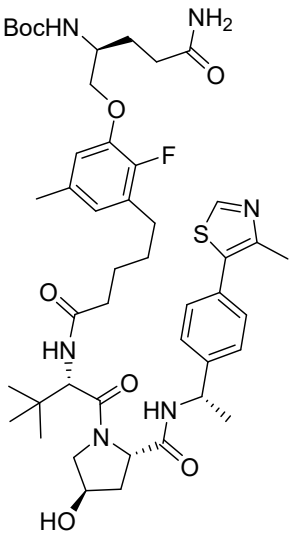
		oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo		*J* = 6,1 Hz, 2H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 2H), 2,59 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,18-2,13 (m, 4H), 2,03-2,01 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,65-1,46 (m, 6H), 1,40 (s, 9H), 1,35-1,33 (m, 1H), 0,95 (s, 9H)
G160		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-fluoro-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]carbamoil]propil]carbamato de *terc* de butilo	880,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,51-7,36 (m, 5H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,01 (q, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,56-2,54 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,24-2,08 (m, 2H), 2,06-1,70 (m, 4H), 1,58-1,48 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,37 (s, 2H), 1,28-1,24 (m, 3H), 0,93 (s, 9H)

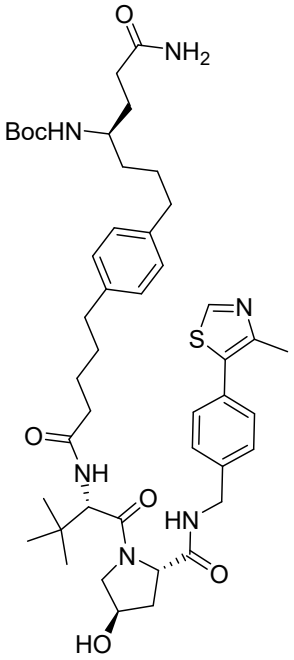
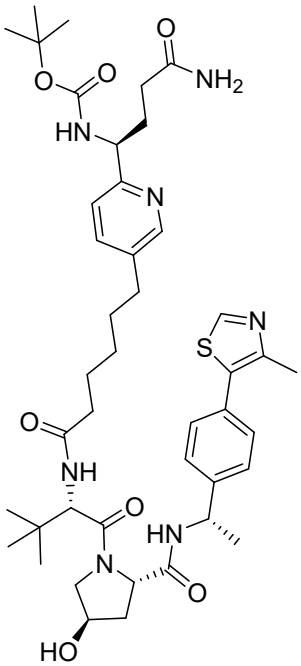
G1 61		*N*-(4-carbamoil-1-[[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]amino]butan-2-il)carbamato de *terc* de butilo	866, 40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,85 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,60 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,41 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,92 (p, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,64-3,56 (m, 6H), 3,12-2,99 (m, 1H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,20 (m, 3H), 2,17-2,07 (m, 4H), 2,09-1,97 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,57-1,53 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 5H), 1,39 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,33-1,21 (m, 6H), 0,94 (s, 9H)

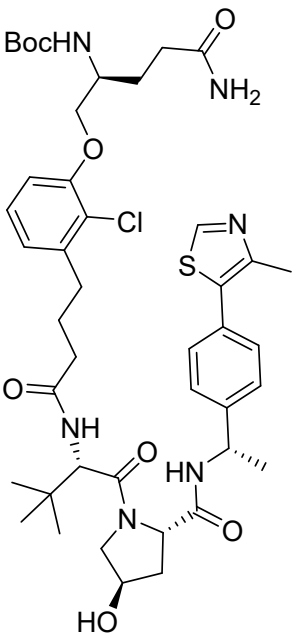
G162		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-5-metilfenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	881,40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (q, J = 8,2 Hz, 4H), 7,25 (s, 1H), 6,79 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,59 (dd, J = 6,2, 2,0 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,97-4,86 (m, 1H), 4,51 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,88 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,64-3,57 (m, 2H), 2,45 (s, 3H),2,33-2,24 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,17-2,08 (m, 3H), 2,06 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,87-1,72 (m, 2H), 1,69-1,43 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,35 (s, 3H), 0,92 (s, 9H)
G163		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2,5-difluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-	885,35	(400 MHz, CD3OD) δ 8,87 (s, 1H), 7,47-7,33 (m, 4H), 6,79-6,70 (m, 1H), 6,59-6,50 (m, 1H), 5,00 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,64-4,53 (m, 2H), 4,43 (br, 1H), 3,97 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 3,74 (dd, J = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 2,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,39-2,12 (m, 4H), 2,04-1,90 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,70-1,54 (m, 5H), 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,40-1,35 (m, 3H), 1,03 (s,

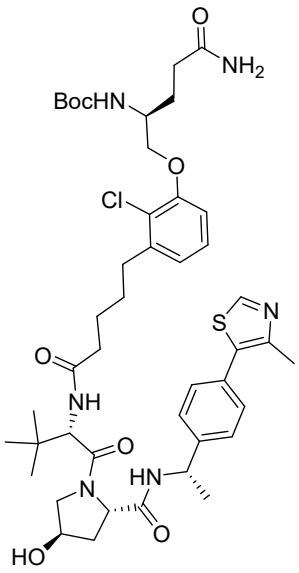
		il]carbamato de *terc* de butilo		9H)
G164		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[2-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]propil]piridin-4-il]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	824,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 840-8,37 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,81-7,79 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,39-7,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,85-6,77(m, 1H), 5,75-5,74 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,11-5,10 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,53-4,50 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,45-4,41 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,61(s, 1H), 2,70-2,67 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,45-2,23 (m, 1H), 2,17-2,01 (m, 3H), 1,91-1,75 (m, 2H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,53-1,51 (m, 2H), 1,39-1,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,31-1,23 (m, 2H), 1,20-1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,10 (s, 9H), 0,93 (s, 9H)

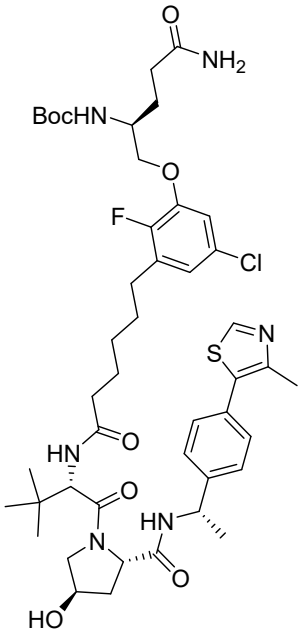
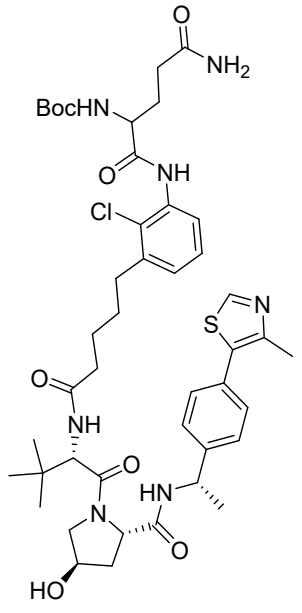
G165		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]carbamoil]propil]carbamato de *terc* de butilo	848,65	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,84 (s, 1H), 8,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,37-8,34 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 6H), 7,29-7,17 (m, 2H), 7,05-6,69 (m, 3H), 5,08 (s, 1H), 4,96-4,87 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,45-4,39 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,63-3,59 (m, 2H), 2,45 (d, *J* = 3,7 Hz, 3H), 2,28-2,14 (m, 4H), 2,00-1,79 (m, 5H), 1,57-1,50 (m, 4H), 1,38-1,30 (m, 12H), 0,93 (s, 9H)
G138		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	839,40	(400 MHz, CD3OD) *δ* 8,91-8,89 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 4H), 7,03-6,93 (m, 2H), 6,85-6,82 (m, 1H), 5,03-5,01 (m, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,47-4,42 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,90 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 3,79-3,76 (m, 1H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,34-2,32 (m, 4H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,06-1,89 (m, 4H),1,85-1,81 (m, 1H), 1,53 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,05 (s, 9H)

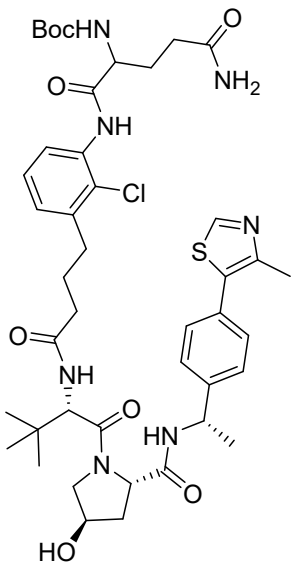
G139		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)-5-metilfenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	853,40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (q, J = 8,2 Hz, 4H), 7,25 (s, 1H), 6,83-6,76 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,59 (d, J =6,1 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,99-4,85 (m, 1H), 4,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,88 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,64-3,56 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (d, J = 6,9 Hz, 1H),2,23 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 4H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,87-1,67 (m, 5H), 1,66-1,52 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,35 (s, 3H), 0,94 (s, 9H)
G140		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)-5-metilfenoxi]butan-	867,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,50-7,37 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 6,81 (dd, J = 20,1, 11,0 Hz, 3H), 6,63 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,01-4,88 (m, 1H), 4,57-4,39 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,90 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,19-2,12 (m, 3H), 2,09 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,88-1,73 (m, 3H), 1,67-1,58 (m,

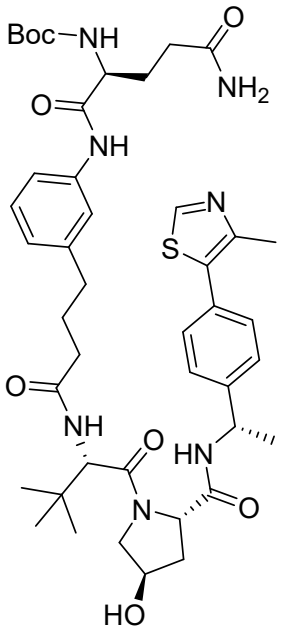
		2-il]carbamato de *terc* de butilo		1H), 1,56-1,44 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,37 (s, 3H), 0,95 (s, 9H)
G1 41		*N*-[(3*R*)-1-carbamoil-6-[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]hexan-3-il]carbamato de *terc* de butilo	847, 50	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 7,08 (s, 4H), 6,69 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,01-4,87 (m, 1H), 4,59-4,39 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,46-3,38 (m, 1 H), 2,49-2,47 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,36-1,98 (m, 6H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,66-1,45 (m, 8H), 1,43-1,24 (m, 15H), 0,95 (s, 9H)
G1 42		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)piridin-2-il]propil]carbamato de *terc* de butilo	820, 45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,42-8,32 (m, 2H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,59-7,56 (dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,21-7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,12-5,11 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,53-4,50 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,47-4,41 (s, 2H), 4,29-4,27 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 2H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,15-2,10 (m, 1H), 2,06-1,2,02 (m, 3H), 2,00 (s,

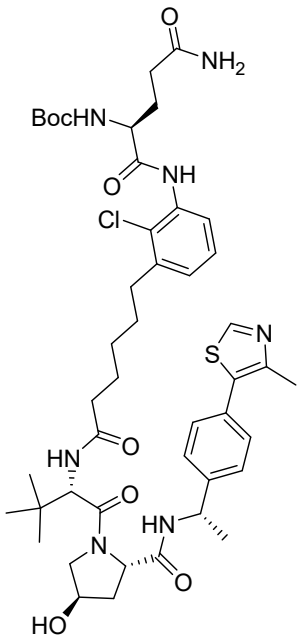
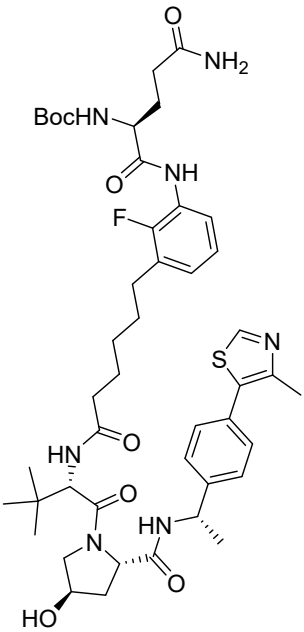
				1H), 1,93-1,74 (m, 2H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,37-1,35 (m, 7H), 1,27-1,19 (m, 3H), 0,93 (s, 9H)
G143		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	855,35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,00-4,89 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,94 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,34-2,30 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 2H), 2,10 (s, 2H), 1,83-1,79 (m, 4H), 1,65-1,61 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,37 (d, *J* = 11,0 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H)

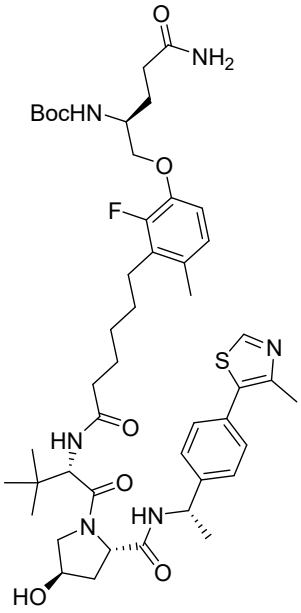
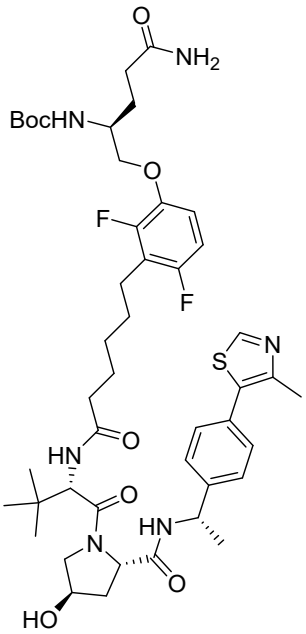
G144		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	869,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,11 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,99-4,87 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 3,93 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,67-3,56 (m, 2H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 3H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,92-1,75 (m, 2H), 1,70-1,49 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,38-1,34 (m, 2H), 1,31-1,22 (m, 2H), 0,94 (s, 9H)

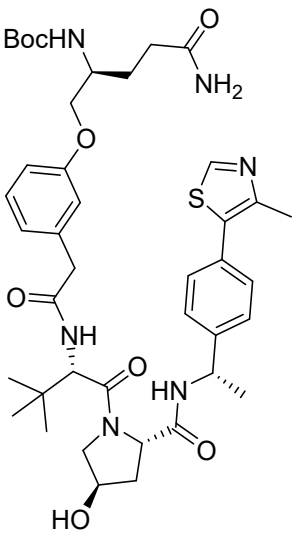
G145		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[5-cloro-2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	901,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,92-6,90 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,92 (p, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,75-3,73 (m, 1H), 3,61 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 3,27-3,23 (m, 2H), 2,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 2H), 2,10-2,06 (m, 2H), 2,03-2,01 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,64-1,44 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,27-1,21 (m, 4H), 0,93 (s, 9H)
G146		*N*-(3-carbamoil-1-[[2-cloro-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]carbamoil]pro	882,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,31 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,68-7,53 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,26 (dd, *J* = 9,8, 6,6 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,92 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H),

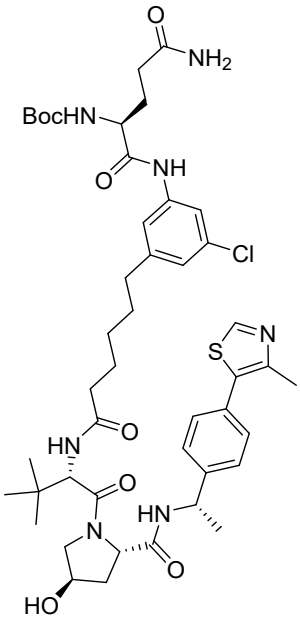
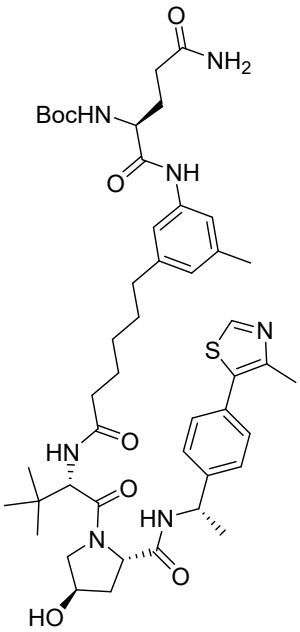
		pil)carbamato de *terc* de butilo		4,12 (s, 1H), 3,61 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 2,74-2,70 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,37-2,29 (m, 1H), 2,21-2,17 (m, 3H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,58-1,52 (m, 3H), 1,43-1,35 (m, 12H), 1,27-1,23 (m, 1H), 0,94 (s, 9H)
G1 47		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[2-cloro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenil]carbamoil]propil]carbamato de *terc* de butilo	868, 35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,92 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,72-2,68 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,23-2,19 (m, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,83-1,79 (m, 4H), 1,43-1,35 (m, 12H), 1,33-1,23 (m, 2H), 0,95 (s, 9H)

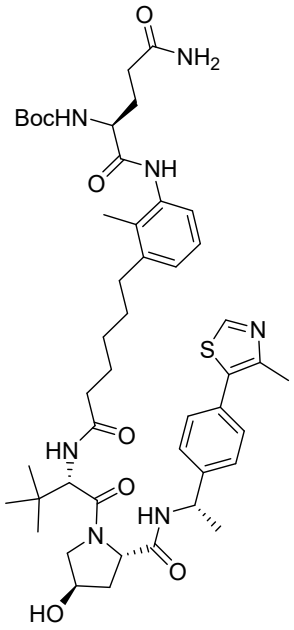
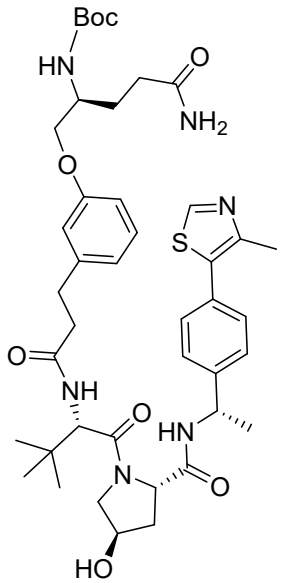
G148		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenil]carbamoil]propil]carbamato de *terc* de butilo	834,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,93 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (p, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,05 (q, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 2,55 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 3H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,85-1,71 (m, 4H), 1,38-1,21 (m, 12H), 0,95 (s, 9H)

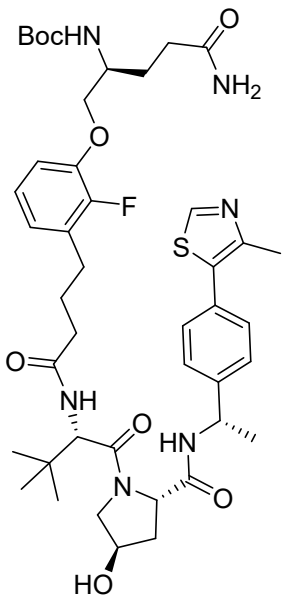
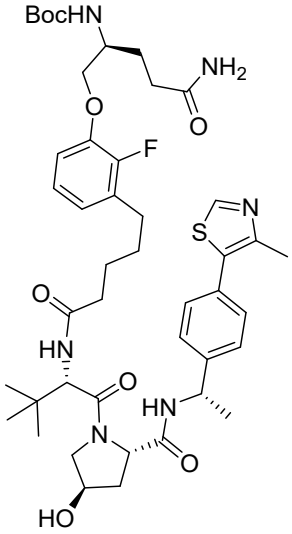
G149		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[2-cloro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]carbamoil]propil]carbamato de *terc* de butilo	896,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 1H), 9,00 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 18,0, 8,8 Hz, 2H), 7,43 (q, *J* = 8,1 Hz, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,15-7,01 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 5,12 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,95 (t, *J* = 7,3Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,36-4,24 (m, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,36 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 2,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,31-2,11 (m, 3H), 2,10-1,88 (m, 1H), 1,88-1,71 (m, 2H), 1,63-1,48 (m, 2H), 1,46-1,22 (m, 14H), 0,95 (s, 9H)
G150		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]carbamoil]propil]carbamato de *terc* de butilo	880,09	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (s, 1H), 9,00 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 18,1, 8,6 Hz, 2H), 7,49-7,36 (m, 5H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,01-4,86 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 2,71 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,34-2,12 (m, 3H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 4H), 1,46-1,20 (m, 18H), 0,95 (s, 9H)

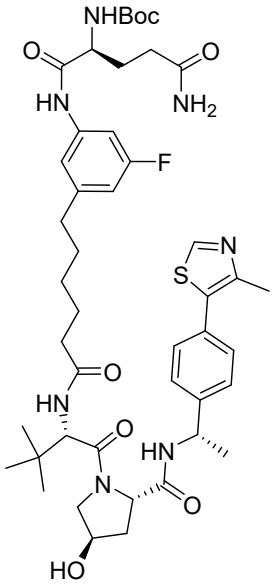
G151		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-4-metilfenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	881,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,45-7,31 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,92-6,85 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,92 (p, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,89-3,85 (m, 2H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,61 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 2,58-2,54 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17-2,06 (m, 3H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,64-1,44 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,36-1,14 (m, 4H), 0,93 (s, 9H)
G152		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2,4-difluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-	885,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,45-7,31 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,97-6,95 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,92 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,90 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 2H), 2,59 (t, *J* = 7,5 Hz,

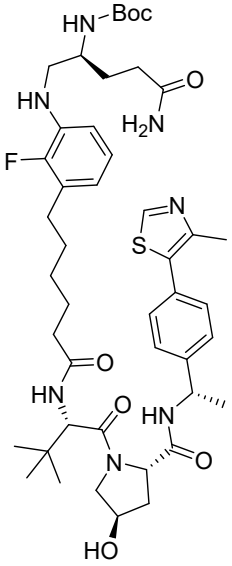
		il]carbamato de *terc* de butilo		2H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 3H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,64-1,43 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 4H), 1,10-1,02 (m, 1H), 0,93 (s, 9H)
G153		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	793,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48-7,31 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (t, J = 7,9 Hz, 1H),8,99 (s, 1H), 6,94-6,67 (m, 5H), 5,11 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,99-4,87 (m, 1H), 4,52-4,39 (m, 2H), 4,30-4,24 (m, 1H), 3,90-3,67 (m, 3H), 3,66-3,54 (m, 3H), 3,40 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,18-2,09 (m, 6,4 Hz, 2H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,42-1,38 (m, 10H), 1,38-1,36 (s, 2H), 0,92 (s, 9H)

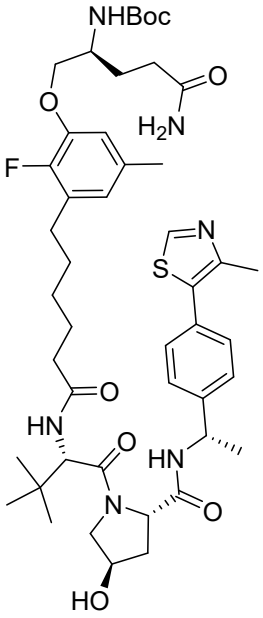
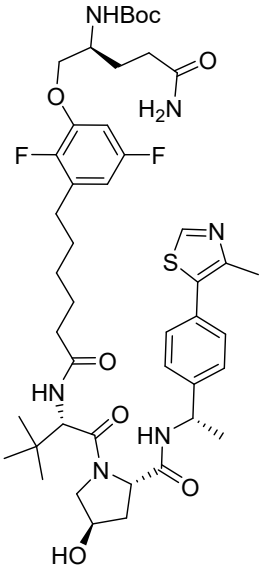
G154		*N*-[(1S)-*3*-carbamoil-1-[[3-cloro-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]carbamoil]propil]carbamato de *terc* de butilo	896,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,07 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,40 (q, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,28 (s, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,09 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,97-4,86 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,00 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,30- 2,10 (m, 4H), 2,01-1,74 (m, 4H), 1,65-1,42 (m, 4H), 1,41-1,35 (m, 11H), 1,33-1,19 (m, 4H), 0,92 (s, 9H)
G155		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-5-metilfenil]carbamo	876,40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,78 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,49-7,38 (m, 4H), 7,29-7,18 (m, 3H), 7,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,79-6,72 (m, 2H), 5,10 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,01-4,83 (m, 1H), 4,63-4,36 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,62 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 3,04-2,45 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,18-2,13 (m, 6H), 1,95-1,70 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,32-1,24 (m, 4H), 0,95 (s, 9H)

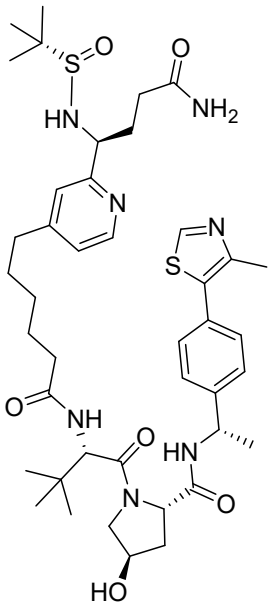
		il]propil]carbamato de *terc* de butilo		
G156		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-2-metilfenil]carbamoil]propil]carbamato de *terc* de butilo	876,50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,30 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,47-7,34 (m, 6H), 7,23-6,93 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 5,13 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,60-4,38 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 2,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,36-1,88 (m, 9H), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,67-1,46 (m, 4H), 1,41 (d, *J* = 3,8 Hz, 11H), 1,39-1,14 (m, 2H), 0,95 (s, 9H)
G157		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]etil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de	807,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,86-6,70 (m, 5H), 5,76 (s, 1H), 5,17-5,09 (m, 1H), 4,93 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,84 (qd, *J* = 9,6, 5,8 Hz, 2H), 3,72 (dp, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 3,35-3,32 (m, 4H),

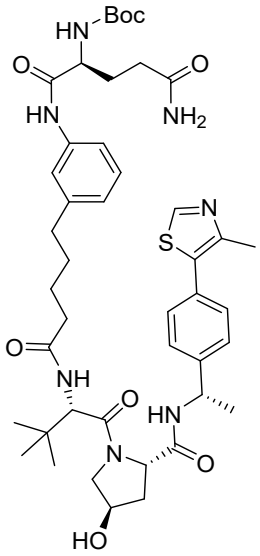
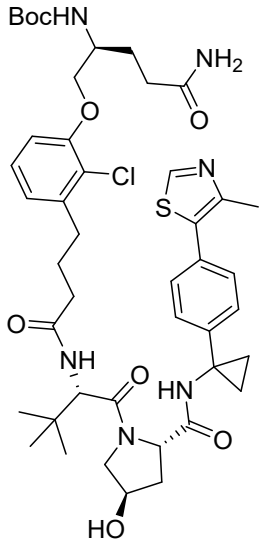
		terc de butilo		2,85-2,69 (m, 2H), 2,60-2,58 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,20-1,99 (m, 4H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,62-1,57 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 0,90 (s, 9H)
G158		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	839,40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,42 (q, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,29 (s, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,84-6,80 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,93 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,75-3,73 (m, 1H), 3,64-3,61 (m, 2H), 2,58 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,21-2,16 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,87-1,69 (m, 5H), 1,64-1,62 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,96 (s, 9H)
G159		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-	853,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,06-6,96 (m, 2H), 6,87-6,80 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,11 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,94-4,92 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 3,92 (d,

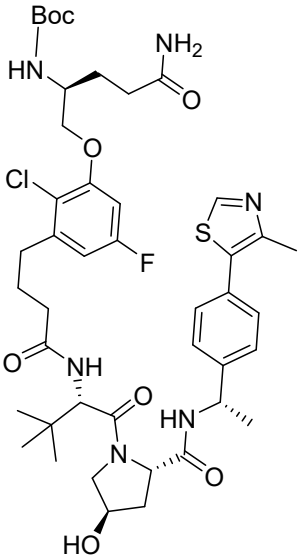
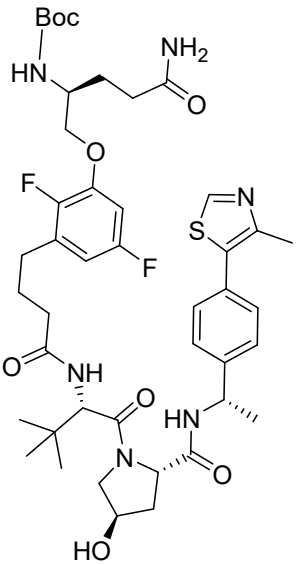
		oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo		*J* = 6,1 Hz, 2H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 2H), 2,59 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,18-2,13 (m, 4H), 2,03-2,01 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,65-1,46 (m, 6H), 1,40 (s, 9H), 1,35-1,33 (m, 1H), 0,95 (s, 9H)
G160		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-fluoro-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]carbamoil]propil]carbamato de *terc* de butilo	880,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,51-7,36 (m, 5H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,01 (q, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,56-2,54 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,24-2,08 (m, 2H), 2,06-1,70 (m, 4H), 1,58-1,48 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,37 (s, 2H), 1,28-1,24 (m, 3H), 0,93 (s, 9H)

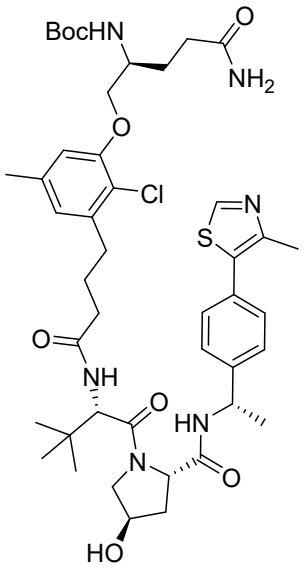
G161		*N*-(4-carbamoil-1-[[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]amino]butan-2-il)carbamato de *terc* de butilo	866,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,85 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,60 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,41 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,92 (p, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,64-3,56 (m, 6H), 3,12-2,99 (m, 1H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,20 (m, 3H), 2,17-2,07 (m, 4H), 2,09-1,97 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,57-1,53 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 5H), 1,39 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,33-1,21 (m, 6H), 0,94 (s, 9H)

G162		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-5-metilfenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	881,40	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (q, J = 8,2 Hz, 4H), 7,25 (s, 1H), 6,79 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,59 (dd, J = 6,2, 2,0 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,97-4,86 (m, 1H), 4,51 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,88 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,64-3,57 (m, 2H), 2,45 (s, 3H),2,33-2,24 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,17-2,08 (m, 3H), 2,06 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,87-1,72 (m, 2H), 1,69-1,43 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,35 (s, 3H), 0,92 (s, 9H)
G163		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2,5-difluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-	885,35	^{1}H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 8,87 (s, 1H), 7,47-7,33 (m, 4H), 6,79-6,70 (m, 1H), 6,59-6,50 (m, 1H), 5,00 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,64-4,53 (m, 2H), 4,43 (br, 1H), 3,97 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 3,74 (dd, J = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 2,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,39-2,12 (m, 4H), 2,04-1,90 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,70-1,54 (m, 5H), 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,40-1,35 (m, 3H),

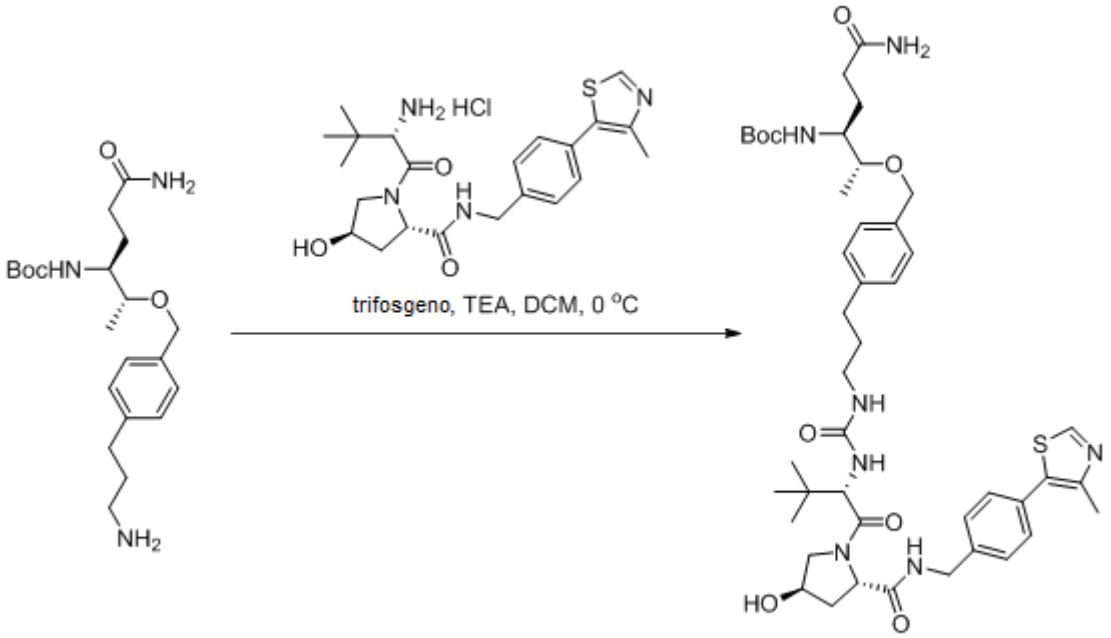
		il]carbamato de *terc* de butilo		1,03 (s, 9H)
G164		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[2-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]propil]piridin-4-il]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	824,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 840-8,37 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,81-7,79 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,39-7,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,85-6,77(m, 1H), 5,75-5,74 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,11-5,10 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,53-4,50 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,45-4,41 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,61(s, 1H), 2,70-2,67 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,45-2,23 (m, 1H), 2,17-2,01 (m, 3H), 1,91-1,75 (m, 2H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,53-1,51 (m, 2H), 1,39-1,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,31-1,23 (m, 2H), 1,20-1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,10 (s, 9H), 0,93 (s, 9H)

G165		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]carbamoil]propil]carbamato de *terc* de butilo	848,65	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,84 (s, 1H), 8,98 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,37-8,34 (m, 1H), 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 6H), 7,29-7,17 (m, 2H), 7,05-6,69 (m, 3H), 5,08 (s, 1H), 4,96-4,87 (m, 1H), 4,51 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,45-4,39 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,63-3,59 (m, 2H), 2,45 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 2,28-2,14 (m, 4H), 2,00-1,79 (m, 5H), 1,57-1,50 (m, 4H), 1,38-1,30 (m, 12H), 0,93 (s, 9H)
G168		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	867,20	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,88 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,43-7,32 (m, 4H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 4,67-4,51 (m, 3H), 4,04-3,91 (m, 3H), 3,85-3,80 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 2H), 2,52-2,45 (m, 3H), 2,45-2,33 (m, 4H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 3H), 1,98-1,81 (m, 3H), 1,50-1,42 (m, 9H), 1,40-1,28 (m, 4H), 1,07 (s, 9H)

G169		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-5-fluoro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	873,30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,42-7,78 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 6,98 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,87-6,73 (m, 3H), 5,11 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,99-4,90 (m, 1H), 4,54 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,79-3,75 (m, 1H), 2,68 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30-2,16 (m, 4H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 6H), 1,65-1,62 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,34-1,32 (m, 3H), 0,96 (s, 9H)
G170		*N*-[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2,5-difluoro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	857,30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,42 (q, J = 8,2 Hz, 4H), 7,29 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,12-5,10 (m, 1H), 5,02-4,88 (m, 1H), 4,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 3,95-3,91 (m, 2H), 3,75-3,72 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 2H), 2,59-2,57 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,28-2,25 (m, 3H), 2,17-2,11 (m, 2H), 1,77-1,71 (m, 5H), 1,39-1,36 (m,

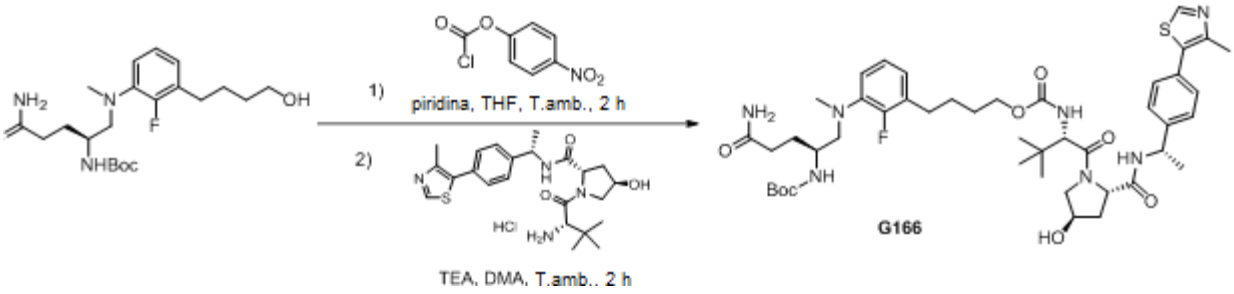
				12H), 0,96 (s, 9H)
G171		*N*-[(2S)-4-carbamoil-1-[2-cloro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)-5-metilfenoxi]butan-2-il]carbamato de *terc* de butilo	869,35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,42 (q, *J* = 8,4 Hz, 4H), 7,28 (s, 1H), 6,87-6,67 (m, 4H), 5,11 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,91 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,63 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 2,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,36-2,23 (m, 5H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,93-1,68 (m, 4H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,40-1,37 (m, 12H), 0,96 (s, 9H)

_N_-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]amino)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio G113)



[0001087] A una solución agitada de *N*-[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(3-aminopropil)fenil]metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (1,31 g, 3,329 mmol) y TEA (1,01 g, 9,987 mmol) en DCM (10,00 ml) se agregó trifosgeno (345,74 mg, 1,165 mmol) en porciones a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se agregó (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (1,44 g, 3,335 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (12:1) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (1,15 g, 41 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,34 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 7,21 (t, J = 6,9 Hz, 4H), 7,14 (dd, J = 12,2, 7,8 Hz, 4H), 6,45 (d, J = 27,0 Hz, 2H), 4,90 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 4,56 (dd, J = 11,6, 3,9 Hz, 2H), 4,39-4,28 (m, 3H), 3,57-3,52 (m, 5H), 2,65-2,60 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,26-2,20 (m, 2H), 2,09-1,89 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,19 (s, 3H), 0,95 (s, 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 850,65.

4-nitrofenil carbonato de 4-[3-([2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutil](metil)amino)-2-fluorofenil]butilo (Intermedio G166)

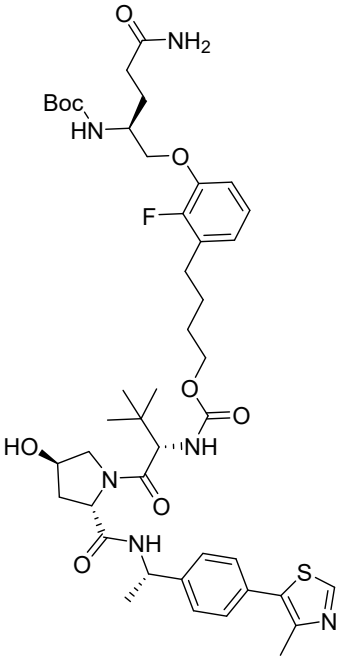


[0001088] *N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de 4-[3-([2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutil](metil)amino)-2-fluorofenil]butilo. A una solución agitada de *N*-(4-carbamoil-1-[[2-fluoro-3-(4-hidroxibutil)fenil](metil)amino]butan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (693 mg, 1,69 mmol) y piridina (200 mg, 2,53 mmol) en THF (10 ml) se agregó carbonocloridato de 4-nitrofenilo (374 mg, 1,85 mmol) en THF (10 ml) en forma de gotas a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno hasta que el éster activo se convirtió completamente. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ sat. ac. (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml). La capa orgánica se lavó con solución salina (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo vacío para dar el intermedio de 4-nitrofenil carbonato de 4-[3-([2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutil](metil)amino)-2-fluorofenil]butilo crudo. El intermedio crudo se volvió a disolver en THF (10 ml). Luego, a la solución anterior se agregaron clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida (972 mg, 2,02 mmol), TEA (340 mg, 3,37 mmol) y DMA (5 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: columna, Columna Spherical C18, 20-40 um, 330 g; Fase móvil A: Agua (más 10 mmol/L de NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Gradiente: 40 % a 60 % de B en 20 min; Detector: UV 254/220 nm. Las fracciones deseadas se recolectaron a 53 % de B, se concentraron bajo presión reducida y se liofilizaron para producir el compuesto del título (852 mg, 57,36 %) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 17,1 Hz, 4H), 7,22 (s, 1H), 6,94 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,79 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,73 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,55 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,95-4,87 (m, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,18 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,95 (s,

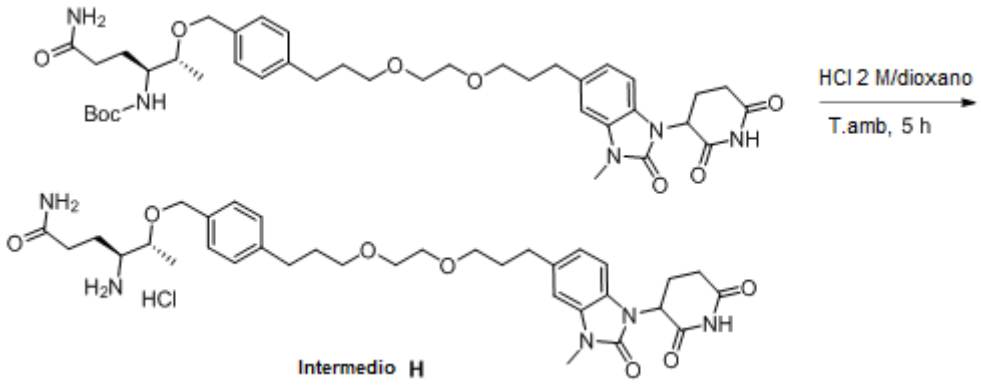
1H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,08-3,02 (m, 2H), 2,79 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 2,60-2,56 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,08-1,94 (m, 4H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,63-1,57 (m, 4H), 1,46-1,42 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,34-1,30 (m, 2H), 0,94 (s, 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1]^+ = 882,35$

[0001089] Los intermedios en la **Tabla 48** se prepararon de acuerdo con el procedimiento para preparar el Intermedio G166.

Tabla 48. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
G167625		4-[3-[(2*S*)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]butil *N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato	869,60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,06-6,97 (m, 2H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,83 (td, *J* = 6,6, 2,5 Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,91 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,92 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 3,74 (s, 1H), 3,62-3,58 (m, 2H), 2,63-2,59 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,15-2,11 (m, 2H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,58 (s, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,33 (s, 2H), 1,25 (s, 2H), 0,94 (s, 9H)

Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)propil]fenil]metoxi)hexanamida (Intermedio H)



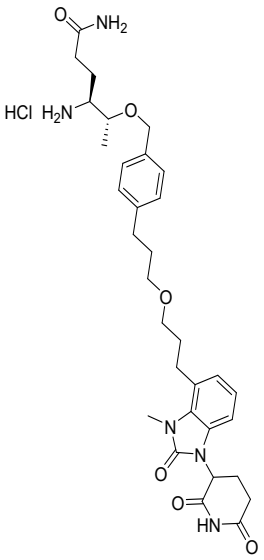
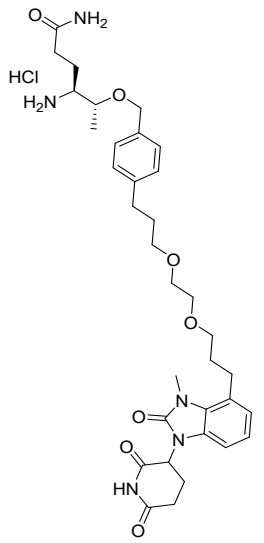
Intermedio H

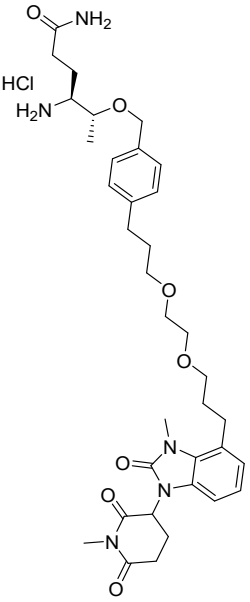
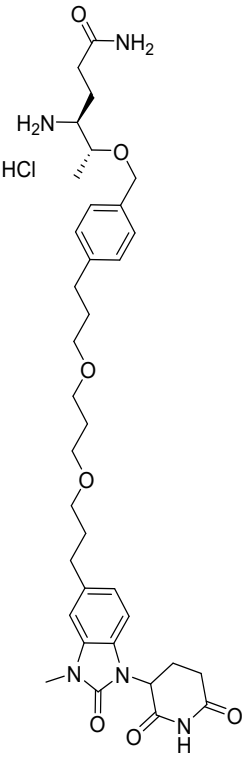
[0001090] A una solución de *N*-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 0,54 mmol) en 1,4-dioxano (6,00 ml) se agregó HCl (4 *M* en 1,4-dioxano, 6,00 ml) a 0 ºC bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido marrón (350 mg, 96 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,90-6,84 (m, 2H), 5,34 (dd, J = 12,9, 5,2 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 6,2, 3,4 Hz, 1H), 3,52-3,48 (m, 7H), 3,34-3,29 (m, 4H), 2,68-2,60 (m, 5H), 2,27-2,21 (m, 2H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,81-1,73 (m, 6H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,28-1,21 (m, 3H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 2H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 638,40.

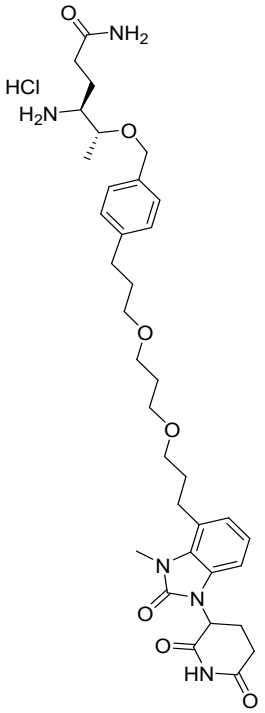
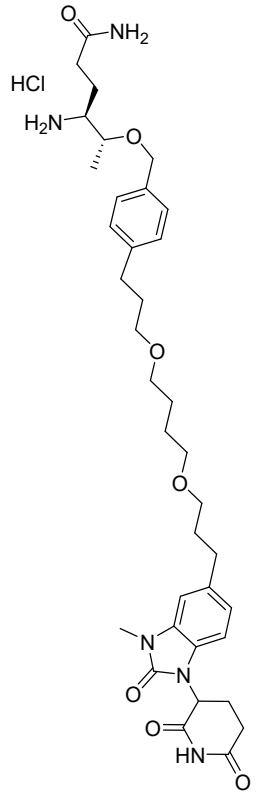
[0001091] Los siguientes intermedios en la **Tabla 49** se prepararon de acuerdo con el procedimiento anterior para preparar el Intermedio H.

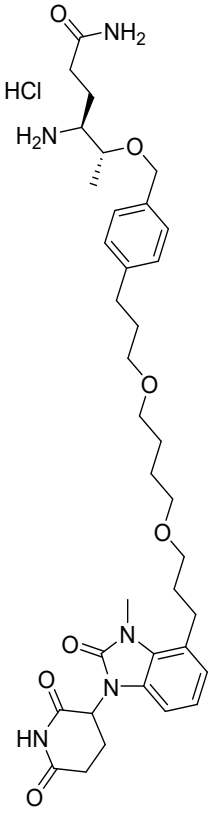
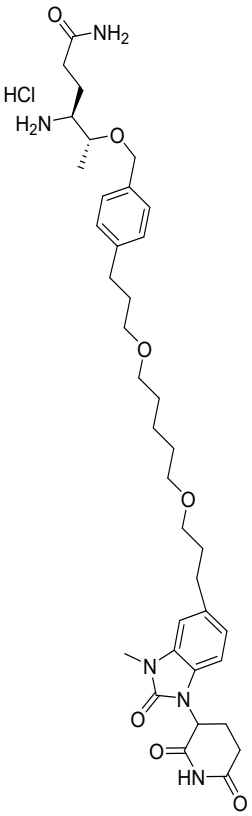
Tabla 49. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con el procedimiento anterior.

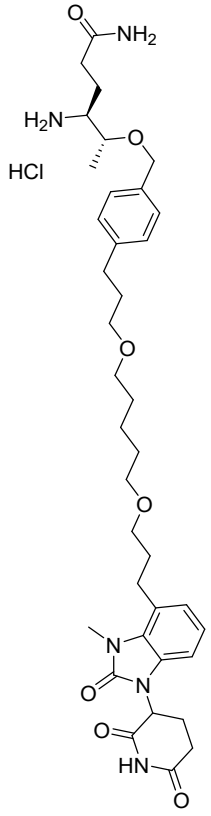
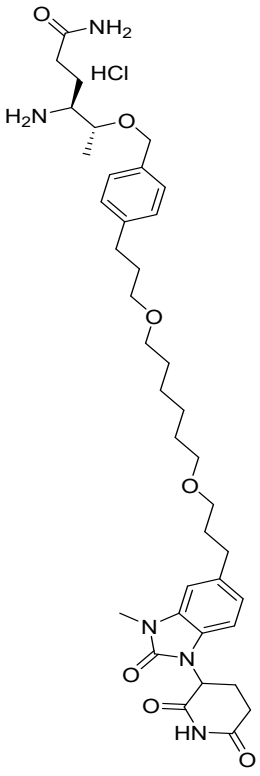
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: [(M +**	**^{1}H-RMN**

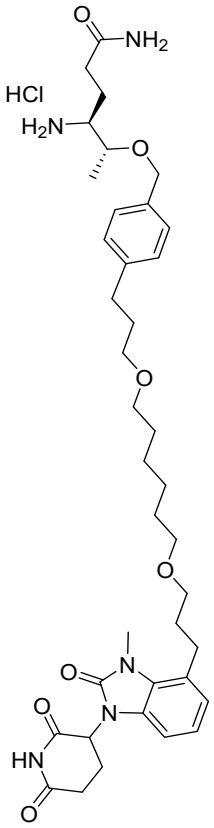
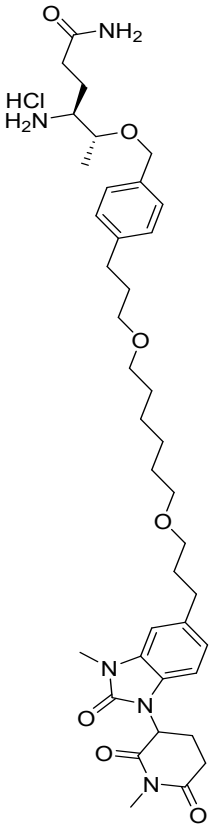
			1)]$^+$	
H1		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-[[4-(3-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]propil) fenil]metoxi]hexanamida	594,4	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,29-7,16 (m, 2H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,98 (td, *J* = 8,4, 7,5, 1,4 Hz, 2H), 5,34 (dd, *J* = 12,3, 5,4 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 11,6Hz, 1H), 4,56-4,44 (m, 1H), 3,89-3,75 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,70-3,66 (m, 8H), 3,61 (s, 1H), 3,52-3,46 (m, 4H), 3,38 (dt, *J* = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 3,13-3,04 (m, 2H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,87-2,74 (m, 2H), 2,71 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,44 (dt, *J* = 11,3, 7,2 Hz, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).
H2		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]etoxi)propil]fenil]metoxi)hexanamida	638,5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,46-7,14 (m, 4H), 7,03-6,87 (m, 3H), 5,33 (s, 1H), 4,61 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,77 (s, 4H), 3,62 (s, 9H), 3,09 (s, 2H), 2,92 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 2,80 (d, *J* = 14,8 Hz, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,16 (s, 2H), 1,60 (s, 1H), 1,42 (s, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

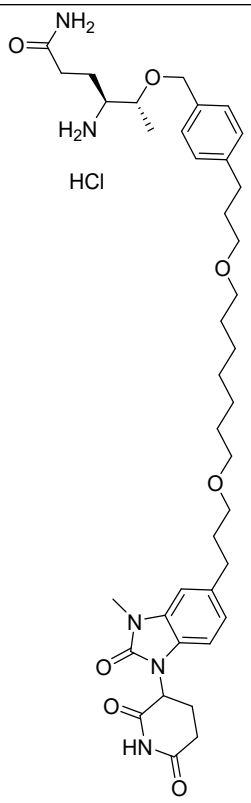
H3		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-([4-[3-(2-[3-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]etoxi)propil]fenil]metoxi)hexanamida	652,5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,09-6,92 (m, 3H), 5,35 (dd, *J* = 13,0, 5,2 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,83-3,74 (m, 2H), 3,70-3,62 (m, 4H), 3,63 (d, *J* = 14,5 Hz, 4H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,58-3,46 (m, 2H), 3,19 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,09 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,75 (dt, *J* = 32,0, 6,6 Hz, 2H), 1,97-1,84 (m, 6H), 1,41 (d, *J* = 4,8 Hz, 4H), 1,33-1,20 (m, 4H).
H4		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-([4-[3-(3-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]propoxi)propil]fenil]metoxi)hexanamida	652,4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,94-6,86 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,81-4,78 (m, 1H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,33 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H), 4,26-4,21 (m, 1H), 3,92-3,88 (m, 4H), 3,81 (s, 5H), 3,58-3,53 (m, 4H), 3,47-3,41 (m, 3H), 2,80-2,54 (m, 7H), 1,88 (s, 5H), 1,27 (s, 3H).

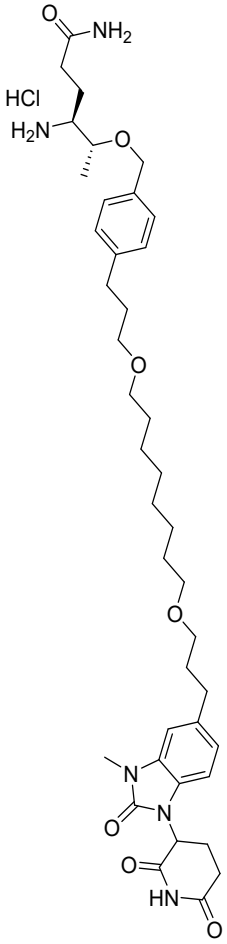
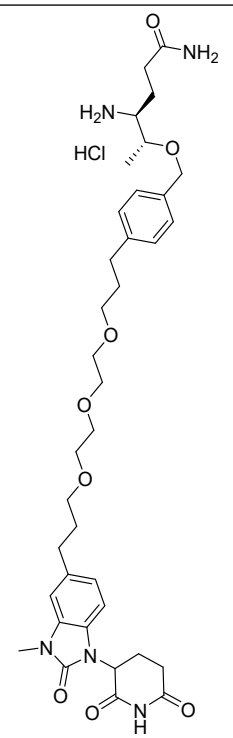
H5		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-([4-[3-(3-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]propoxi)propil]fenil]metoxi)hexanamida	652,5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,33-7,21 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,05 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,98 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,34 (dd, *J* = 12,3, 5,4 Hz, 1H), 4,70-4,54 (m, 1H), 4,53-4,44 (m, 1H), 3,89-3,75 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 3H), 3,67-3,52 (m, 4H), 3,44 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,33 (s, 4H), 3,07 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,81 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 2,70 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,43 (dt, *J* = 11,6, 7,4 Hz, 1H), 1,93-1,86 (m, 8H), 1,23-1,19 (m, 3H).
H6		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-([4-[3-(4-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]butoxi)propil]fenil]metoxi)hexanamida	666,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 45,3 Hz, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 14,9 Hz, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 4,57-4,41 (m, 2H), 4,12 (dd, *J* = 11,0, 6,0 Hz, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,40 (s, 6H), 2,70-2,55 (m, 5H), 2,27-2,17 (m, 2H), 2,08 (s, 2H), 2,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,79 (dq, *J* = 15,2, 7,7 Hz, 5H), 1,60-1,50 (m, 4H), 1,36 (s, 1H), 1,24 (s, 1H), 1,16-1,07 (m, 3H).

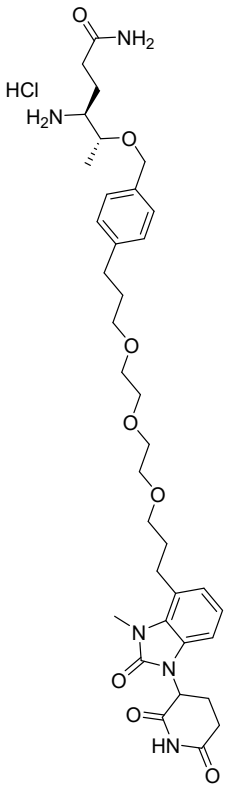
H7		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-([4-[3-(4-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]butoxi)propil]fenil]metoxi)hexanamida	666,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,26-7,09 (m, 3H), 6,97 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,96-6,83 (m, 2H), 5,38 (dd, J = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,48-4,34 (m, 1H), 4,16-4,06 (m, 1H), 3,80 -3,72 (m, 1H), 3,53-3,46 (m, 1H), 3,44 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,41 (s, 5H), 3,40 (s, 4H), 3,39-3,31 (m, 2H), 3,26 (s, 1H), 2,96 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,29-2,17 (m, 2H), 2,00 (dd, J = 11,8, 4,8 Hz, 2H), 1,78 (tt, J = 21,4, 8,1 Hz, 6H), 1,36 (s, 3H), 1,22-1,06 (m, 4H).
H8		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]hexil)oxi]propil]fenil)metoxi]hexanamida	680,4	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,32 (dd, J = 12,6, 5,5 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,84-3,73 (m, 3H), 3,68 (d, J = 1,1 Hz, 11H), 2,92 (dd, J = 18,3, 5,2 Hz, 1H), 2,79 (q, J = 9,9, 8,1 Hz, 4H), 2,68 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,51-2,35 (m, 2H), 2,17 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,89 (dp, J = 21,9, 6,9 Hz, 2H), 1,63 (q, J = 6,9 Hz, 5H), 1,52 (s, 2H), 1,31 (s, 1H), 1,24 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

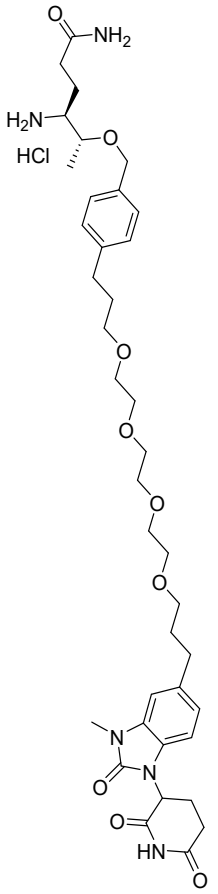
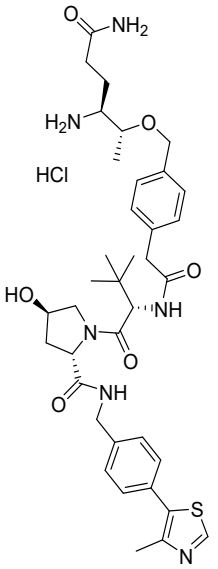
H9		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-[(4-[3-[(5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]pentil)oxi]propil]fenil)metoxi]hexanamida	680,5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,09-6,93 (m, 3H), 5,34 (dd, *J* = 12,2, 5,4 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,62 (s, 9H), 3,48-3,42 (m, 6H), 3,12-3,03 (m, 2H), 2,85-2,77 (m, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,51-2,36 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,87 (td, *J* = 15,3, 14,4, 6,5 Hz, 2H), 1,64 (t, *J* = 7,0 Hz, 5H), 1,58-1,46 (m, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).
H10		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]hexil)oxi]propil]fenil)metoxi]hexanamida	692,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,24-7,13 (m, 2H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,90-6,81 (m, 2H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,43 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* = 6,6, 3,6 Hz, 1H), 3,51 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,42-3,30 (m, 14H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,95 (s, 6H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 5H), 1,71 (dd, *J* = 10,1, 4,8 Hz, 1H), 1,64-1,50 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 4H).

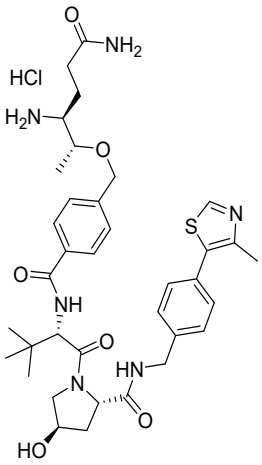
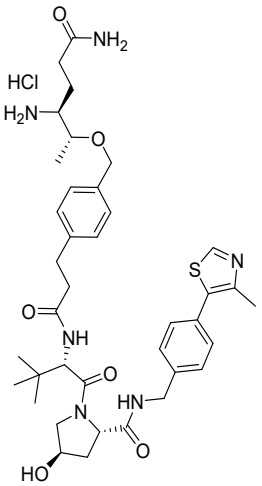
H11		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]hexil)oxi]propil]fenil)metoxi]hexanamida	694,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,00-6,83 (m, 4H), 5,38 (dd, *J* = 12,5, 5,3 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,43 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,42-3,30 (m, 9H), 3,26 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,77-2,56 (m, 4H), 2,29-2,17 (m, 3H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,82 (s, 2H), 1,83-1,69 (m, 4H), 1,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 5H), 1,36 (s, 4H), 1,15 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).
H12		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-[(4-[3-[(6-[3-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]hexil)oxi]propil]fenil)metoxi]hexanamida	708,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,06-6,98 (m, 2H), 6,94-6,82 (m, 2H), 5,41 (dd, *J* = 12,9, 5,3 Hz, 1H), 4,78 (s, 3H), 4,57-4,42 (m, 2H), 3,82-3,73 (m, 1H), 3,42-3,31 (m, 4H), 3,27 (s, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,78-2,67 (m, 1H), 2,63 (dt, *J* = 20,4, 7,8 Hz, 4H), 2,29-2,17 (m, 2H), 2,01 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,82-1,76 (m, *J* = 16,3, 8,0, 7,3 Hz, 6H), 1,51 (s, 5H), 1,37 (s, 4H), 1,33 (s, 4H), 1,22-1,12 (m, 3H).

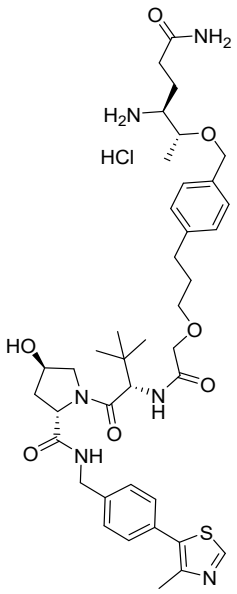
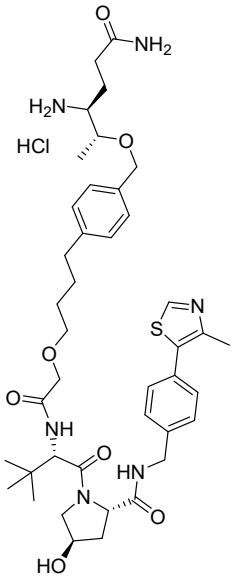
H13		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-[(4-[3-[(7-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]heptil)oxi]propil]fenil)metoxi]hexanamida	708,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,42-3,30 (m, 8H), 3,34 (s, 8H), 2,91 (s, 1H), 2,73-2,56 (m, 6H), 2,28-2,17 (m, 2H), 2,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 1,81-1,74 (m, 4H), 1,50 (s, 5H), 1,36-1,31 (m, 5H), 1,15 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

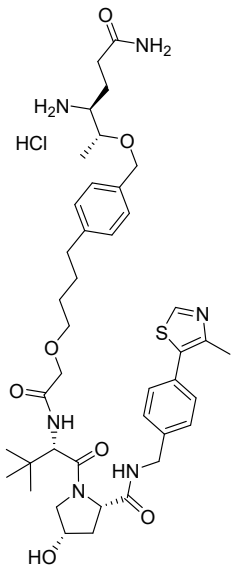
H14		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-[(4-[3-[(8-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]octil)oxi]propil]fenil)metoxi]hexanamida	722,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (s, 1H), 7,76-7,61 (m, 5H), 7,26 (q, J = 9,7, 8,8 Hz, 1H), 7,23-7,10 (m, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 6,86 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,5 Hz, 5H), 3,93 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,19 (s, 1H), 1,79 (dd, J = 17,1, 9,3 Hz, 2H), 1,71-1,59 (m, 3H), 1,45-1,31 (m, 5H), 1,36 (s, 6H), 1,34-1,24 (m, 1H), 1,29 (s, 4H), 1,25 (s, 2H), 1,21-1,06 (m, 2H), 0,96-0,81 (m, 9H).
H15		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)etoxi]propil]fenil)metoxi]hexanamida	682,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,68-7,53 (m, 4H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,07-6,98 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,38-5,29 (m, 1H), 4,65 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,57-4,42 (m, 4H), 4,21 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,14-4,07 (m, 3H), 3,94-3,82 (m, 3H), 3,82-3,72 (m, 3H), 3,14-3,04 (m, 2H), 2,63 (dt, J = 21,6, 7,8 Hz, 6H), 2,24 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,00 (d, J = 15,7 Hz, 2H), 1,91 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 1,86-1,64 (m, 7H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 1H).

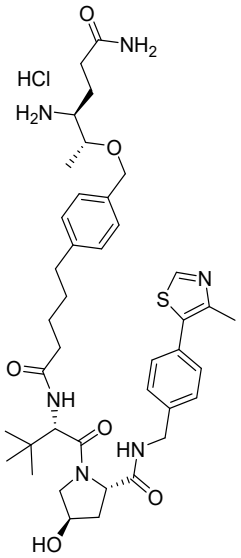
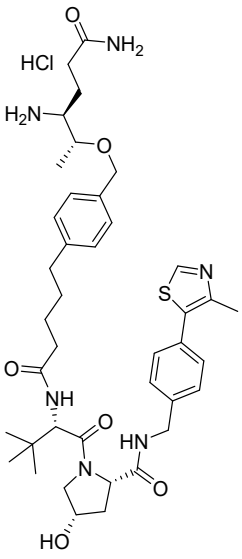
H16		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]etoxi)etoxi]propil]fenil)metoxi]hexanamida	682,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,67-7,53 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,99-6,91 (m, 3H), 6,91-6,84 (m, 1H), 5,37 (dd, *J* = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,40 (s, 8H), 3,27 (s, 1H), 3,00-2,83 (m, 3H), 2,67-2,56 (m, 3H), 2,24 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,78 (ddd, *J* = 22,8, 15,2, 8,0 Hz, 4H), 1,77 (s, 2H), 1,19 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 1,12 (dd, *J* = 18,1, 6,6 Hz, 3H).

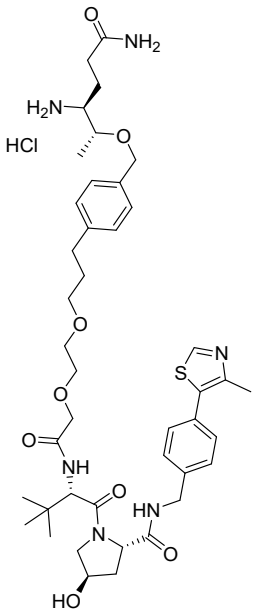
H17		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-[(4-[16-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]-4,7,10,13-tetraoxahexadecan-1-il]fenil)metoxi]hexanamida	726,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,64 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,63-7,52 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32-7,21 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,07-6,98 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,91-6,84 (m, 1H), 5,35 (dd, J = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,09-3,98 (m, 1H), 3,76 (dt, J = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,56-3,45 (m, 3H), 3,40 (s, 5H), 3,44-3,34 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,27 (s, 1H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,66 (tt, J = 22,6, 8,3 Hz, 6H), 2,25 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,01 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 1,80 (dd, J = 18,8, 7,8 Hz, 5H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,27-1,04 (m, 4H).
H18		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirr	707,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,47-7,37 (m, 4H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,58-4,39 (m, 4H), 4,35 (s, 1H), 4,23 (dd, J = 15,9, 5,3 Hz, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,66 (dt, J = 14,6, 5,8 Hz, 3H), 3,49-3,37 (m, 1H), 3,26 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,75 (s, 2H), 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,92 (s, 9H).

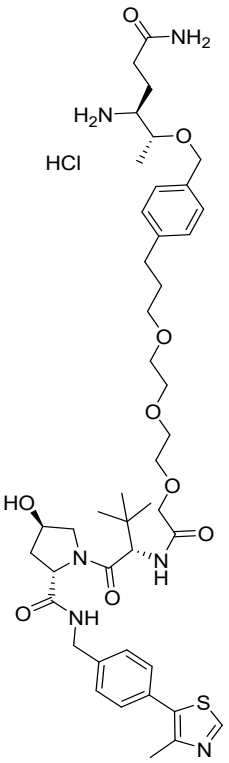
		olidina-2-carboxamida		
H19		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	693,5	(400 MHz, CD_3OD) δ 9,86 (s, 1H), 7,85 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,56 (dt, *J* = 14,6, 8,0 Hz, 6H), 4,76 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,68-4,53 (m, 5H), 4,44 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,51-2,38 (m, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,12 (s, 1H), 1,99-1,83 (m, 1H), 1,31-1,28 (m, 2H), 1,12 (d, *J* = 11,3 Hz, 9H).
H20		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-	721,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,58 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,07-7,98 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,49-7,35 (m, 4H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,58-4,49 (m, 3H), 4,48-1,43 (m, 5H), 3,76 (dd, *J* = 6,5, 3,5 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 6,8, 3,0 Hz, 1H), 3,26 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,88-2,72 (m, 2H), 2,48-2,41 (m, 4H), 2,24 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,92 (td, *J* = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 1,74 (p, *J* = 7,5, 7,0 Hz, 2H), 1,14 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,91 (s, 9H).

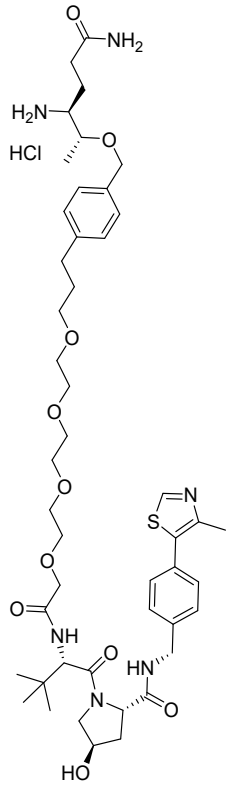
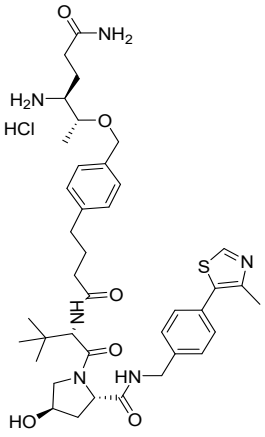
		il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida		
H21		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propoxi]acetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	765,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,64 (d, J = 23,9 Hz, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,43-7,38 (m, 6H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 4,54 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,93 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,39 (s, 1H), 3,16 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,62 (d, J = 9,4 Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,24 (s, 2H), 2,06 (s, 1H), 1,82-1,76 (m, 5H), 1,12 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).
H22		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[4-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]butoxi]acetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-	779,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (d, J = 24,2 Hz, 1H), 8,61 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 45,4 Hz, 3H), 7,45-7,36 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,91 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 3,75 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,39 (d, J = 2,7 Hz, 6H), 3,17 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 2,60 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,24 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,07 (t, J =

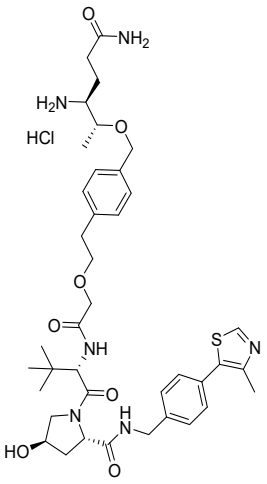
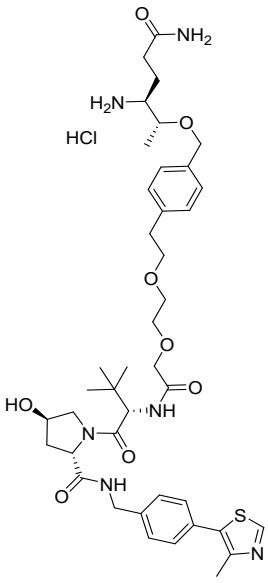
		4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida		10,4 Hz, 1H), 1,91 (td, *J* = 8,8, 8,3, 4,4 Hz, 1H), 1,75 (q, *J* = 7,9 Hz, 2H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,57 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,14 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 2,9 Hz, 9H).
H23		Clorhidrato de (2*S*,4*S*)-1-[(2*S*)-2-(2-[4-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]butoxi]acetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	779,5	(400 MHz, CD_3OD) δ 9,67 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,63 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,58-4,39 (m, 3H), 3,96 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,88-3,84 (m, 9H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,37 (s, 4H), 2,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,44 (dd, *J* = 12,7, 6,6 Hz, 1H), 1,72 (d, *J* = 28,6 Hz, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H).

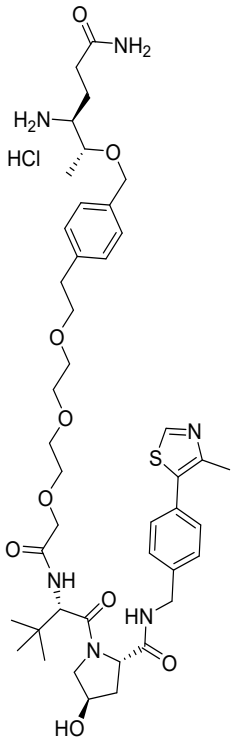
H24		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(5-(4-((((2*R*,3*S*)-3,6-diamino-6-oxohexan-2-il)oxi)metil)fenil) pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-*N*-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida	749,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,57 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 4H), 7,85 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 5H), 7,29 (d, *J* = 7,7 Hz, 3H), 7,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 4H), 6,90 (s, 1H), 4,58-4,49 (m, 2H), 4,46 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,31-4,12 (m, 1H), 3,77 (td, *J* = 6,6, 3,8 Hz, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,46 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H), 2,25 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 1,93 (dd, *J* = 12,8, 8,4 Hz, 1H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,56-1,50 (m, 4H), 1,18-1,12 (m, 4H), 1,09 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 0,93 (s, 2H).
H25		Clorhidrato de (2*S*,4*S*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil] pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-	749,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13-9,02 (m, 2H), 8,64 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,51-7,31 (m, 7H), 7,28 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H), 7,23-7,12 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 4,56-4,45 (m, 3H), 4,44 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,45-4,32 (m, 2H), 4,31-4,12 (m, 2H), 3,93 (dd, *J* = 10,0, 5,7 Hz, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,47-3,36 (m, 1H), 3,40 (s, 5H), 3,26 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,56 (d, *J* = 7,3 Hz, 4H), 2,33-2,21 (m, 3H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,09 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 0,94 (s, 9H).

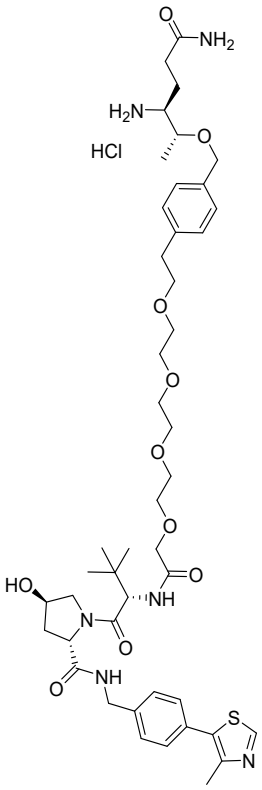
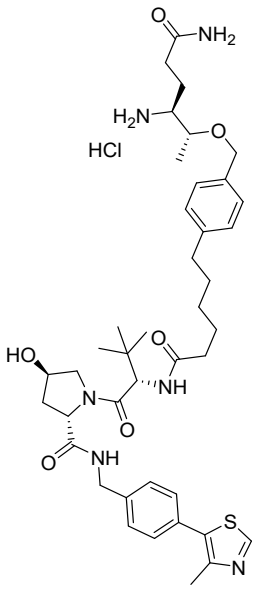
		il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida		
H26		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propoxi]etoxi)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	809,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,62 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 7,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,60-4,32 (m, 6H), 4,31-4,20 (m, 1H), 3,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,54 (s, 8H), 3,43 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,25 (s, 1H), 2,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,07 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 1,76 (tq, *J* = 14,9, 6,9 Hz, 4H), 1,14 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).

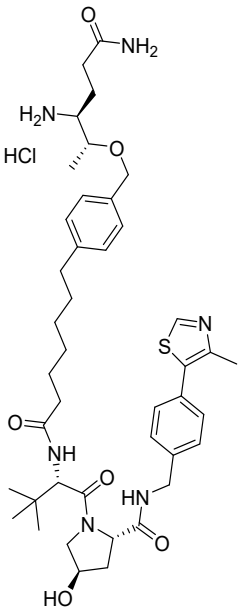
H27		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-[2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propoxi]etoxi)etoxi]acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	853,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,63 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 3H), 7,41 (s, 5H), 7,28 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,17 (t, *J* = 9,3 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,60-4,50 (m, 2H), 4,48-4,41 (m, 2H), 4,41-4,33 (m, 2H), 4,25 (dd, *J* = 15,9, 5,7 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,65 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,52-3,47 (m, 5H), 3,39-3,24 (m, 4H), 3,25 (s, 1H), 2,64-2,54 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,80-1,72 (m, 5H), 1,15 (dd, *J* = 6,3, 2,0 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).

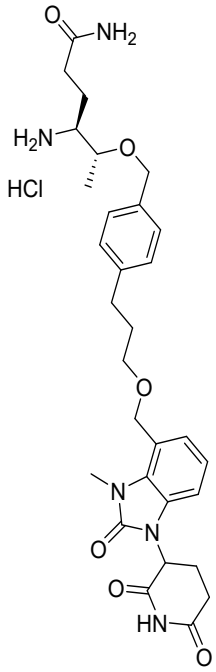
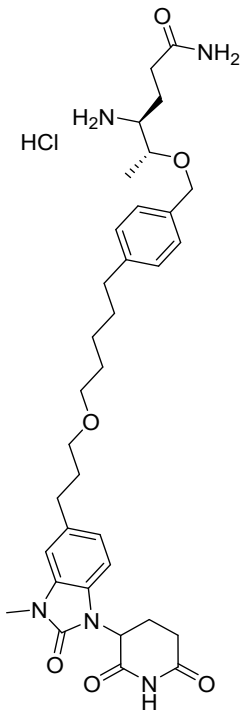
H28		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[15-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]-3,6,9,12-tetraoxapentadecanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	897,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,61 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 3H), 7,42 (d, *J* = 12,3 Hz, 6H), 7,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,61-4,49 (m, 2H), 4,49-4,34 (m, 4H), 4,25 (dd, *J* = 15,8, 5,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,57-3,43 (m, 4H), 3,40-3,35 (m, 4H), 3,27 (s, 1H), 2,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,24 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,75 (h, *J* = 7,8, 7,3 Hz, 4H), 1,18-1,10 (m, 4H), 0,95 (s, 9H).
H29		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[4-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]butanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-	735,4	Se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional

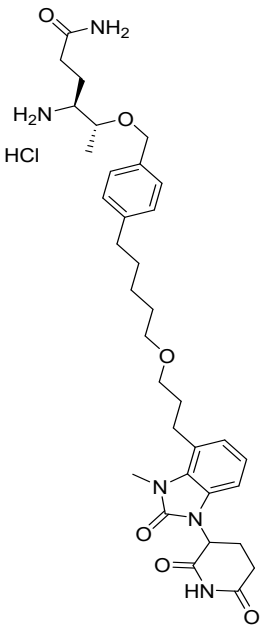
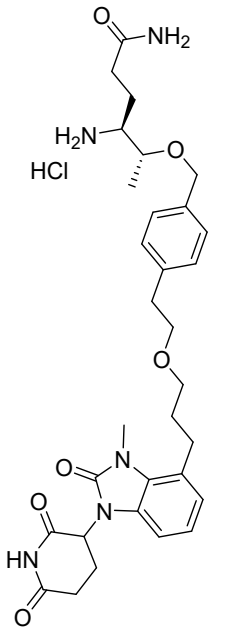
		il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida		
H30		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[2-[4-([[(2R,3S)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]etoxi]acetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	751,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,63 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,99 (s, 3H), 7,46-7,36 (m, 4H), 7,33-7,19 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 4,59-4,51 (m, 1H), 4,51-4,35 (m, 3H), 4,36 (s, 1H), 4,27 (dd, J = 15,8, 5,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,78-3,67 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,26 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,87 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,79 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,24 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,07 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,15-1,12 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).
H31		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-(2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]etoxi]etoxi)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-	795,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,61 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,01 (s, 3H), 7,30-7,17 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 4,62-4,41 (m, 5H), 4,40 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,26 (dd, J = 15,9, 5,7 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,76 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,40 (s, 6H), 3,27 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,85-2,82 (m, 3H), 2,43 (s, 2H), 2,25 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,12-1,99 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,74 (dd, J = 14,8,

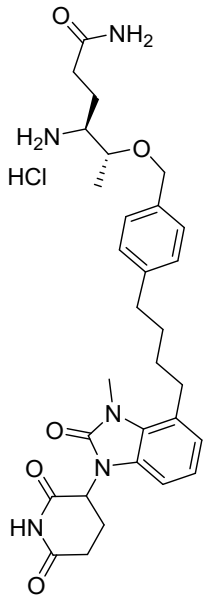
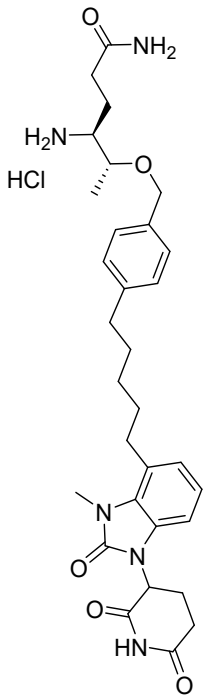
		4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida		7,4 Hz, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H).
H32		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-[2-[2-(2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]etoxi]etoxi)etoxi]acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	839,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,61 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 3H), 7,43 (d, *J* = 9,1 Hz, 3H), 7,40 (s, 3H), 7,28 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,61-4,49 (m, 2H), 4,48-4,35 (m, 4H), 3,97 (s, 2H), 3,57 (t, *J* = 10,4 Hz, 10H), 3,39 (s, 2H), 3,27 (s, 1H), 2,77 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,26-2,21 (m, 5H), 1,74 (p, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,18-1,12 (m, 3H), 0,95 (s, 9H).

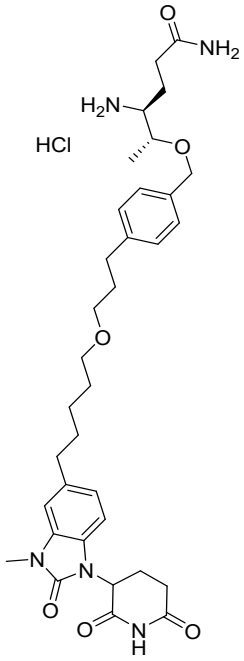
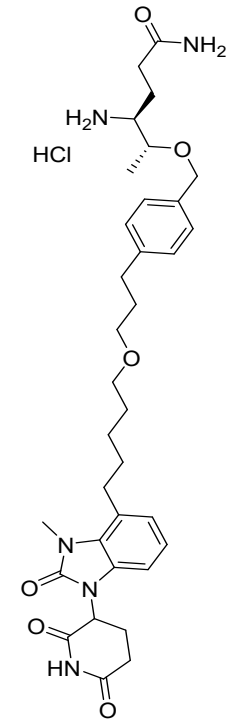
H33		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[14-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	883,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,65-8,48 (m, 1H), 8,11 (s, 3H), 7,41 (s, 5H), 7,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,60-4,49 (m, 2H), 4,49-4,40 (m, 2H), 4,40-4,34 (m, 2H), 4,25 (dd, *J* = 15,8, 5,7 Hz, 1H), 3,81-3,73 (m, 2H), 3,66 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 3,64-3,59 (m, 3H), 3,56-3,53 (m, 3H), 3,53-3,50 (m, 3H), 3,48 (s, 4H), 3,40 (s, 2H), 3,25 (s, 1H), 2,78 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,25 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,07 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,91 (ddd, *J* = 13,0, 8,7, 4,6 Hz, 1H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,17-1,12 (m, 3H), 0,95 (s, 9H).
H34		Clorhidrato de (2*S*,4R)-1-((S)-2-(6-(4-((((2R,3S)-3,6-diamino-6-oxohexan-2-il)oxi)metil)fenil)hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida	763,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,58 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,10 (s, 3H), 7,84 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,51-7,37 (m, 5H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,58-4,49 (m, 2H), 4,45-4,40 (m, 3H), 4,35 (s, 1H), 4,22 (dd, *J* = 15,9, 5,4 Hz, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,46 (d, *J* = 4,2 Hz, 3H), 2,30-2,21 (m, 3H), 2,17-2,00 (m, 2H), 1,90 (ddd, *J* = 12,9, 8,6, 4,6 Hz, 1H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,59-

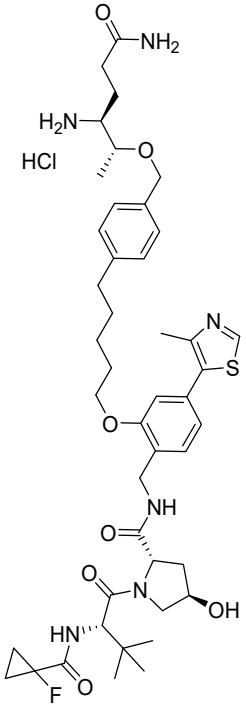
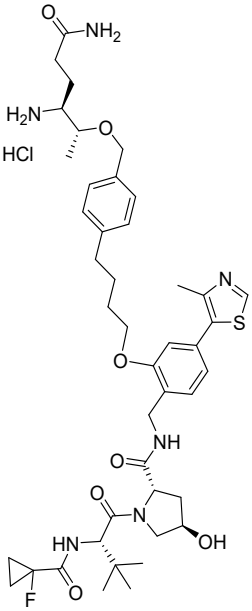
				1,46 (m, 4H), 1,27 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 3,6 Hz, 9H).
H35		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[7-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]heptanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	777,7	(400 MHz, CD_3OD) δ 9,90 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 7,65-7,48 (m, 4H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,64-4,46 (m, 10H), 2,62 (s, 4H), 2,48-2,41 (m, 4H), 2,33-2,26 (m, 3H), 2,10 (s, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,63 (s, 4H), 1,38 (s, 4H), 1,26 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,06 (s, 9H).

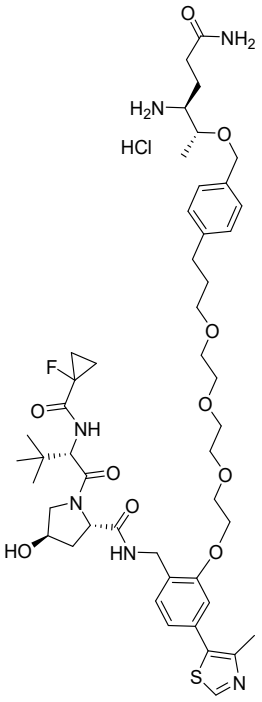
H36		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-[[4-(3-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]metoxi]propil)fenil]metoxi]hexanamida	566,4	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,18-7,08 (m, 3H), 7,08 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H), 5,38 (dd, *J* = 12,3, 5,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,62 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,80 (qd, *J* = 6,4, 3,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,53 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,02-2,85 (m, 1H), 2,88-2,76 (m, 2H), 2,67 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,52-2,33 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 1H), 2,01-1,78 (m, 2H), 1,59 (s, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).
H37		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-[[4-(5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]pentil)fenil]metoxi]hexanamida	622,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,92 (s, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,2 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,14-4,10 (m, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,75 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,61 (dd, *J* = 7,4, 3,4 Hz, 1H), 3,52-3,50 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 4H), 2,68-2,62 (m, 3H), 2,58 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,24 (s, 1H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 1,75 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 1,54 (dt, *J* = 13,6, 7,7 Hz, 4H), 1,35-1,31 (m, 3H), 1,14 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

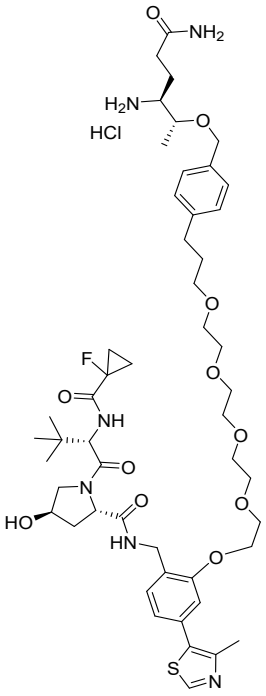
H38		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-[[4-(5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]pentil)fenil]metoxi]hexanamida	622,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 6,5, 2,4 Hz, 1H), 5,38 (dd, *J* = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J* = 6,5, 3,5 Hz, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,61 (dd, *J* = 7,7, 4,0 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,51 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,42 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,36 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,26 (s, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,74-2,62 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 3H), 2,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,80-1,72 (m, 4H), 1,60-1,52 (m, 4H), 1,38-1,31 (m, 2H), 1,14 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).
H39		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-[[4-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]etil)fenil]metoxi]hexanamida	580,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,99-6,90 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,37 (dd, *J* = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 4,63 (s, 3H), 4,54 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 6,5, 3,4 Hz, 1H), 3,68-3,56 (m, 2H), 3,55-3,37 (m, 5H), 3,27 (s, 1H), 2,95-2,89 (m, 3H), 2,83 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,74-2,63 (m, 1H), 2,24 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,99 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,83-1,74 (m, 3H), 1,73 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,14 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

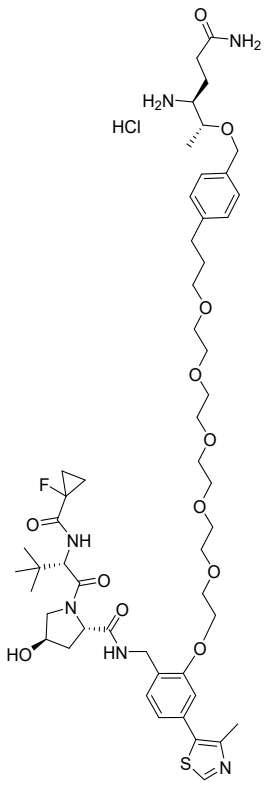
H40		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-[(4-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]butil]fenil)metoxi]hexanamida	550,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,26-8,04 (m, 3H), 7,29 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,95 (h, *J* = 7,8, 5,8 Hz, 3H), 6,85 (dd, *J* = 6,9, 1,9 Hz, 1H), 5,38 (dd, *J* = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,57-4,42 (m, 2H), 3,78 (qd, *J* = 6,3, 3,1 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,25 (s, 1H), 2,98-2,86 (m, 3H), 2,71 (dd, *J* = 15,0, 10,6 Hz, 1H), 2,63 (q, *J* = 7,8, 7,2 Hz, 3H), 2,26 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,99 (dd, *J* = 11,4, 5,6 Hz, 1H), 1,84-1,57 (m, 6H), 1,15 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).
H41		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-[(4-[5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]pentil]fenil)metoxi]hexanamida	564,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,85 (dd, *J* = 6,6, 2,4 Hz, 1H), 5,37 (dd, *J* = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 6,5, 3,5 Hz, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,92-2,86 (m, 3H), 2,72 (dd, *J* = 15,2, 10,8 Hz, 1H), 2,66-2,55 (m, 3H), 2,24 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,74 (dq, *J* = 14,7, 7,1 Hz, 2H), 1,63 (s, 5H), 1,41 (s, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

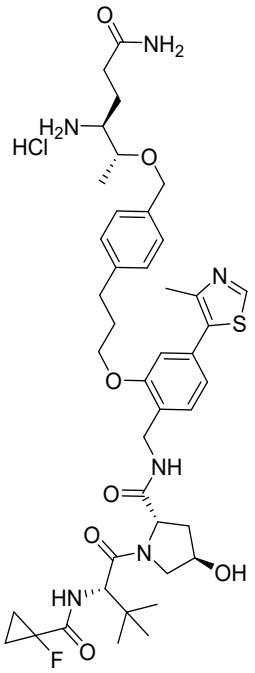
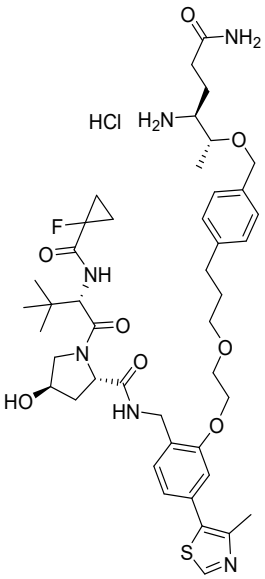
H42		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-([4-[3-([5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]pentil]oxi)propil]fenil]metoxi)hexanamida	622,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,86 (s, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,32-7,21 (m, 3H), 7,17 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,51 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,36-3,31 (m, 4H), 2,63-2,58 (m, 7H), 2,27-2,19 (m, 2H), 1,76 (s, 6H), 1,61 (s, 3H), 1,58-1,50 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,24 (s, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).
H43		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-([4-[3-([5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]pentil]oxi)propil]fenil]metoxi)hexanamida	622,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,99-6,91 (m, 3H), 6,91-6,84 (m, 1H), 5,37 (dd, *J* = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,58 (s, 5H), 3,42-3,31 (m, 5H), 3,27 (s, 1H), 2,93-2,87 (m, 3H), 2,67-2,56 (m, 3H), 2,24 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,99 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,45 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,24-1,11 (m, 3H), 0,11 (s, 1H).

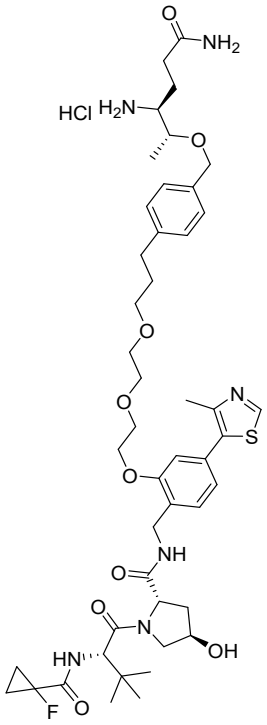
H44		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-[[2-([5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentil]oxi)-4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida	837,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,52 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,01 (s, 3H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 3H), 7,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,98-6,87 (m, 2H), 4,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,57-4,50 (m, 2H), 4,45 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 4,05 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,77 (dd, *J* = 6,8, 3,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,26 (s, 1H), 2,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,24 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,11 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 1,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,81-1,78 (m, 3H), 1,64 (q, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,49 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,37 (dd, *J* = 18,4, 9,6 Hz, 2H), 1,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H).
H45		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-[(2-[4-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]butoxi]-4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil)metil]-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-	823,6	(400 MHz, CD_3OD) δ 10,06-9,88 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 4,69-4,61 (m, 2H), 4,56-4,48 (m, 3H), 4,14 (s, 2H), 3,92-3,75 (m, 3H), 3,68-3,66 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,38 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,74 (s, 2H), 2,62 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,44 (h, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,25 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,89 (s, 6H), 1,42-1,29 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,06 (s, 9 H).

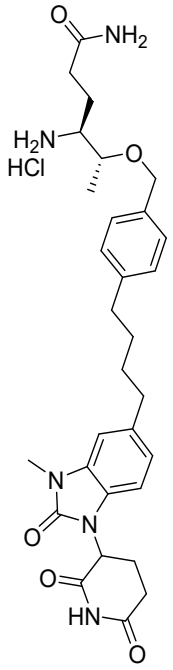
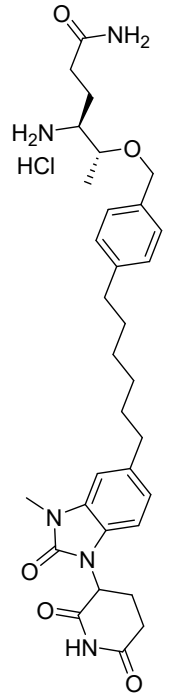
		dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida		
H46		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-[(2-[2-[2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propoxi]etoxi)etoxi]etoxi]-4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil)metil]-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida	[(M/2+1)]$^+$ = 471,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,50 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,01 (s, 3H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25-7,12 (m, 6H), 7,04 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,60 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,57-4,48 (m, 2H), 4,45 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,38-4,26 (m, 3H), 4,23 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,80-2,77 (m, 4H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,54-3,51 (m, 2H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,37 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 1H), 2,59 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,24 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,10 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,76-1,70 (m, 5H), 1,43-1,31 (m, 2H), 1,26-1,19 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,96 (s, 10H).

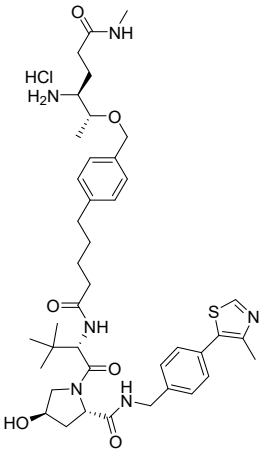
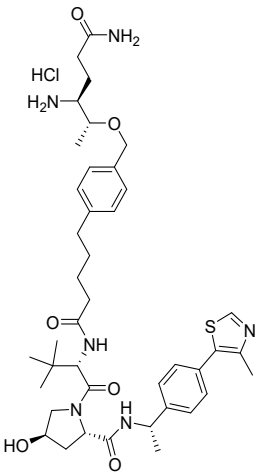
H47		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-[[2-([15-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-1-il]oxi)-4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida	[(M/2+1)]$^+$ = 493,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 3H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 3H), 7,17 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,60 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,56-4,49 (m, 2H), 4,45 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,31 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,31-4,21 (m, 1H), 4,19 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,80-3,74 (m, 3H), 3,68-3,60 (m, 3H), 3,58-3,49 (m, 7H), 3,49-3,44 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 4H), 3,27 (s, 1H), 2,59 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,24 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,10 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,77-1,72 (m, 4H), 1,37 (dd, J = 18,5, 9,2 Hz, 2H), 1,23 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).

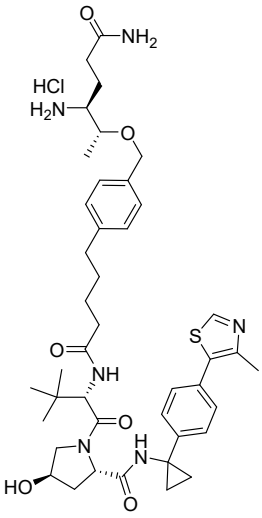
H48		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-[[2-([18-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-1-il]oxi)-4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida	[(M/2 + 1)]$^+$ = 515,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,50 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 3H), 7,63 (dd, *J* = 11,9, 7,1 Hz, 1H), 7,45-7,34 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 3H), 7,17 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,56-4,49 (m, 2H), 4,45 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,38-4,26 (m, 2H), 4,26-4,08 (m, 3H), 3,83-3,73 (m, 3H), 3,70-3,59 (m, 3H), 3,56-3,44 (m, 14H), 3,40-3,36 (m, 5H), 3,26 (s, 1H), 2,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,10 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 4H), 1,43-1,30 (m, 2H), 1,26-1,19 (m, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).

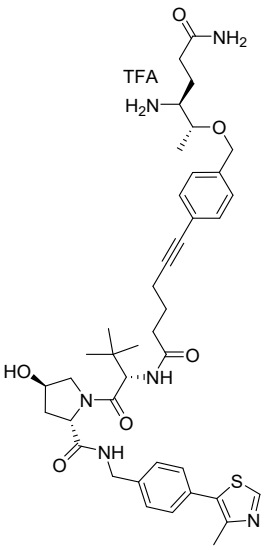
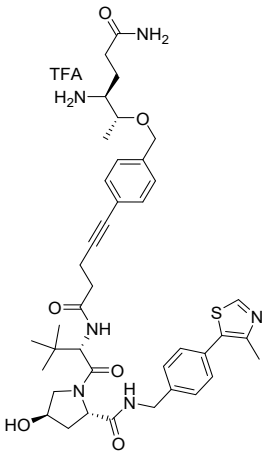
H49		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-[(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propoxi]-4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil)metil]-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida	809,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 7,97 (s, 3H), 7,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,33-7,30 (m, 3H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,61 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,57-4,50 (m, 2H), 4,46 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,38-4,21 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,75 (s, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,27 (s, 1H), 2,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,24 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,12-2,03 (m, 3H), 1,74 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 1,74 (s, 1H), 1,38 (dd, *J* = 18,5, 9,7 Hz, 1H), 1,25-1,21 (m, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H).
H50		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-[[2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propoxi]etoxi)-4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-	853,5	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,07 (dd, *J* = 9,0, 3,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,95 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,67 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,61-4,54 (m, 2H), 4,51 (q, *J* = 6,2, 5,6 Hz, 2H), 4,47-4,35 (m, 3H), 4,22 (q, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,95 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,90-3,82 (m, 3H), 3,66 (dd, *J* = 11,1, 3,9 Hz, 2H), 3,60-3,56 (m, 3H), 2,71 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H),

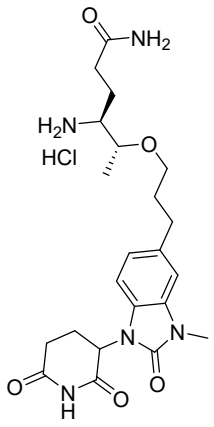
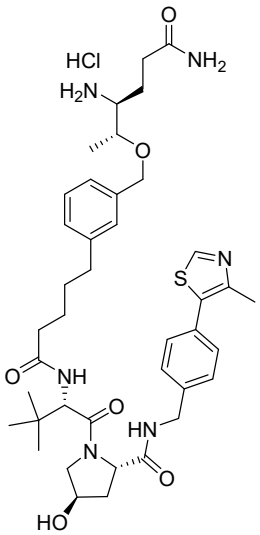
		dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida		2,42 (dt, *J* = 13,0, 6,9 Hz, 1H), 2,27 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 1,99-1,91 (m, 4H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,35-1,26 (m, 4H), 1,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).
H51		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-([2-[2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propoxi]etoxi)etoxi]-4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida	897,7	(400 MHz, CD_3OD) δ 9,39 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 3H), 7,23-7,19 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,62 (s, 5H), 4,53-4,48 (m, 5H), 4,44 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,96 (d, *J* = 4,7 Hz, 4H), 2,71-2,68 (m, 4H), 2,56 (s, 5H), 2,48-2,43 (m, 4H), 2,22 (s, 2H), 2,08 (s, 2H), 1,93 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 1,89-1,84 (m, 5H), 1,39-1,30 (m, 8H), 1,30-1,22 (m, 4H).

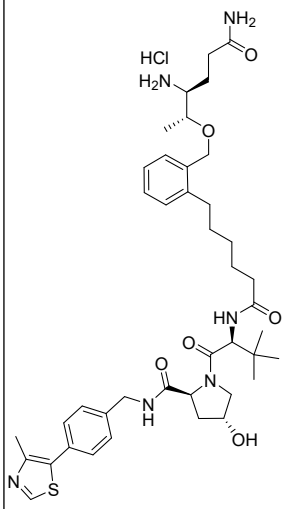
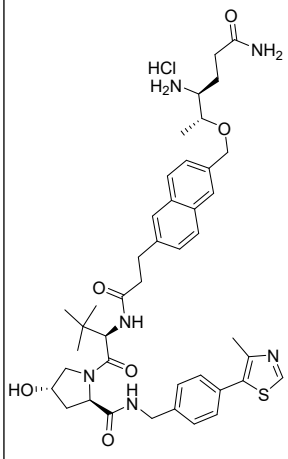
H52		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-[(4-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]butil]fenil)metoxi]hexanamida	550,2	crudo para la siguiente etapa sin purificación adicional
H53		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-[(4-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexil]fenil)metoxi]hexanamida	578,5	crudo para la siguiente etapa sin purificación adicional

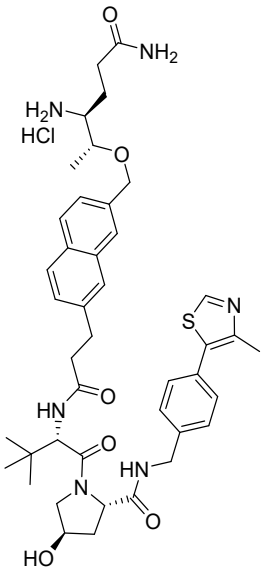
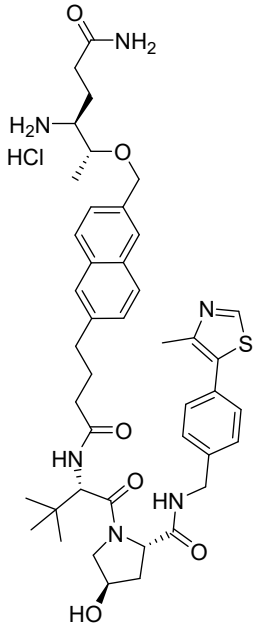
H54		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-(metilcarbamoil)pentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	763,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,60 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,12 (s, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 4H), 7,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,51-4,38 (m, 3H), 4,35 (s, 1H), 4,22 (dd, *J* = 15,7, 5,2 Hz, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,71-3,59 (m, 2H), 3,23 (s, 1H), 2,60-2,52 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,26 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,20-2,11 (m, 1H), 2,04 (t, *J* = 10,1 Hz, 1H), 1,90 (ddd, *J* = 12,9, 8,3, 4,6 Hz, 1H), 1,75 (h, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,55-1,40 (m, 5H), 1,14 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H).
H55		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-	763,3	(400 MHz, CD_3OD) δ 10,10-9,93 (m, 1H), 7,62-7,51 (m, 4H), 7,31 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,04 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,68-4,49 (m, 4H), 4,45 (s, 1H), 3,90 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,76 (dd, *J* = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,37 (q, *J* = 6,1, 5,2 Hz, 1H), 2,67 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,53-2,17 (m, 3H), 2,01-1,79 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 5H), 1,53 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,28-1,23 (m, 3H), 1,22-1,17 (m, 1H), 1,06 (s, 8H), 1,03 (s, 1H).

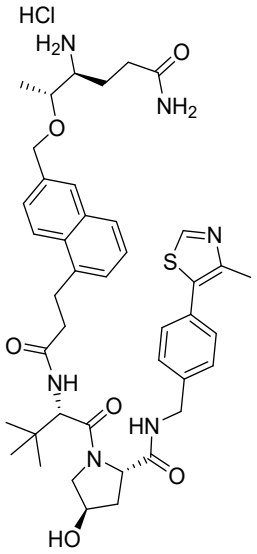
		5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida		
H56		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]pirrolidina-2-carboxamida	775,4	Se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional

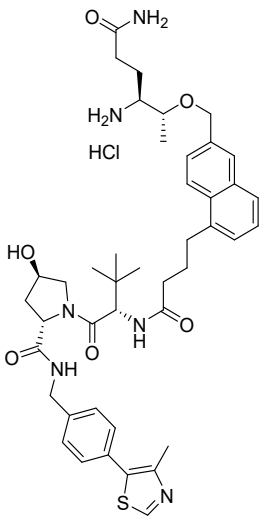
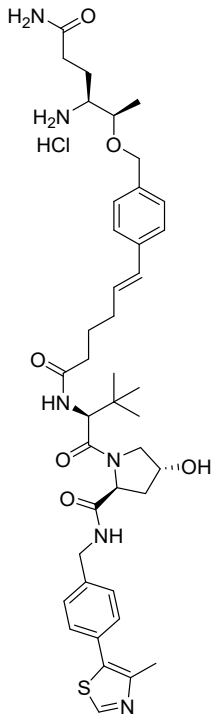
H57		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[6-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]hex-5-inamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida; trifluoroacetaldehído	759,3	Se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional
H58		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pent-4-inamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-	745,3	Se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional

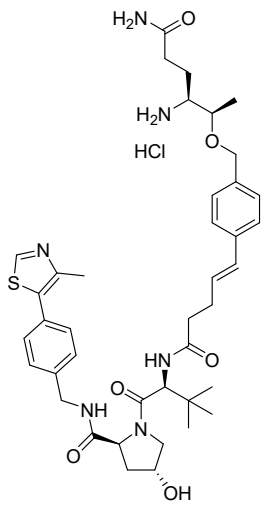
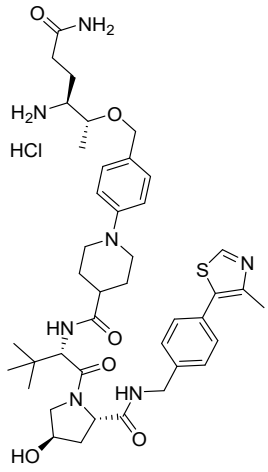
		il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida; trifluoroacetaldehído		
H59		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-amino-5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]hexanamida	446,2	Se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional
H60		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[3-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	749,3	(400 MHz, CD_3OD) δ 9,96 (s, 1H), 7,57 (m, 4H), 7,32-7,18 (m, 3H), 7,15 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,70-4,47 (m, 6H), 4,43 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,83 (ddd, *J* = 10,5, 7,3, 4,2 Hz, 2H), 3,39 (dd, *J* = 8,3, 4,0 Hz, 1H), 2,66 (dd, *J* = 14,7, 7,6 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,53-2,36 (m, 2H), 2,35-2,16 (m, 2H), 2,15-2,02 (m, 1H), 2,02-1,80 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 5H), 1,33-1,16 (m, 3H), 1,05 (s, 9H).

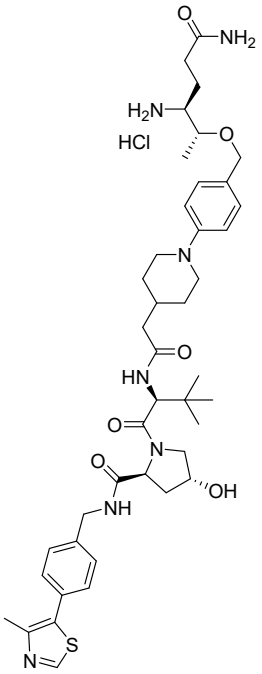
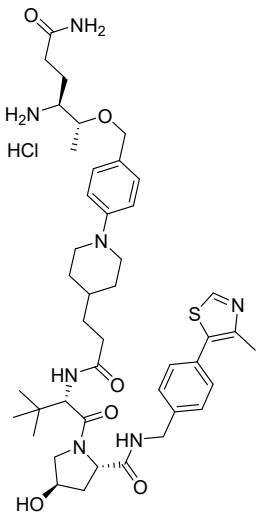
H61		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[6-[2-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]hexanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	763,6	Se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional
H62		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[3-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)naftalen-2-il]propanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-	771,3	Se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional

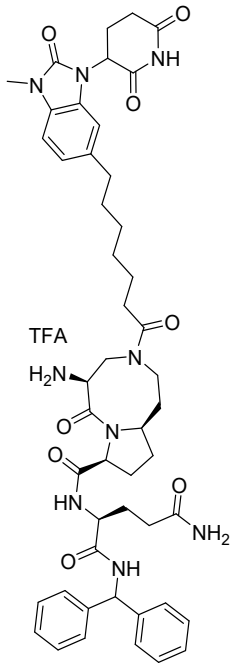
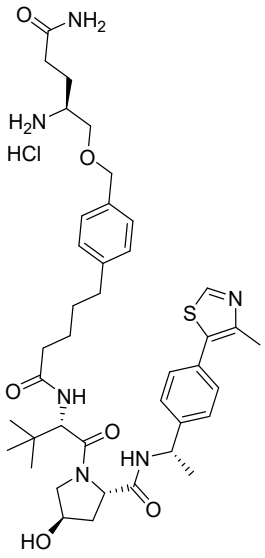
		il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida		
H63		N-[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[7-(2-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]etil)naftalen-2-il]metoxi]pentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo.	771,40	Utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional
H64		(2*S*, 4*R*)-1-[(2*S*)-2-[4-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)naftalen-2-il]butanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-	785,40	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,85-7,75 (m, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,58-7,47 (m, 5H), 7,40 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,75-4,65 (m, 2H), 4,65-4,52 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,41 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,92-3,79 (m, 2H), 3,45-3,39 (m, 1H), 2,83 (q, *J* = 8,7, 7,8 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,53- 2,30 (m, 3H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 2H), 2,01 (s, 2H), 2,00-1,81 (m, 2H), 1,29 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,07 (s, 9H)

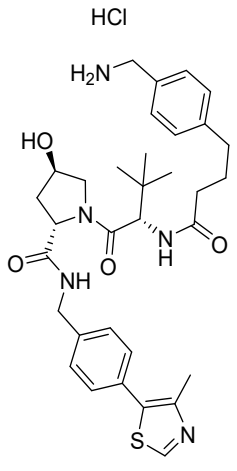
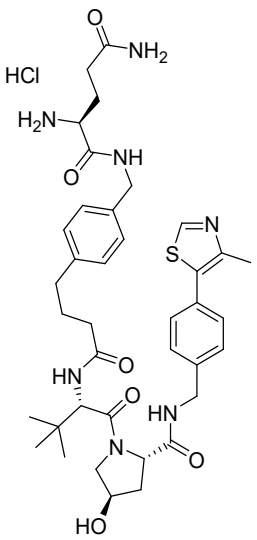
		(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida		
H65		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(3-(6-((((2*R*,3*S*)-3,6-diamino-6-oxohexan-2-il)oxi)metil)naftalen-1-il)propanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-*N*-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida	771,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 3H), 8,08-8,06 (m, 2H), 7,92 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,52-7,34 (m, 6H), 6,93 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,75 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,49-4,35 (m, 2H), 4,25-4,18 (m, 1H), 4,07-4,05 (m, 1H), 3,86 (dd, J = 6,5, 3,4 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,33-3,20 (m, 3H), 2,77-2,65 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,01-1,87 (m, 1H), 1,79-1,77 (m, 2H), 1,26-1,23 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).

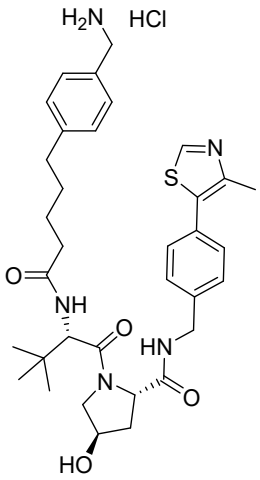
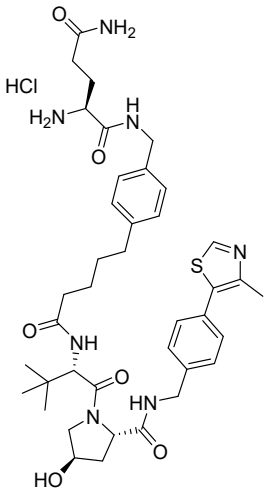
H66		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(4-(6-((((2*R*,3*S*)-3,6-diamino-6-oxohexan-2-il)oxi)metil)naftalen-1-il)butanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-*N*-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida	785,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,58 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,19-8,03 (m, 4H), 7,97 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51-7,36 (m, 5H), 7,33 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,80- 4,63 (m, 2H), 4,60 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,51-4,38 (m, 2H), 4,37-4,33 (m, 4H), 3,85 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,69-3,65 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 2H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 3H), 2,05-2,03 (m, 1H), 1,97-1,74 (m, 3H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).
H67		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(5*E*)-6-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]hex-5-enamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-	761,30	Utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional

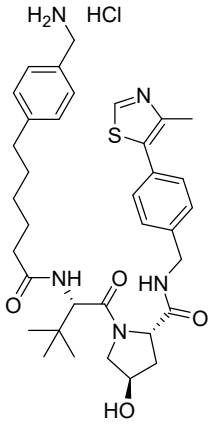
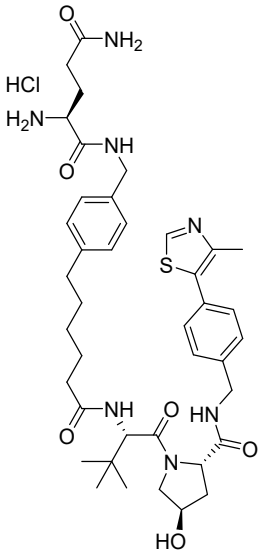
		carboxamida		
H68		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(4*E*)-5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pent-4-enamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	747,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,61 - 8,55 (m, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 4H), 7,36-7,30 (m, 6H), 7,20 (s, 3H), 7,07 (s, 3H), 6,93 (s, 1H), 6,42 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,61-4,39 (m, 4H), 4,36 (s, 1H), 4,22 (dd, *J* = 15,9, 5,4 Hz, 1H), 3,73-3,60 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,34 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 2,24 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,91 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,14 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,11-1,01 (m, 1H), 0,93 (s, 9H)
H69		Clorhidrato de 1-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]-N-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-	776,30	Utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional

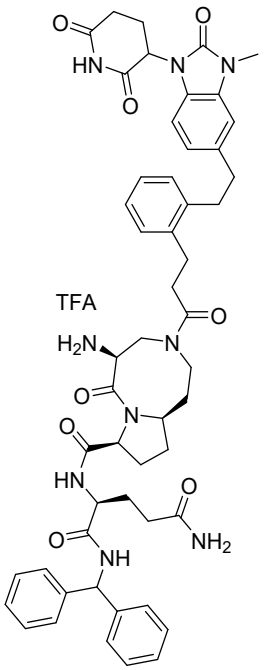
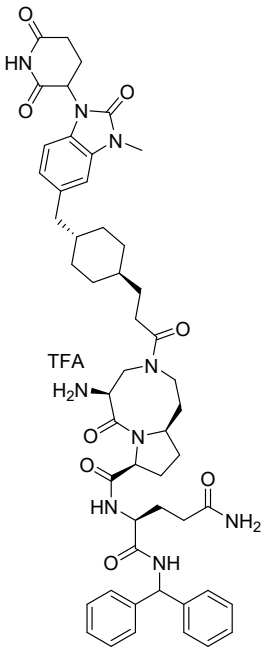
		1-oxobutan-2-il]piperidina-4-carboxamida		
H70		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[1-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]piperidin-4-il]acetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	790,65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,59 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,24-8,02 (m, 3H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,41 (q, *J* = 8,4 Hz, 4H), 4,61-4,49 (m, 2H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,37 (s, 16H), 4,23 (dd, *J* = 16,0, 5,1 Hz, 1H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,73-3,62 (m, 2H), 3,44-3,34 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,26-2,03 (m, 3H), 2,05 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,79-1,73 (m, 1H), 1,17 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,10 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H)
H71		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(3-(1-(4-((((2*R*,3*S*)-3,6-diamino-6-oxohexan-2-il)oxi)metil)fenil)piperidin-4-il)propanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-*N*-(4-	[(M–1)]⁻ = 802,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,60 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,18-8,12 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,41 (q, *J* = 8,3 Hz, 5H), 6,92 (s, 1H), 4,65-4,50 (m, 3H), 4,48-4,41 (m, 2H), 4,22 (dd, *J* = 16,0, 5,4 Hz, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,53-3,48 (m, 4), 3,39 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,27 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,26 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,96-1,87 (m,

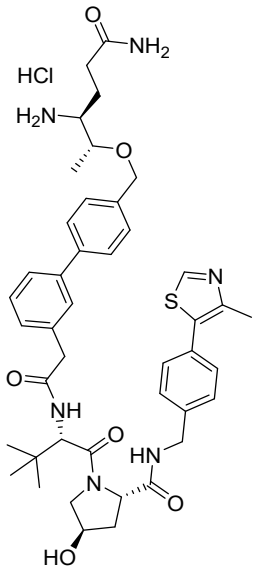
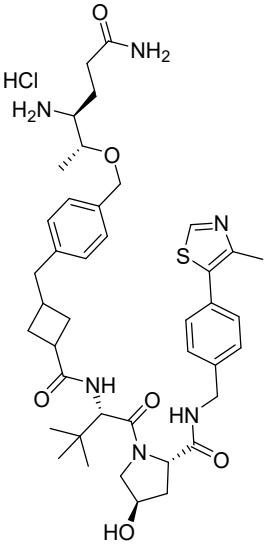
		(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida		3), 1,83-1,71 (m, 1H), 1,67-1,54 (m, 4H), 1,18 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,10 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H)
H72		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-3-[7-[3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida	890,35	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 7,39-7,22 (m, 12H), 7,12-7,05 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,36 (dd, *J* = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,52-4,45 (m, 2H), 4,42-4,35 (m, 1H), 4,26-4,14 (m, 2H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,32 (m, 3H), 3,24-3,12 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,68-2,55 (m, 3H), 2,36-2,08 (m, 4H), 2,06-1,98 (m, 5H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,70 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H), 1,62-1,54 (m, 5H), 1,37-1,32 (m, 4H)
H73		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-(4-[[(2S)-4-Carbamoil-2-(cloroamino)butoxi]metil]fenil)pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-	749,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,30-8,10 (m, 3H), 7,83 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,55-7,36 (m, 4H), 7,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,56-4,37 (m, 4H), 4,27 (s, 1H), 3,63-3,58 (m, 6H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,35-1,97 (m, 3H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,59 (s, 7H), 1,37 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H)

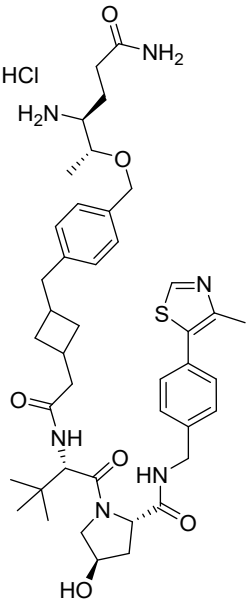
		il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida		
H74		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[4-[4-(aminometil)fenil]butanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	606,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,59 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,28 (br, 2H), 7,92 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,46-7,34 (m, 6H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,48-4,39 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 15,9, 5,4 Hz, 1H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,69-3,65 (m, 2H), 2,59-2,55 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,36-2,24 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,92-1,89 (m, 1H), 1,79-1,76 (m, 2H), 0,95 (s, 9H)
H75		Clorhidrato de (2*S*)-2-amino-*N*-[[4-(3-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenil]metil]pentanodiamida	734,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,98 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,59 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,33-8,29 (m, 3H), 7,92 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 5H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,59-4,54 (m, 1H), 4,43 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,36 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 9,8, 5,5 Hz, 2H), 4,26-4,22 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 4H), 2,09-2,01 (m, 2H), 2,00-1,87 (m, 4H), 1,86-1,75 (m, 3H), 0,95 (s, 9H)

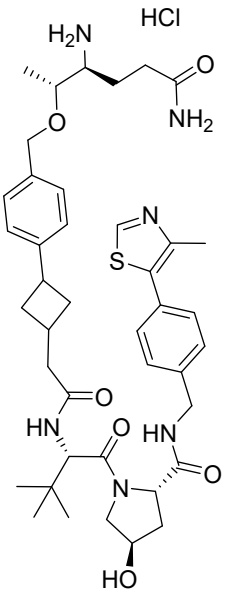
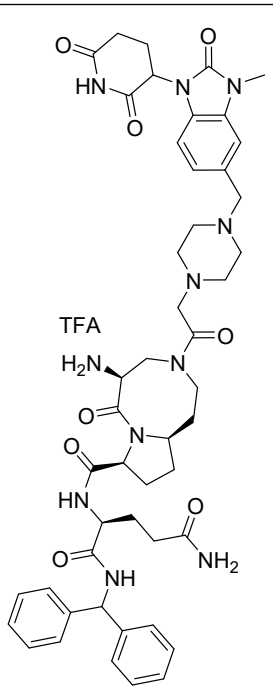
H76		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-(aminometil)fenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	620,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,59 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 2H), 7,88 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,9, 7,2 Hz, 6H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,57 (m, 7H), 2,95 (s, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 2,04 (m, J = 10,5 Hz, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,58-1,38 (m, 4H), 1,24 (m, 1H), 0,94 (s, 9H)
H77		Clorhidrato de (2*S*)-2-amino-*N*-[[4-(4-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metil]pentanodiamida	748,25	Utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional

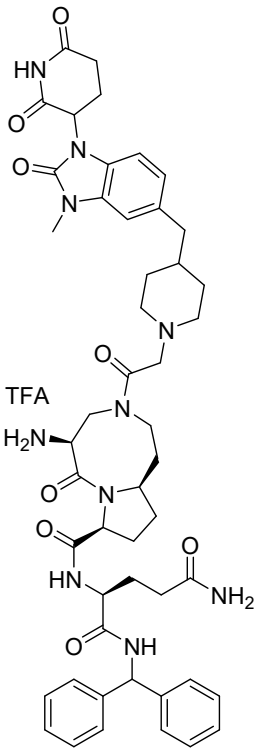
H78		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[6-[4-(aminometil)fenil]hexanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	634,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,60 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,48 -7,36 (m, 5H), 7,26-7,18 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,48 -4,40 (m, 2H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,22 (dd, J = 15,8, 5,2 Hz, 1H), 4,03-3,84 (m, 2H), 3,75-3,60 (m, 2H), 2,56 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,26 (dt, J = 14,8, 7,5 Hz, 1H), 2,18-1,98 (m, 2H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,59-1,42 (m, 4H), 1,29-1,25 (m, 2H), 0,94 (s, 9H).
H79		Clorhidrato de (2*S*)-2-amino-*N*-[[4-(5-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]metil]pentanodiamida	762,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,96 (m, J = 5,7 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,32-8,27 (m, 2H), 7,86-7,85 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 5H), 7,22-7,14 (m, 4H), 6,97-6,95 (m, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,46-4,42 (m, 2H), 4,37-4,19 (m, 5H), 4,03-3,84 (m, 2H), 3,75-3,60 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,30-2,17 (m, 3H), 2,17-2,01 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 3H), 1,61-1,52 (m, 6H), 1,28-1,24 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)

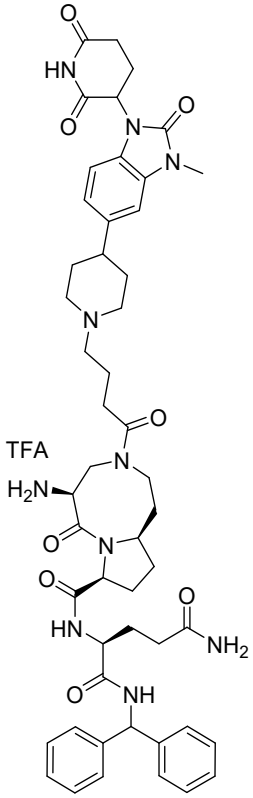
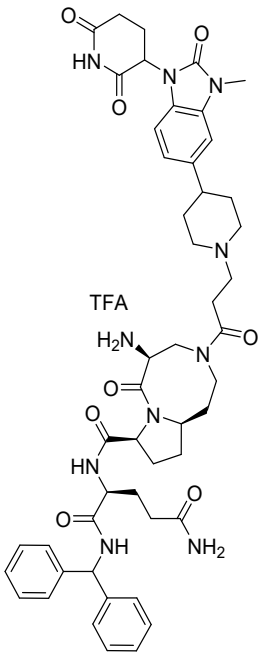
H80		Trifluoroacetatos de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-3-[3-(2-[2-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]etil]fenil)propanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-il]formamido]-N-(difenilmetil)pentanodiamida	938,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,87-8,76 (m, 1H), 8,30-8,26 (m, 3H), 7,37-7,09 (m, 14H), 7,02 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 21,5 Hz, 1H), 6,15-6,04 (m, 1H), 5,34 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 4,50-4,24 (m, 4H), 4,24-3,85 (m, 3H), 3,80 (t, *J* = 19,8 Hz, 2H), 3,42-3,40 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,27-3,07 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 6H), 2,79 -2,57 (m, 5H), 2,29-1,38 (m, 11H)
H81		Trifluoroacetato de de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-6-oxo-3-[3-[(1*r*,4*r*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]propanoil]-octahidropirrolo[1,2-	930,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,18-8,16 (m, 2H), 7,39-7,18 (m, 11H), 7,02-6,96 (m, 2H), 6,81 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 19,1 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,34 (dd, *J* = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,43-4,27 (m, 2H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,70-3,66 (m, 2H), 3,32-3,30 (m, 11H), 3,24-3,04 (m, 1H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,47-2,44 (m, 1H), 2,17-2,04 (m, 3H), 2,09-1,90 (m, 2H), 1,83-1,56 (m, 6H), 1,43-1,34 (m, 2H), 1,18 (t, *J* =

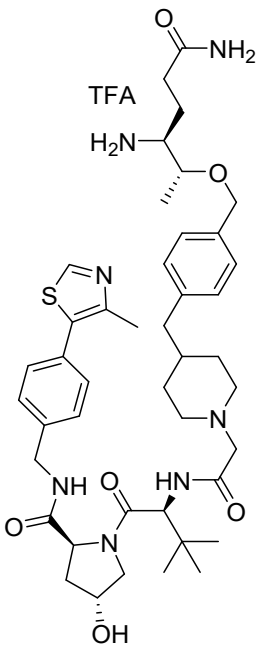
		a][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida		7,1 Hz, 1H), 0,98-0,79 (m, 4H)
H82		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-[1,1-bifenil]-3-il]acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	783,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,63 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,20-8,15 (m, 4H), 7,64-7,60 (m, 3H), 7,54-7,46 (m, 4H), 7,46-7,37 (m, 4H), 7,37-7,19 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,64-4,51 (m, 3H), 4,49-4,39 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,23 (dd, *J* = 15,8, 5,5 Hz, 1H), 3,84 (dd, *J* = 6,5, 3,3 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,71-3,59 (m, 2H), 3,28 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,05 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H)
H83		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-3,3-dimetil-2-[[(1*r*,3*r*)-3-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]metil]ciclobutil]formamido]butanoil	761,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,03 (s, 4H), 7,69 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,46-7,34 (m, 4H), 7,28 (dd, *J* = 7,8, 4,4 Hz, 2H), 7,14 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,59-4,49 (m, 2H), 4,43 (dd, *J* = 14,9, 9,4 Hz, 4H), 4,22 (dd, *J* = 15,8, 5,4 Hz, 1H), 3,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,05 (p, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,46 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H),

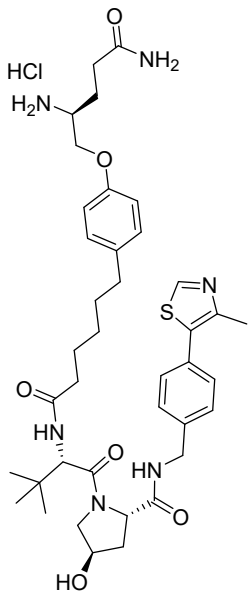
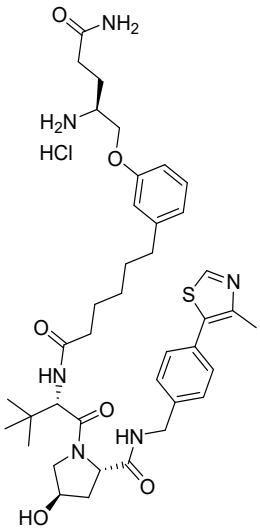
		]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida		2,45 (s, 3H), 2,24 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,07 (dd, *J* = 36,2, 8,7 Hz, 3H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,75 (tt, *J* = 15,1, 8,4 Hz, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,16 (t, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,92 (s, 9H);
H84		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-(3-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]metil]ciclobutil)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	775,35	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 10,07 (s, 1H), 7,58 (q, *J* = 8,0 Hz, 4H), 7,37-7,26 (m, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,64-4,48 (m, 7H), 4,45-4,41 (m, 1H), 3,94-3,77 (m, 3H), 3,66-3,47 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H), 2,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,54-2,29 (m, 4H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,52-1,47 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,24-1,16 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 2,7 Hz, 9H)

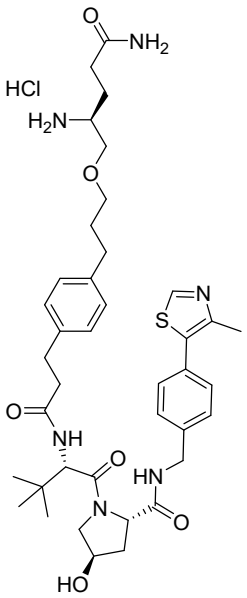
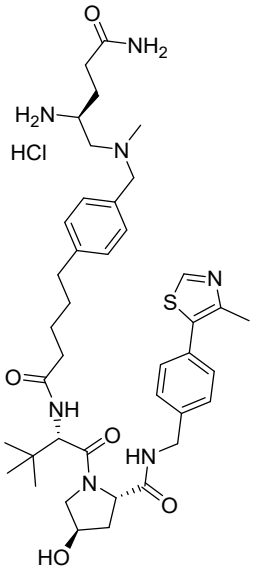
H85		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]ciclobutil]acetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	761,35	(400 MHz, CD_3OD) δ 10,01-9,95 (m, 1H), 7,63-7,51 (m, 4H), 7,37-7,20 (m, 4H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,66-4,49 (m, 6H), 4,43 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,66-3,54 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 2H), 2,82-2,63 (m, 1H), 2,63 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 2,61-2,50 (m, 1H), 2,51-2,29 (m, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,15-2,02 (m, 1H), 2,02-1,79 (m, 2H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,06 (s, 9H)
H86		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-((5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-3-(2-(4-((1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)acetil)-6-oxodecahidropirr	918,54	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,21-8,17 (m, 1H), 7,38-7,20 (m, 15H), 7,10 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 6,75-6,70 (m, 1H), 6,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,36 (dd, *J* = 12,7, 5,5 Hz, 1H), 4,42-4,29 (m, 3H), 4,10-3,95 (m, 1H), 3,81-3,69 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,26-3,05 (m, 5H), 3,00-2,86 (m, 3H), 2,77-2,58 (m, 2H), 2,49-2,22 (m, 10H), 2,16-2,09 (m, 2H), 2,06-1,70 (m, 2H), 1,68-1,49 (m, 2H), 1,32-1,17 (m, 2H)

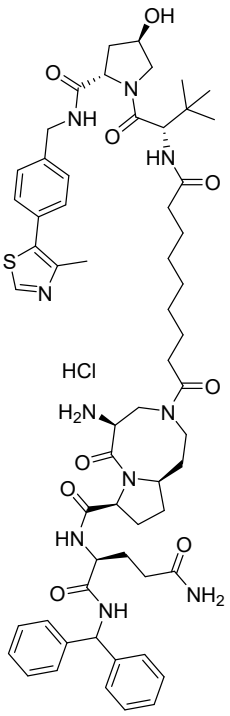
		olo[1,2-a][1,5]diazocina-8-carboxamido)-*N*1-benzhidrilpentanodiamida		
H87		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-3-[2-(4-[[1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]piperidin-1-il)acetil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida	917,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (*s*, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,85-8,69 (m, 1H), 8,48-8,26 (m, 2H), 7,40-7,18 (m, 11H), 7,04 (h, *J* = 4,1, 3,5 Hz, 2H), 6,91-6,75 (m, 2H), 6,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,36 (dd, *J* = 12,9, 5,4 Hz, 1H), 4,74-4,18 (m, 4H), 3,53-3,38 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,18-2,80 (m, 6H), 2,78-2,54 (m, 4H), 2,20-2,08 (m, 4H), 2,01-1,85 (m, 2H), 1,88-1,64 (m, 12H), 1,63-1,49 (m, 2H)

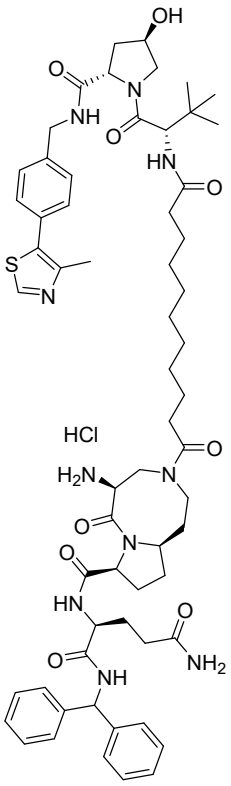
H88		Trifluoroacetato de de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-(4-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperidin-1-il]butanoil)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida	931,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,83-8,74 (m, 1H), 8,46-8,27 (m, 2H), 7,41-7,14 (m, 11H), 7,13-6,97 (m, 2H), 6,92 (dt, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,37 (dd, *J* = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,64-4,14 (m, 5H), 3,93-3,85 (m, 5H), 3,35 (s, 3H), 3,20-2,97 (m, 6H), 2,99-2,79 (m, 3H), 2,79-2,57 (m, 4H), 2,29-1,60 (m, 10H), 1,31-1,20 (m, 1H), 0,86-0,82 (m, 1H)
H89		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-(3-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperidin-1-il]propanoil)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-octahidropirrolo[1	917,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 9,43-9,26 (m, 1H), 8,89-8,25 (m, 3H), 7,37-7,18 (m, 11H), 7,12-6,98 (m, 2H), 6,96-6,88 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,37 (dd, *J* = 12,7, 5,5 Hz, 1H), 4,68-4,30 (m, 4H), 3,69-3,59 (m, 4H), 3,48-3,37 (m, 5H), 3,35 (s, 3H), 3,15-3,06 (m, 5H), 2,97-2,77 (m, 3H), 2,78-2,57 (m, 3H), 2,30-1,87 (m, 8H), 1,87-1,79 (m, 3H)

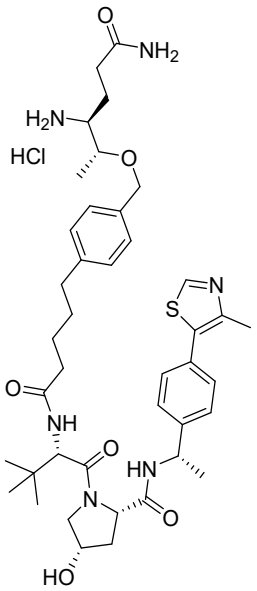
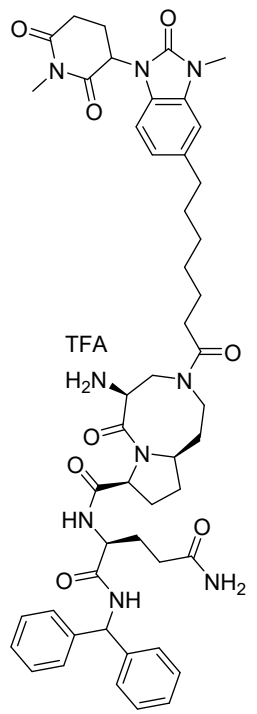
		,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida		
H90		Trifluoroacetato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-(4-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]metil]piperidin-1-il)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	804,35	Utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional

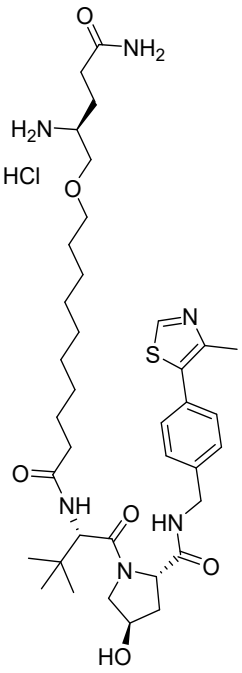
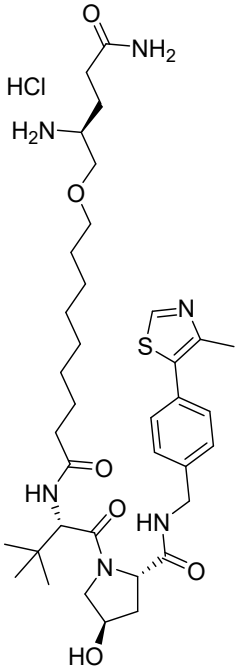
H91		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[4-[(2*S*)-2-Amino-4-carbamoilbutoxi]fenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	735,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,58 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,28-8,23 (m, 3H), 7,84 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,41 (q, *J* = 8,4 Hz, 5H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,98-6,86 (m, 2H), 4,61-4,50 (m, 1H), 4,48-4,40 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,28-4,09 (m, 2H), 3,71-3,61 (m, 2H), 3,53-3,47 (m, 1H), 2,56-2,54 (m, 1H), 2,51-2,47 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,37-2,20 (m, 3H), 2,16-1,99 (m, 2H), 1,97-1,80 (m, 3H), 1,59-1,42 (m, 4H), 1,26 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 0,94 (s, 9H)
H92		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]fenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	735,34	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,57 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,30-8,26 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (q, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,21 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,86-6,75 (m, 3H), 4,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,18-4,11 (m, 3H), 4,02 (dd, *J* = 10,5, 6,5 Hz, 1H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,34-2,23 (m, 3H), 2,17-1,99 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 3H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,62-1,41 (m, 5H), 1,31-1,25 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)

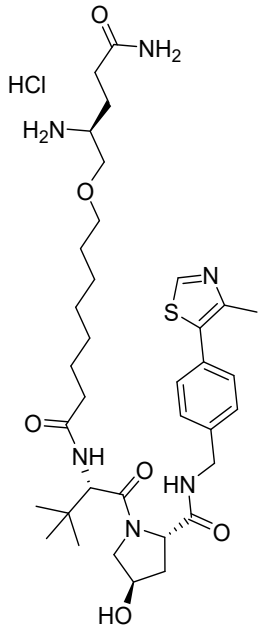
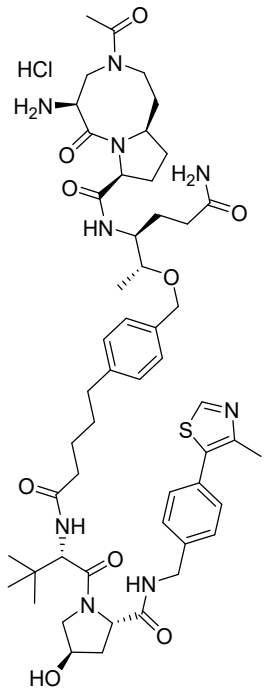
H93		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[3-(4-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]propil]fenil)propanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	771,42	Utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional
H94		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2S)-2-amino-4-carbamoilbutil](metil)amino]metil)fenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	748,40	Utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional

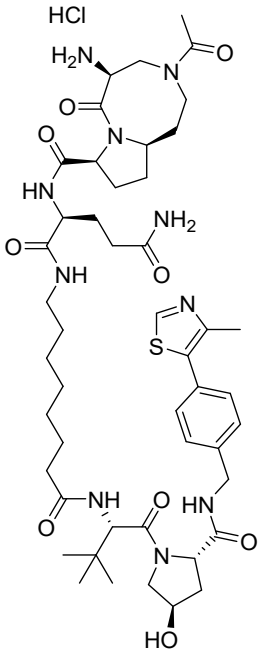
H95		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-3-(8-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]octanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-N-(difenilmetil)pentanodiamida	1103,39	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,59-8,54 (m, 1H), 8,30 (s, 3H), 7,85 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46-7,29 (m, 10H), 7,31-7,24 (m, 6H), 6,79 (s, 1H), 6,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,48-4,40 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,60-3,55 (m, 5H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,47-2,43 (m, 5H), 2,36- 2,32 (m, 2H), 2,13-2,08 (m, 8H), 1,54-1,50 (m, 4H), 1,32-1,21 (m, 9H), 1,17-1,14 (m, 1H), 0,96-0,92 (m, 14H)

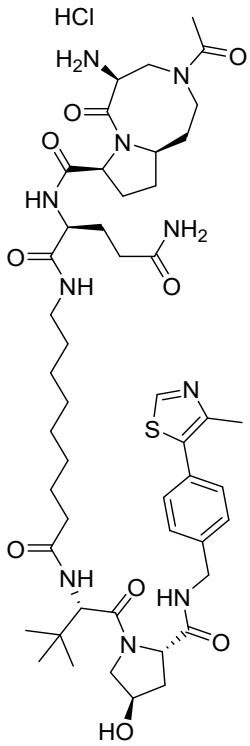
H96		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-3-(10-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]decanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-il]formamido]-N-(difenilmetil)pentanodiamida	1131,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,86 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 2H), 7,85 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45-7,22 (m, 16H), 6,79 (s, 1H), 6,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,48-4,39 (m, 5H), 4,36 (s, 2H), 3,68-3,38 (m, 11H), 2,48-2,44 (m, 7H), 2,18-1,69 (m, 3H), 1,58-1,53 (m, 6H),1,3 -1,25 (m, 15H), 0,95 (s, 9H)

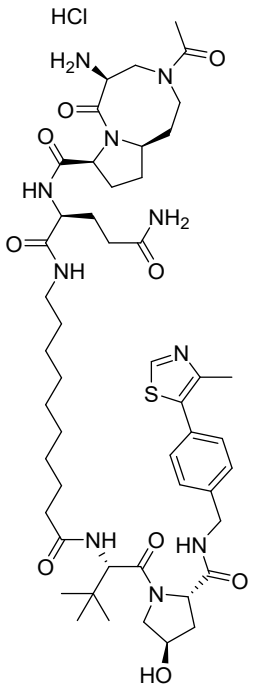
H97		Clorhidrato de (2*S*,4*S*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	763,45	(400 MHz, CD_3OD) δ 10,07 (s, 1H), 7,62-7,51 (m, 4H), 7,31 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 5,04 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,56-4,45 (m, 3H), 4,39 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,03 (dd, *J* = 10,7, 5,1 Hz, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,47-2,43 (m, 2H), 2,35-2,31 (m, 1H), 1,99-1,82 (m, 2H), 1,65 (s, 6H), 1,64-1,60 (m, 4H), 1,53 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,07 (s, 9H)
H98		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-3-[7-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-	904,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,38-8,23 (m, 3H), 7,77-7,10 (m, 13H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,41 (dd, *J* = 12,9, 5,3 Hz, 1H), 4,52-4,32 (m, 3H), 4,28-4,14 (m, 1H), 3,97 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,82 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,29-3,08 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,01-2,91 (m, 1H), 2,84-2,67 (m, 2H), 2,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,48-2,10 (m, 4H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,85-1,65 (m, 4H), 1,65-1,44 (m, 4H),

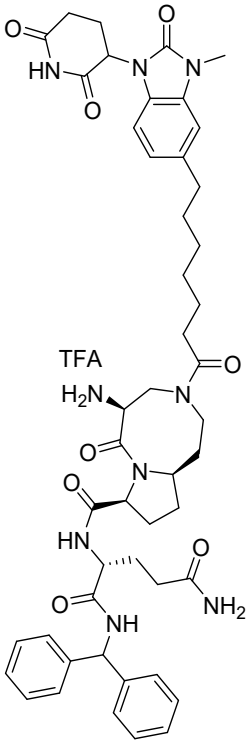
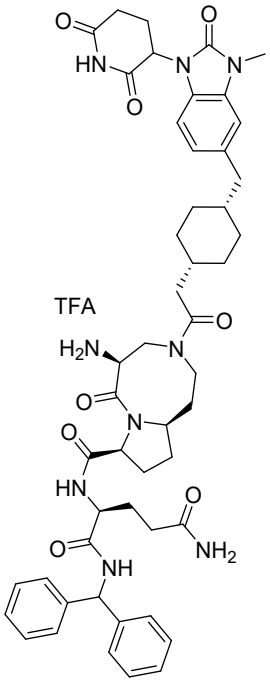
		il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida		1,43-1,19 (m, 4H).
H99		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[10-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]decanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	715,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,59 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,84 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,48-7,36 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,48-4,39 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,23 (dd, J = 15,8, 5,2 Hz, 1H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,52 (dd, J = 10,4, 4,0 Hz, 1H), 3,47-3,36 (m, 3H), 3,23 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,28-2,21 (m, 3H), 2,16-1,99 (m, 2H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,58-1,46 (m, 4H), 1,28-1,23 (m, 12H), 0,94 (s, 9H)
H100		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[9-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]nonanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	701,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26-9,03 (m, 1H), 8,61-8,57 (m, 1H), 7,84 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,57-7,31 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 4,88-4,50 (m, 1H), 4,46-4,37 (m, 2H), 4,37-4,30 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 3,74-3,61 (m, 2H), 3,52 (dd, J = 10,4, 4,0 Hz, 1H), 3,46-3,32 (m, 4H), 3,23 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,27-2,24 (m, 3H), 2,17-2,01 (m, 2H), 1,91 (td, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,52-1,47 (m, 6H), 1,28-1,22 (m 8H), 0,94 (s, 9H)

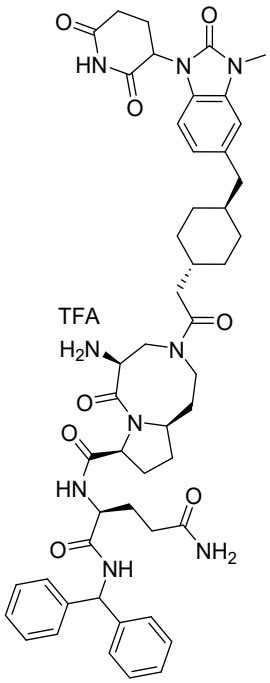
H101		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-((S)-2-(8-(((*S*)-2,5-diamino-5-oxopentil)oxi)octanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-*N*-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida	687,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,58 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,10-7,97 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 4,58-4,16 (m, 5H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,55-3,35 (m, 4H), 3,23 (s, 1H), 3,13-2,99 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,33-2,00 (m, 4H), 1,94-1,69 (m, 3H), 1,56-1,40 (m, 2H), 1,35-1,16 (m, 9H), 0,94 (s, 9H)
H102		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-acetil-5-amino-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-	1000,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (q, *J* = 8,1 Hz, 4H), 7,22 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,7 Hz, 3H), 6,71 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 13,8 Hz, 5H), 4,35 (s, 1H), 4,21 (d, *J* = 15,7 Hz, 2H), 4,03 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,63 (dd, *J* = 16,7, 6,0 Hz, 2H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,19-3,16 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,55 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,35-2,27 (m, 1H), 2,30-1,99 (m, 6H), 1,98-1,65 (m, 2H), 1,54-1,49 (m, 10H), 1,41-1,33 (m, 1H), 1,26-1,22 (m, 1H), 1,07 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H)

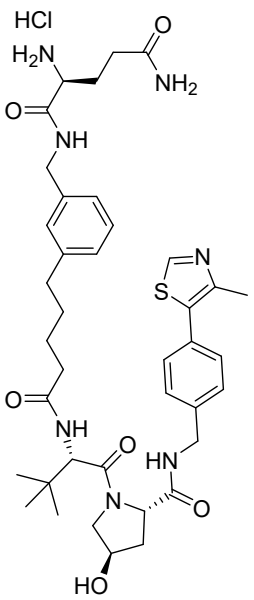
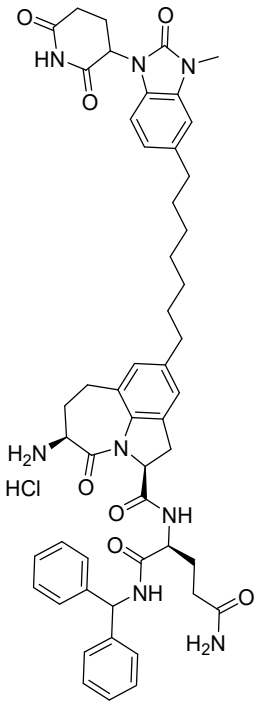
		tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida		
H103		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-acetil-5-amino-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(7-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]heptil)pentanodiamida	951,80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,52-4,39 (m, 3H), 4,36 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,31-4,17 (m, 2H), 4,10-3,96 (m, 2H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,72-3,60 (m, 6H), 3,57 (s, 1H), 3,47-3,37 (m, 1H), 3,29-3,18 (m, 1H), 3,07-3,02 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,29-2,24 (m, 2H), 2,21 -1,99 (m, 7H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,55-1,47 (m, 1H), 1,43-1,33 (m, 2H), 1,26-1,22 (m, 8H), 0,94 (s, 9H)

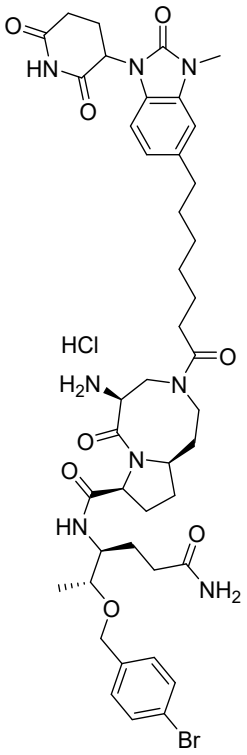
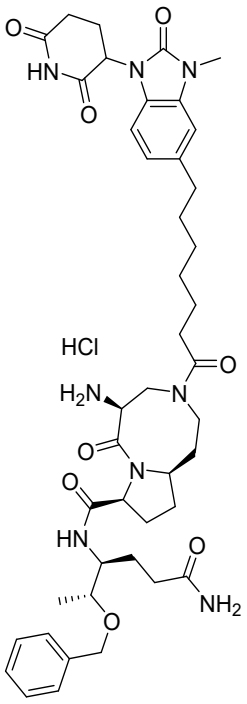
H104		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-acetil-5-amino-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(8-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]octil) pentanodiamida	965,80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,31 (d, J = 19,3 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,89-7,82 (m, 1H), 7,46-7,36 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,48-4,44 (m, 3H), 4,35 (s, 1H), 4,31-4,13 (m, 3H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,73-3,57 (m, 3H), 3,53-3,37 (m, 1H), 3,29 -2,96 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 2H), 2,21-1,99 (m, 7H), 1,92-1,89 (m, 1H), 1,83-1,80 (m, 9H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,60-1,42 (m, 1H), 1,41-1,34 (m, 2H), 1,26-1,10 (m, 8H), 0,94 (s, 9H)

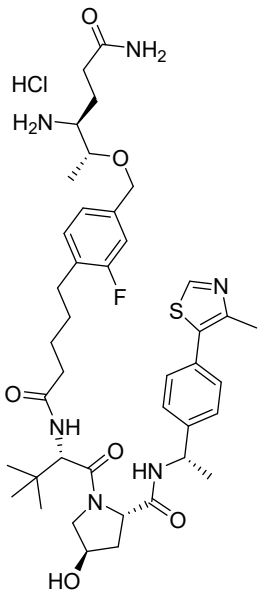
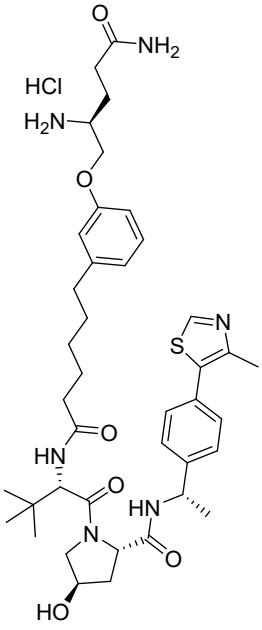
H105		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-acetil-5-amino-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(9-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]nonil)pentanodiamida	979,60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,58 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,36-8,25 (m, 2H), 7,92 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 4H), 7,31-7,19 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,52-4,39 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,27-4,17 (m, 2H), 4,01 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,81 -3,57 (m, 5H), 3,59-3,55 (m, 5H), 3,53-3,35 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 1H), 3,15-2,97 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,17 (m, 2H), 2,12-2,08 (m, 6H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,85-1,66 (m, 2H), 1,58-1,42 (m, 2H), 1,39-1,35 (m, 3H), 1,26-1,06 (m, 10H), 0,94 (s, 9H)

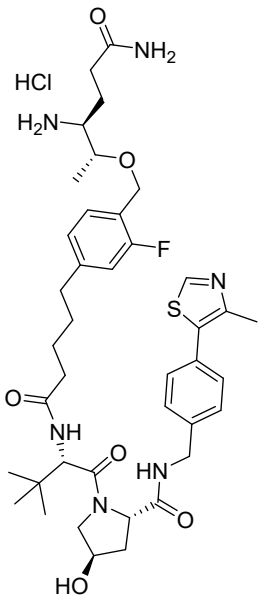
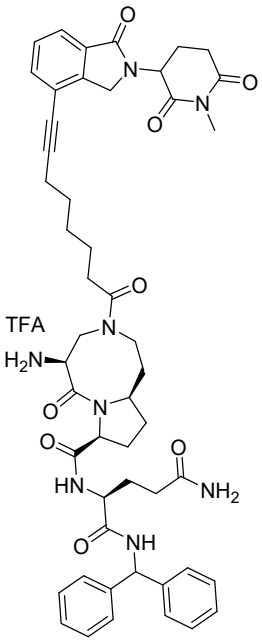
H106		Trifluoroacetato de (2*R*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-3-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida	890,55	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,39-7,31 (m, 6H), 7,27 (qd, *J* = 7,4, 6,4, 2,8 Hz, 4H), 7,06-6,99 (m, 2H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,17 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,32 (dd, *J* = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 4,67-4,54 (m, 1H), 4,52 (dd, *J* = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,23 (dd, *J* = 10,4, 2,8 Hz, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,03-3,88 (m, 1H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,31-3,16 (m, 1H), 3,10-2,95 (m, 1H), 2,91 (dd, *J* = 17,4, 4,9 Hz, 1H), 2,86-2,66 (m, 3H), 2,47 (ddd, *J* = 15,7, 9,2, 6,6 Hz, 1H), 2,42-2,29 (m, 3H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,26-2,06 (m, 4H), 1,97 (dt, *J* = 14,7, 7,1 Hz, 1H), 1,89-1,78 (m, 3H), 1,74-1,56 (m, 4H), 1,40 (m, 4H)
H107		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-6-oxo-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-	916,80	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,57-8,23 (m, 4H), 7,35-7,28 (m, 11H), 7,11-6,94 (m, 2H), 6,90-6,70 (m, 2H), 6,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,36 (dd, *J* = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,46-4,41 (m, 4H), 4,22-4,20 (m, 2H), 4,05-2,95 (m, 3H), 3,52-3,50 (m, 1H), 3,23-3,20 (m, 1H), 3,05-2,91 (m, 2H), 2,83-2,54 (m, 4H), 2,42-1,59 (m, 13H), 1,40 (d, *J* = 31,4 Hz, 10H)

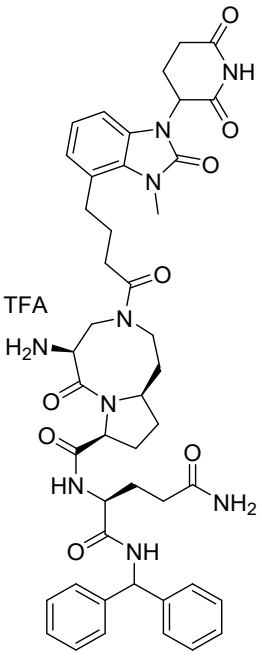
		il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida; trifluoroacetaldehído		
H108		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-6-oxo-3-[2-[(1*r*,4*r*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida	916,80	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,57-8,21 (m, 4H), 7,31 (tdd, J = 13,9, 6,8, 4,2 Hz, 12H), 7,07-6,94 (m, 2H), 6,90-6,71 (m, 2H), 6,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,36 (dd, J = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,45 (dq, J = 16,8, 9,2, 8,8 Hz, 4H), 4,29-3,38 (m, 4H), 3,25-2,80 (m, 1H), 2,80-2,56 (m, 4H), 2,48-1,63 (m, 14H), 1,40 (d, J = 29,0 Hz, 9H)

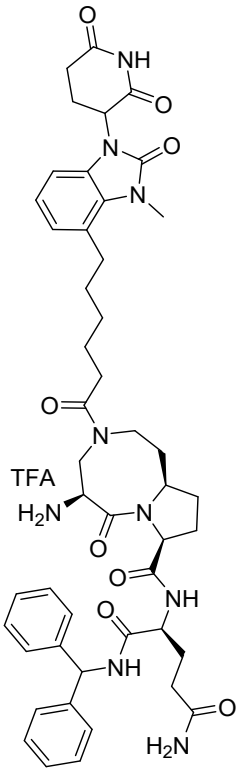
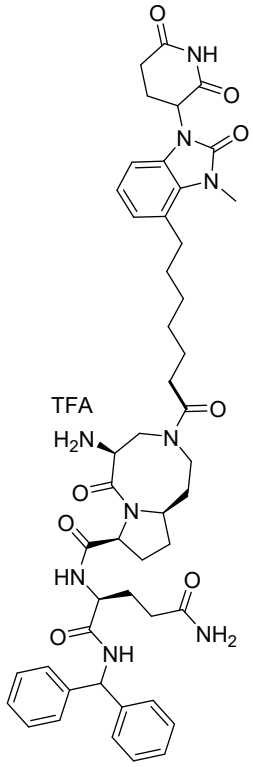
H109		Clorhidrato de (2*S*)-2-amino-*N*-[[3-(4-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metil]pentanodiamida	[(M-1)]⁻ = 746,23	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,93 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,55 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,30-8,22 (m, 3H), 7,87 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 3,7 Hz, 3H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 4H), 6,99-6,94 (m, 1H), 4,59-4,49 (m, 1H), 4,49-4,37 (m, 2H), 4,36-4,31 (m, 2H), 4,21 (dd, *J* = 15,8, 5,0 Hz, 1H), 3,56-3,49 (m, 7H), 2,44 (s, 3H), 2,34-2,09 (m, 3H), 2,09-1,83 (m, 3H), 1,60-1,48 (m, 5H), 0,93 (s, 9H)
H110		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-6-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida	895,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,58-8,27 (m, 3H), 7,49-7,18 (m, 9H), 7,13-6,95 (m, 2H), 6,95-6,73 (m, 3H), 6,15-6,00 (m, 1H), 5,35 (dd, *J* = 12,8, 5,2 Hz, 1H), 5,15 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 4,48-4,11 (m, 3H), 3,90-3,66 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,02 (d, *J* = 61,9 Hz, 2H), 2,87 (dd, *J* = 20,5, 14,4 Hz, 2H), 2,82-2,57 (m, 4H), 2,33-1,78 (m, 7H), 1,78-1,44 (m, 4H), 1,28 (d, *J* = 28,1 Hz, 7H)

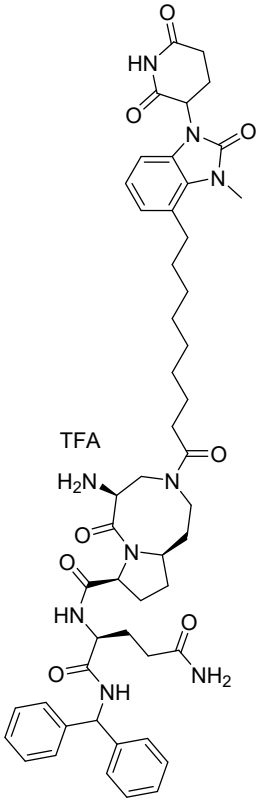
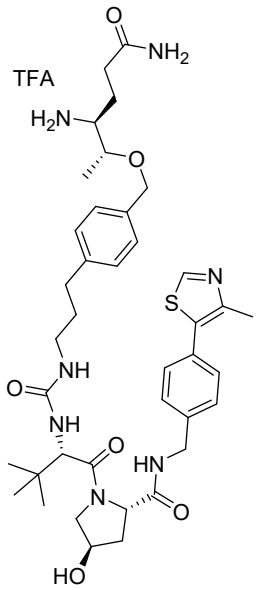
H111		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-Amino-3-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-5-[(4-bromofenil)metoxi]hexanamida	893,20, 895,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,50-8,26 (m, 2H), 7,97 (dd, *J* = 9,5, 3,3 Hz, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,29 (dt, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,07-6,96 (m, 2H), 6,86 (dt, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 25,0 Hz, 1H), 6,62-6,53 (m, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,56-4,28 (m, 5H), 4,21-4,04 (m, 1H), 3,87-3,46 (m, 4H), 3,41 (p, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,30-3,09 (m, 1H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,77-2,55 (m, 5H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,34-1,91 (m, 4H), 1,91-1,43 (m, 6H), 1,43-1,27 (m, 4H), 1,06 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H)
H112		Clorhidrato de (4*S*,5*R*)-4-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-Amino-3-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-5-	815,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,58-8,48 (m, 1H), 8,45-8,31 (m, 2H), 8,03-7,96 (m, 1H), 7,45-7,22 (m, 5H), 7,16 (s, 1H), 7,06-6,96 (m, 2H), 6,89-6,84 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,35 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,57-4,34 (m, 3H), 4,32-4,08 (m, 5H), 3,87-3,74 (m, 2H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,28-3,05 (m, 2H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,78-2,56 (m, 4H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,37-1,65 (m, 6H), 1,64-1,48 (m, 6H), 1,45-1,24 (m, 4H), 1,10 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H)

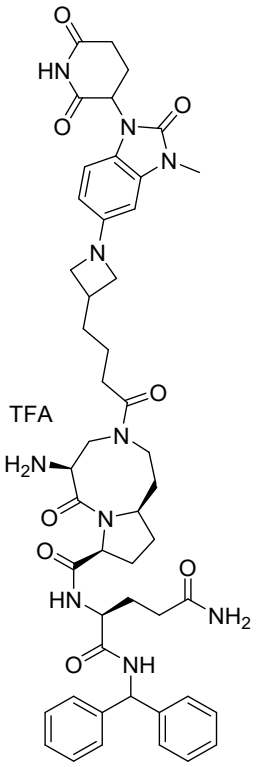
		(benciloxi)hexanamida		
H113		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-2-fluorofenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	881,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,82 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,47-7,36 (m, 4H), 7,23 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,92 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,61-4,36 (m, 5H), 3,79 (s, 1H), 3,28 (s, 1H), 2,64-2,58 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,39-2,21 (m, 4H), 2,15 (s, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 4H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,54-1,49 (m, 5H), 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H)
H114		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]fenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-	749,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 38,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 4,91 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 4,77 (m, 4H), 4,51 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,44-2,56 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,28-2,18 (m, 3H),

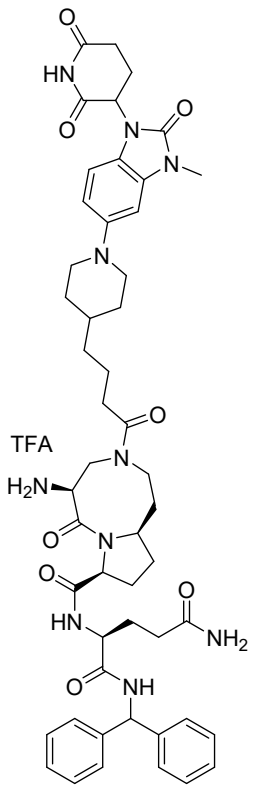
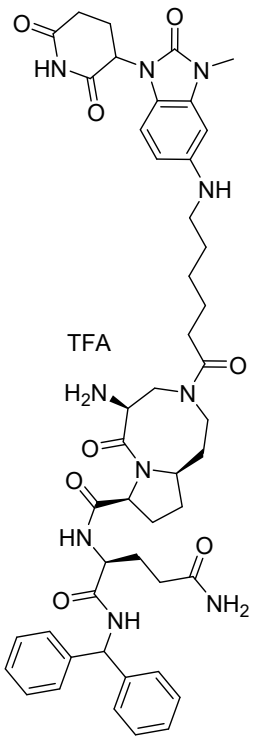
		il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida		2,17-1,98 (m, 2H), 1,95-1,74 (m, 2H), 1,62-1,46 (m, 3H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,31-1,22 (m, 3H), 0,93 (s, 9H)
H115		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-3-fluorofenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	767,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,58 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,15-8,06 (m, 3H), 7,88 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,47-7,37 (m, 6H), 7,05-6,98 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 4,63-4,38 (m, 6H), 4,35 (s, 1H), 4,22 (dd, *J* = 15,9, 5,2 Hz, 1H), 3,88-3,72 (m, 1H), 3,72-3,61 (m, 1H), 3,26 (s, 1H), 2,59 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,35-2,23 (m, 3H), 2,18-2,12 (m, 1H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,57-1,41 (m, 4H), 1,15 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)
H116		Trifluoroacetato de (5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[8-[2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3*H*-isoindol-4-il]oct-7-inoil]-6-oxo-	899,20	Utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional

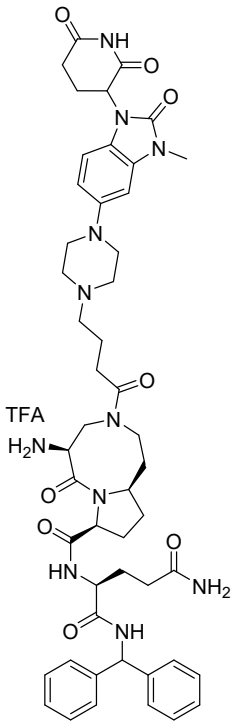
		octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-aminio		
H117		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-3-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]butanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida	848,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,84 (dd, J = 8,5, 7,0 Hz, 1H), 8,34-8,29 (m, 2H), 8,31 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,35-7,23 (m, 11H), 6,98 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 6,91-6,86 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 12,4, 5,4 Hz, 1H), 4,51-4,35 (m, 3H), 4,29-4,19 (m, 1H), 4,08-3,95 (m, 1H), 3,82 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,33-3,13 (m, 1H), 3,01-2,83 (m, 4H), 2,77-2,53 (m, 4H), 2,25-2,03 (m, 3H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 4H), 1,83-1,63 (m, 4H)

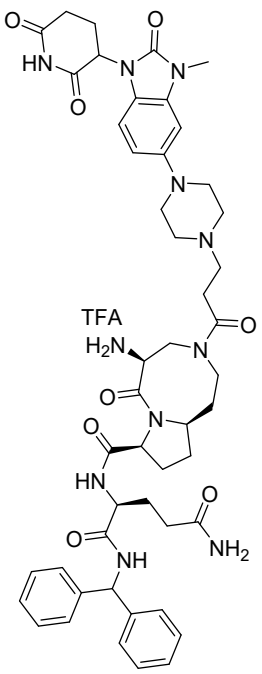
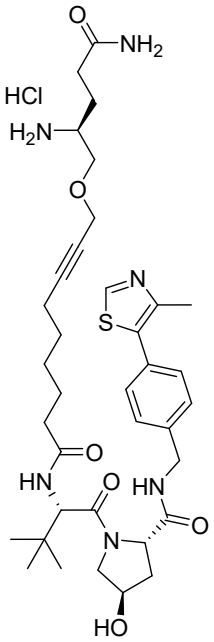
H118		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-3-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]hexanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-N-(difenilmetil)pentanodiamida	876,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,84 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,36-8,28 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 8H), 7,26-7,18 (m, 4H), 6,97 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,37 (dd, *J* = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,51-4,35 (m, 4H), 4,25-4,13 (m, 1H), 4,01-3,89 (m, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,24-3,08 (m, 2H), 3,05-2,86 (m, 4H), 2,80-2,59 (m, 4H), 2,46-2,38 (m, 2H), 2,25-1,84 (m, 4H), 1,85-1,50 (m, 6H), 1,46-1,39 (m, 2H)
H119		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-3-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pent	890,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,89-8,82 (m, 1H), 8,36-8,28 (m, 3H), 7,36-7,23 (m, 11H), 7,00-6,92 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 1H), 6,82-6,75 (m, 1H), 6,16-6,12 (m, 1H), 5,37 (dd, *J* = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 4,52-4,34 (m, 3H), 4,30-4,14 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,88-3,77 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,28-3,08 (m, 1H), 2,96-2,84 (m, 3H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,50-2,27 (m, 3H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,83-1,66 (m, 4H), 1,62-1,50 (m, 4H), 1,49-1,37 (m, 4H)

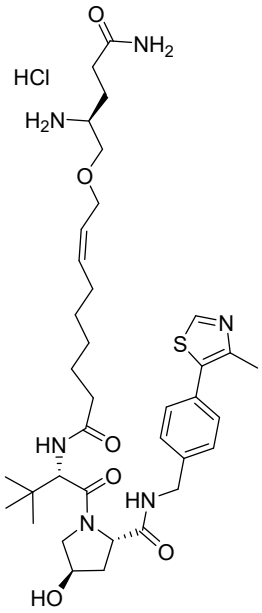
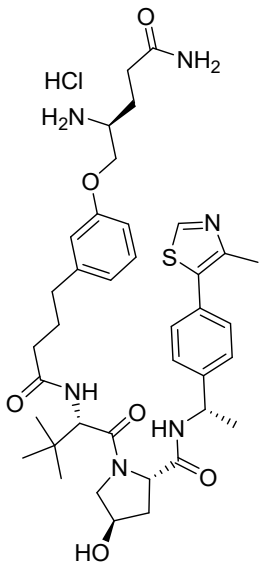
		anodiamida		
H120		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-3-[9-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]nonanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida	918,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,85 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,38-8,27 (m, 3H), 7,38-7,21 (m, 11H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,52-4,34 (m, 3H), 4,27-4,15 (m, 1H), 4,08-3,93 (m, 1H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,28-3,06 (m, 1H), 3,03-2,83 (m, 3H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,49-2,24 (m, 2H), 2,17-2,05 (m, 2H), 2,05-1,85 (m, 4H), 1,85-1,64 (m, 4H), 1,64-1,46 (m, 4H), 1,43-1,33 (m, 3H), 1,33-1,27 (m, 6H), 1,26-1,09 (m, 1H)
H121		Trifluoroacetato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[([3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propil]carbamoil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-	750,60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,50-7,41 (m, 4H), 7,29 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 4H), 7,20-7,16 (m, 4H), 6,13 (s, 1H), 4,53 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 4,49-4,35 (m, 5H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 2H), 2,99 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,58 (d, J = 7,8 Hz, 4H), 2,48-2,44 (m, 4H), 2,24 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,75 (q, J = 7,9 Hz, 2H), 1,68-1,64 (m, 4H), 1,14 (s, 3H), 0,97 (s, 9H)

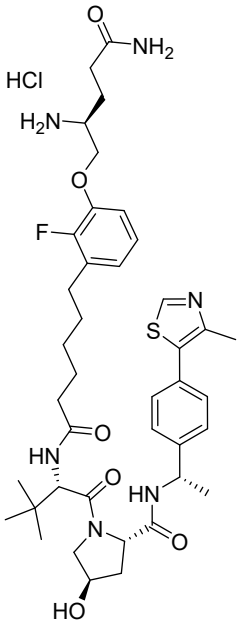
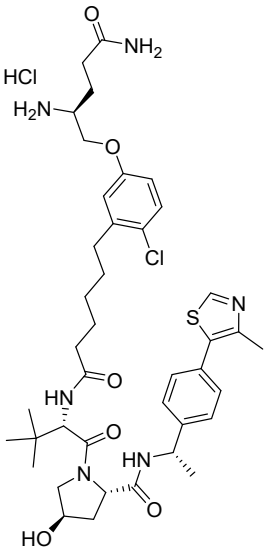
		il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida		
H122		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-3-(4-[1-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]azetidin-3-il]butanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida	903,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,84 (dd, J = 10,4, 8,5 Hz, 1H), 8,36-8,29 (m, 3H), 7,41-7,19 (m, 11H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 12,9, 5,3 Hz, 1H), 4,52-4,31 (m, 3H), 4,28-4,19 (m, 3H), 3,96 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,49 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,30-3,13 (m, 1H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,90 (t, J = 14,9 Hz, 1H), 2,80 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,73-2,58 (m, 2H), 2,48-2,30 (m, 2H), 2,25-2,09 (m, 2H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,85-1,62 (m, 7H), 1,59-1,37 (m, 3H)

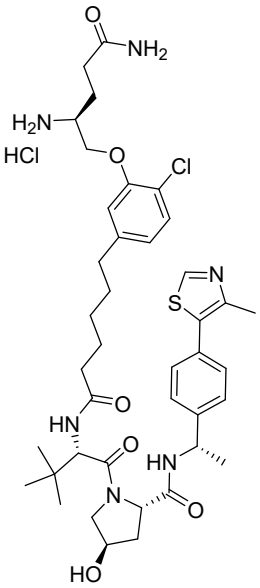
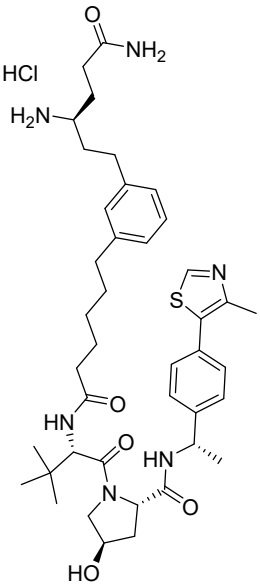
H123		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-3-(4-[1-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperidin-4-il]butanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida	931,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,82 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 8,40-8,24 (m, 3H), 7,38-7,29 (m, 4H), 7,28-7,19 (m, 9H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,49-4,36 (m, 3H), 4,28-4,14 (m, 1H), 4,02-3,90 (m, 2H), 3,85-3,76 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,16-3,07 (m, 2H), 3,05-2,99 (m, 2H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,72-2,57 (m, 2H), 2,25-2,06 (m, 2H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,93-1,78 (m, 5H), 1,76-1,68 (m, 4H), 1,65-1,52 (m, 4H), 1,46-1,37 (m, 1H), 1,35-1,26 (m, 2H), 1,26-1,21 (m, 1H)
H124		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-3-(6-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]amino]hexanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-	891,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 8,84 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,36-8,29 (m, 4H), 7,41-7,13 (m, 14H), 6,80 (s, 1H), 6,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,43 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,53-4,30 (m, 4H), 4,29-3,74 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,32-3,28 (m, 2H), 3,28-3,10 (m, 2H), 2,97-2,83 (m, 2H), 2,79-2,57 (m, 2H), 2,48-2,25 (m, 2H), 2,25-1,99 (m, 4H), 1,99-1,82 (m, 4H), 1,71-1,47 (m, 4H), 1,43-1,35 (m, 2H), 1,26-1,22 (m, 1H)

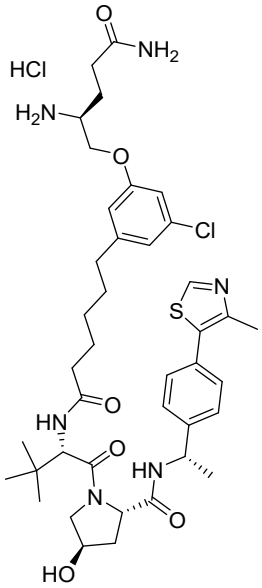
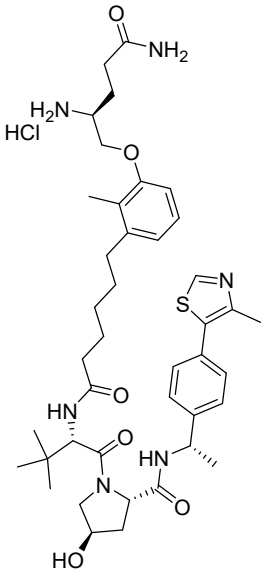
		il]formamido]-*N*-(difenilmetil)Pentanodiamida		
H125		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-3-(4-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperazin-1-il]butanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-N-(difenilmetil)pentanodiamida	932,75	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,80-8,74 (m, 1H), 8,36-8,30 (m, 3H), 7,44-7,14 (m, 11H), 7,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,81-6,74 (m, 1H), 6,73-6,65 (m, 1H), 6,11 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,32 (dd, J = 12,9, 5,4 Hz, 1H), 4,64-4,52 (m, 1H), 4,48-4,27 (m, 3H), 4,26-4,22 (m, 2H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,20-3,14 (m, 5H), 3,05-2,82 (m, 3H), 2,77-2,58 (m, 3H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,29-2,06 (m, 3H), 2,05-1,88 (m, 5H), 1,87-1,64 (m, 6H)

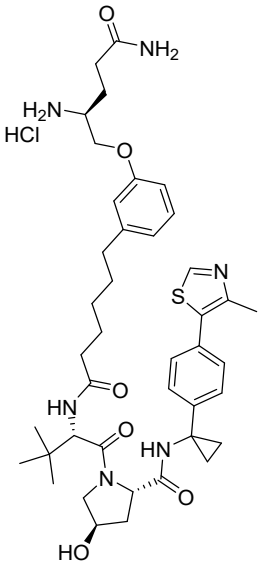
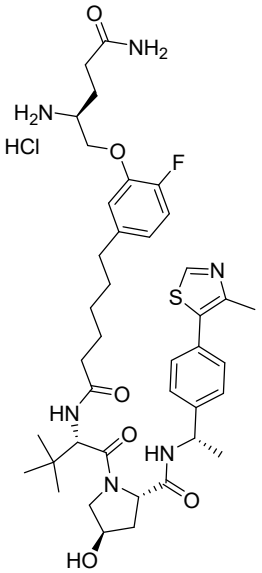
H126		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-3-(3-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperazin-1-il]propanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-N-(difenilmetil)pentanodiamida	918,70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,81-8,58 (m, 2H), 8,45-8,31 (m, 2H), 7,60-7,10 (m, 11H), 7,01 (dd, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 4,4, 2,2 Hz, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,75-6,64 (m, 1H), 6,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,32 (dd, *J* = 12,9, 5,3 Hz, 1H), 4,66-4,53 (m, 1H), 4,52-4,23 (m, 3H), 4,15-3,84 (m, 1H), 3,78 (t, *J* = 13,3 Hz, 2H), 3,65 (t, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,54-3,37 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,29-3,09 (m, 4H), 2,99-2,79 (m, 4H), 2,77-2,56 (m, 2H), 2,35-2,07 (m, 4H), 2,06-1,89 (m, 3H), 1,88-1,80 (m, 6H)
H127		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[9-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]non-7-inamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	697,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,58 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,13-8,09 (m, 2H), 7,87 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,53-7,29 (m, 4H), 6,92-6,89 (m, 1H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,48-4,41 (m, 2H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,25 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,22-4,16 (m, 2H), 3,73-3,63 (m, 2H), 3,62-3,56 (m, 4H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,29-2,25 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,01 (m, 6H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,51-1,43 (m, 3H), 1,40-1,26 (m, 2H), 0,94 (s, 9H).

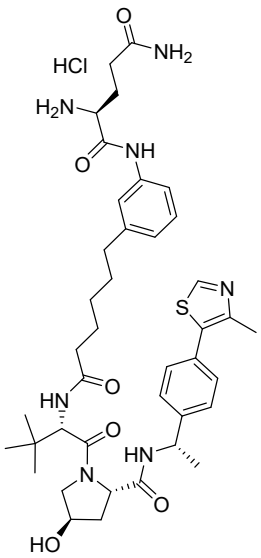
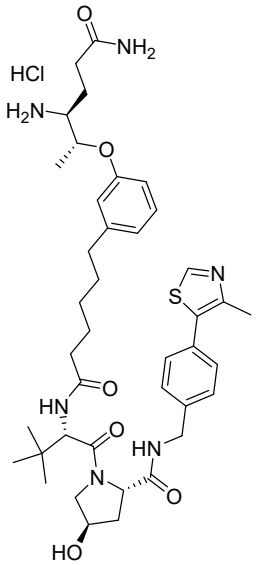
H128		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(7*Z*)-9-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]non-7-enamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	699,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,16-9,11 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,86 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,57-7,28 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 5,63-5,38 (m, 7H), 4,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,47-4,38 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,23 (dd, *J* = 15,0, 4,8 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,48-3,33 (m, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,47-2,45 (m, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,18-1,96 (m, 3H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 1H), 1,56-1,44 (m, 1H), 1,34-1,22 (m, 1H), 0,94 (s, 9H)
H129		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]fenil]butanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	721,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,43 (s, 4H), 7,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,22 (dd, *J* = 9,2, 7,2 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,87-6,78 (m, 3H), 4,92 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,18 (dd, *J* = 10,3, 3,6 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 10,4, 6,3 Hz, 1H), 3,48 (s, 1H), 2,54 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,38-2,22 (m, 2H), 2,20-2,16 (m, 1H), 2,08-1,85 (m, 2H), 1,81-1,78 (s, 3H), 1,62-1,58 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H)

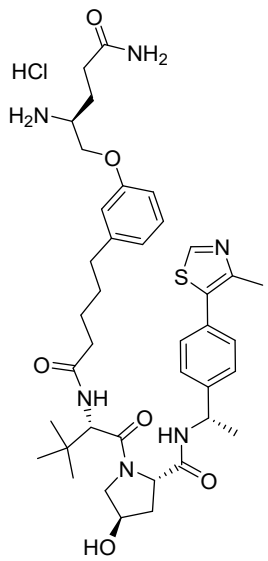
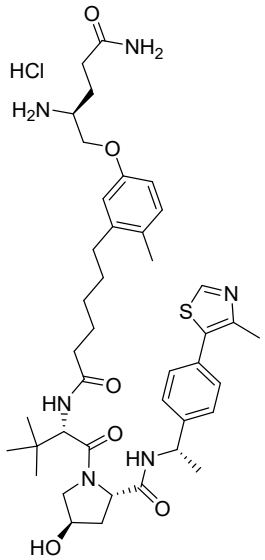
H130		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	767,97	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (s, 1H), 8,43 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,51 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 4,17-4,15 (m, 2H), 3,68-3,55 (m, 3H), 2,61-2,57 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 2H), 2,08 (s, 1H), 2,17-1,86 (m, 3H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,62-1,42 (m, 5H), 1,40-1,36 (m, 3H), 1,33-1,20 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)
H131		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[5-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-2-clorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-	783,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (s, 1H), 8,45-8,37 (m, 5H), 7,84-7,75 (m, 1H), 7,48-7,29 (m, 5H), 6,98 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 7,3 Hz,1H), 4,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,47-4,38 (m, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,19 (d, J = 10,3, 3,6 Hz, 1H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,70-3,56 (m, 3H), 2,68-2,59 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,37-2,19 (m,4H), 2,14-2,10 (m, 1H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,92-1,89 (m, 1H), 1,87-1,69 (m, 2H), 1,60 (s, 1H), 1,57-1,44 (m, 3H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,38-1,27 (m,1H), 1,25-1,21 (m, 1H), 0,93 (s, 9H)

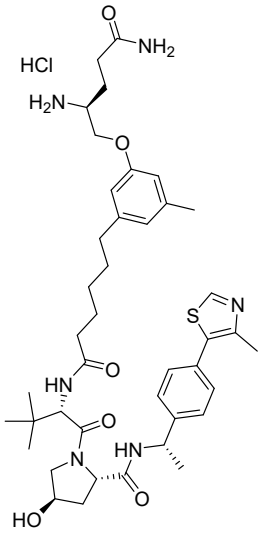
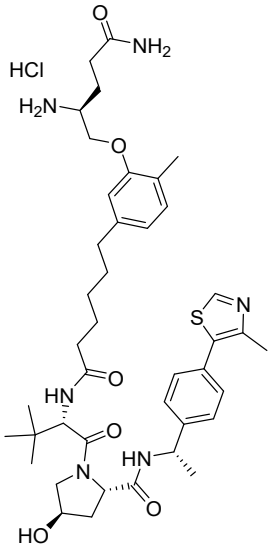
		carboxamida		
H132		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-4-clorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	783,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,25 (s, 2H), 7,83-7,76 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,22 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,13-7,03 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 4,92-4,90 (m, 2H), 4,52-4,50 (m, 2H), 4,42-4,40 (m, 3H), 4,25-4,21 (m, 2H), 4,15-4,13 (m, 1H), 3,67-3,59 (m, 3H), 3,42-3,40 (m, 1H), 2,57-2,55 (m, 2H), 2,31-2,29 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,94-1,92 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 4H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,47-1,35 (m, 1H), 1,27-1,25 (m, 2H), 1,23 (s, 9H)
H133		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(3*R*)-3-amino-5-carbamoilpentil]fenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-	747,60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,76 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (q, J = 8,4 Hz, 4H), 7,18 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,11-6,96 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 4,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,62-3,58 (m, 3H), 3,08 (s, 1H), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,34-1,95 (m, 4H), 1,91-1,74 (m, 6H), 1,57-1,42 (m, 4H), 1,43-1,24 (m, 4H), 1,32-1,24 (m, 2H), 0,92 (s, 9H)

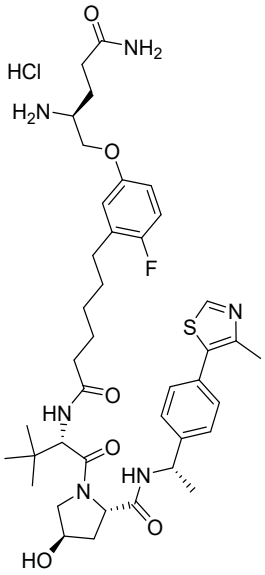
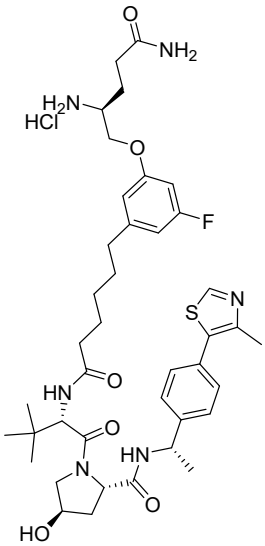
		carboxamida		
H134		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-5-clorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	783,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 7,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,12 (s, 2H), 6,90 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 6,82 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,98-4,85 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 4,24-4,18 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,61 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,38-2,20 (m, 3H), 2,18-2,07 (m, 1H), 2,03 (t, *J* = 10,9 Hz, 1H), 1,98- 1,87 (m, 1H), 1,83-1,68 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,58-1,44 (m, 4H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,32-1,21 (m, 3H), 1,14-1,02 (m, 1H), 0,93 (s, 9H)
H135		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-2-metilfenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirroli	763,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,50-8,28 (m, 3H), 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,07 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,82-6,74 (m, 2H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,14 (dd, *J* = 10,4, 3,5 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 10,4, 5,6 Hz, 1H), 3,64-3,58 (m, 6H), 3,53-3,49 (m, 1H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,35-2,23 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,14-1,87 (m, 3H), 1,84-1,71 (m, 4H), 1,57-1,44 (m, 3H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,35-1,13 (m,

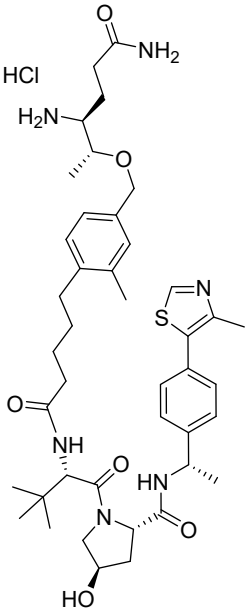
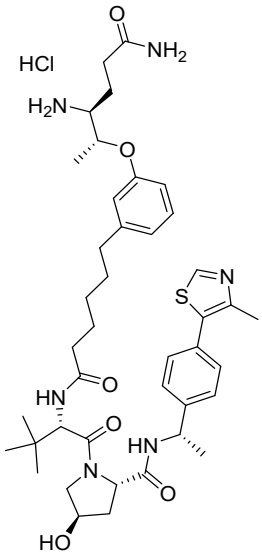
		dina-2-carboxamida		1H), 0,94 (s, 9H)
H136		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]fenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]pirrolidina-2-carboxamida	761,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,38-8,34 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,37-7,27 (m, 4H), 7,21 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,86-6,77 (m, 2H), 4,55 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 17,1, 8,9 Hz, 2H), 4,17 (dd, *J* = 10,3, 3,6 Hz, 1H), 4,04 (dd, *J* = 10,4, 6,4 Hz, 1H), 3,61 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H), 2,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,39-2,22 (m, 2H), 2,14 (dt, *J* = 14,2, 7,2 Hz, 1H), 2,05-1,81 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 5H), 1,60 (s, 3H), 1,53-1,49 (m, 1H), 1,27-1,23 (m, 6H), 1,17-1,09 (m, 1H), 0,94 (s, 9H)
H137		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-4-fluorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-	767,35	(400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,08 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,35-8,32 (m, 3H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,48-7,32 (m, 5H), 7,17-7,04 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,96-4,88 (m, 2H),4,52 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,31-4,20 (m, 2H), 4,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,69-3,56 (m, 6H), 3,54-3,50 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 2H), 2,14-2,10 (m, 1H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,95-1,91 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 2H), 1,57-1,53 (m, 4H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,25 (m, 1H), 0,93 (d, 9H)

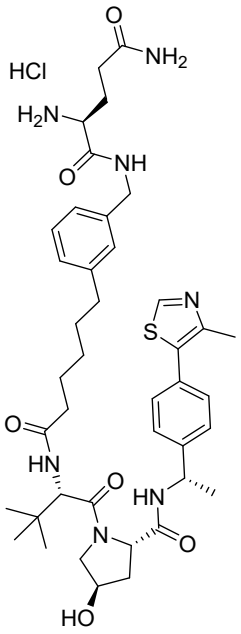
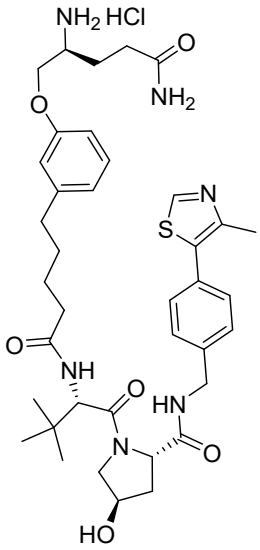
		carboxamida		
H138		Clorhidrato de (2*S*)-2-amino-*N*-[3-(5-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]pentanodiamida	762,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,72 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,47-8,36 (m, 4H), 7,76 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,49-7,36 (m, 7H), 7,24 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,57-4,36 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 2,57-2,55 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 3H), 2,16-1,97 (m, 4H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,64-1,43 (m, 6H), 1,37 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,33-1,20 (m, 3H), 0,92 (s, 9H)
H139		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[6-(3-[[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]fenil)hexanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	749,30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,58 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 3H), 7,85 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,49-7,39 (m, 6H), 7,21 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,89-6,78 (m, 4H), 4,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,51-4,33 (m, 3H), 4,24 (dd, *J* = 15,9, 5,4 Hz, 1H), 3,73-3,63 (m, 2H), 3,40 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,37-2,24 (m, 3H), 2,20-1,81 (m, 4H), 1,62-1,49 (m, 5H), 1,34-1,28 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 0,95 (s, 9H)

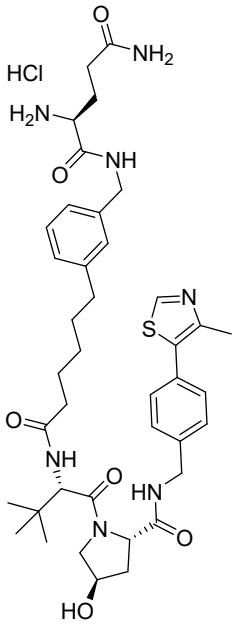
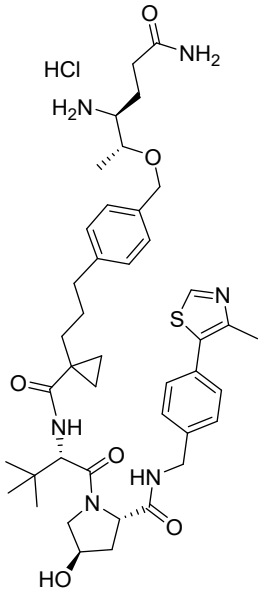
H140		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]fenil]pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	735,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 2H), 7,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,49-7,37 (m, 4H), 7,22 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 3H), 4,92 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,19-4,15 (m, 1H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,52-3,36 (m, 1H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,32-2,28 (m, 2H), 2,18-2,14 (m, 1H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,92 -1,88 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 6H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,58-1,43 (m, 2H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,26-1,22 (m, 1H), 0,94 (s, 9H)
H141		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[5-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-2-metilfenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	763,35	se utilizó crudo en la siguiente etapa sin purificación

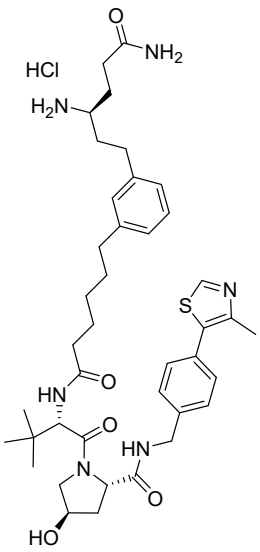
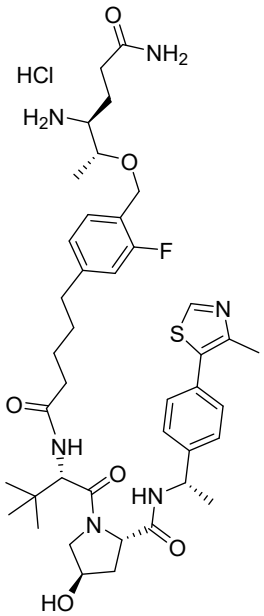
H142		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-5-metilfenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	763,35	se utilizó crudo en la siguiente etapa sin purificación
H143		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-4-metilfenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-	763,35	(400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,70 (s, 1H), 7,41-7,30 (m, 5H), 7,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,52-6,47 (m, 1H), 6,36 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 14,9, 7,4 Hz, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,13-3,94 (m, 4H), 3,63 (d, *J* =11,3, 3,8 Hz, 1H), 3,50 (s, 1H), 2,56-2,52 (m, 4H), 2,36 (d, *J* = 6,8, 2,2 Hz, 2H), 2,19-2,10(m, 3H), 2,03-1,99 (m, 2H), 1,62-1,59 (m, 3H), 1,51-1,47 (m, 3H), 1,46-1,40 (m, 5H), 1,29-1,25 (m, 3H), 1,04 (s, 9H)

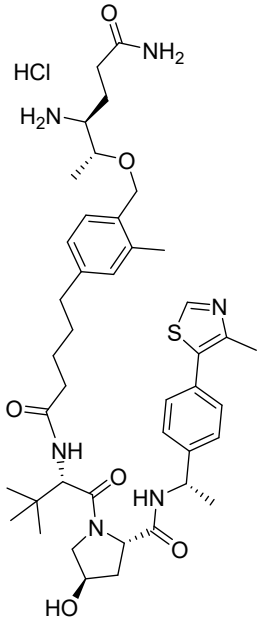
		carboxamida		
H144		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[5-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	767,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,29 (s, 1H), 8,46 (s, 3H), 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 2H), 7,44-7,33 (m, 2H), 7,06 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 6,3, 3,1 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 8,8, 3,8 Hz, 1H), 4,98-4,86 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 4,04 (dd, *J* = 10,3, 6,3 Hz, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,31-2,27 (m, 3H), 2,18-2,01 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,83-1,77 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,57-1,44 (m, 6H), 1,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,33-1,21 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)
H145		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-5-fluorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirroli	767,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 (s, 1H), 8,45-8,41 (m, 3H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,72-6,63 (m, 3H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,30-4,16 (m, 1H), 4,16-4,03 (m, 1H), 3,62-3,58 (m, 6H), 2,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,31-2,27 (m, 2H), 2,18-2,01 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 9H), 1,61-1,57 (m, 2H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,27-1,23 (m, 1H), 0,93 (s, 9H)

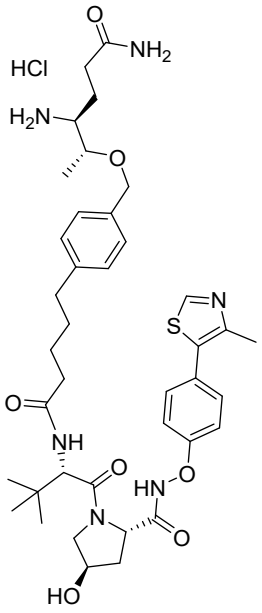
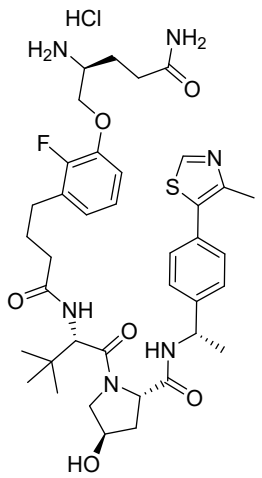
		dina-2-carboxamida		
H146		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-2-metilfenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	777,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,03-7,98 (m, 3H), 7,82 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,16-7,06 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 4,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,54-4,36 (m, 3H), 4,28 (s, 1H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,27 (s, 1H), 2,57-2,54 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,36-2,29 (m, 1H), 2,26-2,23 (m, 5H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,85-1,67 (m, 3H), 1,57-1,46 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)
H147		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-((S)-2-(6-(3-(((2*R*,3*S*)-3,6-diamino-6-oxohexan-2-il)oxi)fenil)hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-*N*-((*S*)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirroli	763,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,35-8,30 (m, 3H), 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,48-7,36 (m, 4H), 7,20 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,89-6,77 (m, 3H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,74-4,69 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,64-3,58 (m, 4H), 3,42-3,30 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,39-2,17 (m, 4H), 2,17-1,97 (m, 2H), 1,97-1,69 (m, 3H), 1,64-1,42 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,13-1,27 (m, 1H),

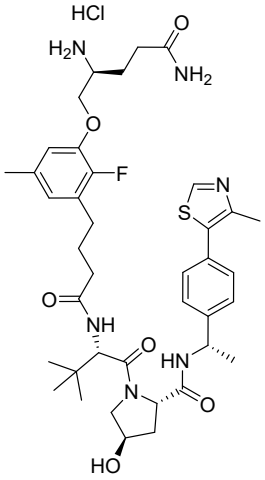
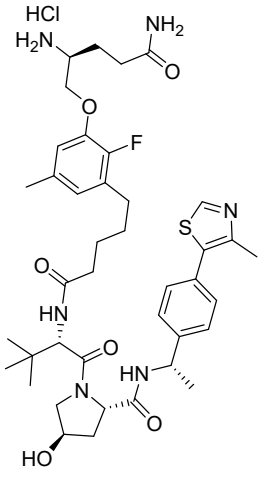
		dina-2-carboxamida		1,23 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H)
H148		Clorhidrato de (2*S*)-2-amino-*N*-[[3-(5-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]metil]pentanodiamida	776,55	se utilizó crudo en la siguiente etapa sin purificación
H149		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]fenil]pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	721,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,97 (s, 1H), 8,99-8,94 (m, 2H), 8,87 (s, 1H), 8,56 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,42-7,39 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 6,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,79-6,69 (m, 1H), 5,09 (dd, *J* = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 4,69 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,48-4,39 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,22 (dd, *J* = 15,8, 5,4 Hz, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,92-3,88 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 2H), 2,88 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,45 (s,

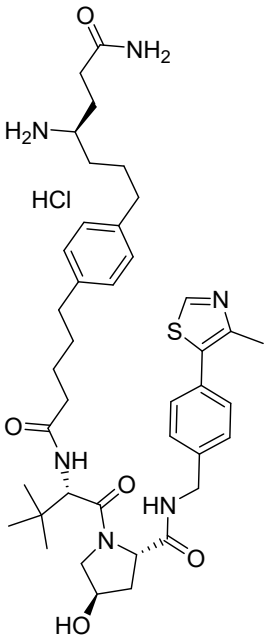
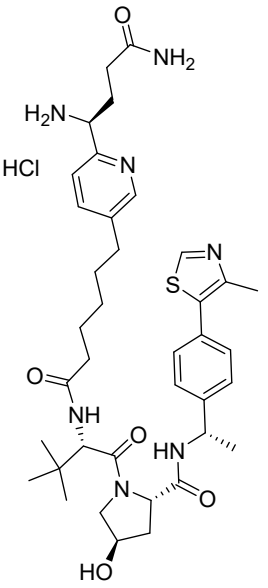
				3H), 2,35-2,33 (m, 1H), 2,32-1,96 (m, 4H), 1,96-1,61 (m, 3H), 1,57-1,47 (m, 3H), 0,94 (s, 9H)
H150		Clorhidrato de (2*S*)-2-amino-*N*-[[3-(5-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]metil]pentanodiamida	762,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 1H), 9,02 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,58 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 14,9 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 4H), 7,24 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,14-7,07 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,48-4,38 (m, 1H), 4,33 (dd, *J* = 11,7, 7,1 Hz, 2H), 4,27-4,18 (m, 1H), 3,93-3,75 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 2H), 2,57-2,54 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,34-2,18 (m, 2H), 2,17-1,86 (m, 4H), 1,61-1,45 (m, 4H), 1,27 (dd, *J* = 14,4, 7,0 Hz, 2H), 0,94 (s, 9H).
H151		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propil]ciclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-	775,50	se utilizó crudo en la siguiente etapa sin purificación

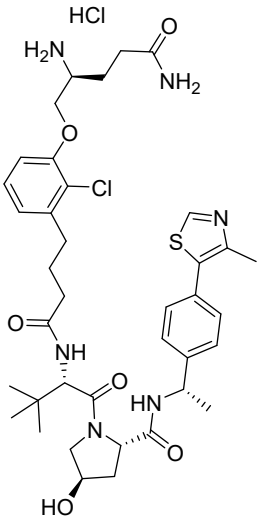
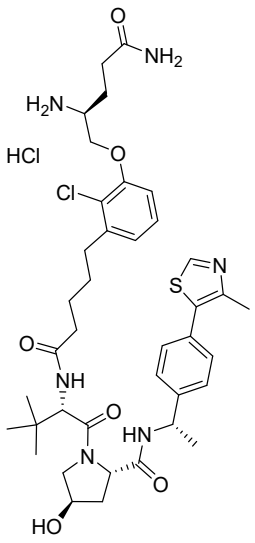
		il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida		
H152		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(3*R*)-3-amino-5-carbamoilpentil]fenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	733,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 (s, 1H), 8,60 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,85 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 4H), 7,19 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 12,4, 5,3 Hz, 3H), 6,04-5,98 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,23 (dd, *J* = 15,9, 5,3 Hz, 1H), 3,72-3,60 (m, 2H), 3,39 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,69-2,58 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,18 (m, 3H), 2,17-2,10 (m, 1H), 2,05 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 4H), 1,62-1,43 (m, 5H), 1,33-1,21 (m, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 0,93 (s, 9H)
H153		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-3-fluorofenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-	781,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,14-8,07 (m, 3H), 7,83 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,49-7,36 (m, 6H), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,63-4,46 (m, 3H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 2H), 3,26 (s, 1H), 2,59 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,36-2,20 (m, 3H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,85-1,68 (m, 4H), 1,58-1,41 (m, 4H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)

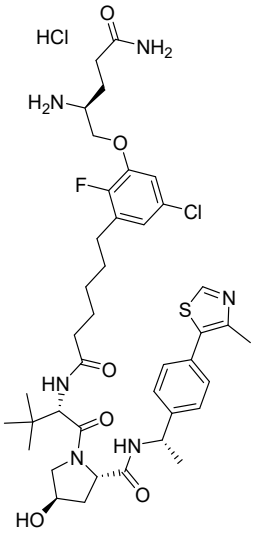
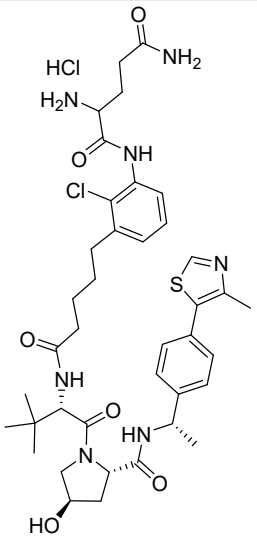
		5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida		
H154		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-3-metilfenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	777,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18 (s, 1H), 8,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,99-6,97 (d, J = 10,0 Hz, 3H), 4,92 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 10,5, 5,3 Hz, 2H), 4,46-4,40 (m, 2H), 4,29-4,27 (m, 1H), 3,87-3,72 (m, 2H), 3,38 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,26-3,24 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,34-2,24 (m, 4H), 2,15 (dd, J = 13,5, 6,4 Hz, 1H), 2,02 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 1,82-1,75 (m, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,09 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,94 (s, 9H)

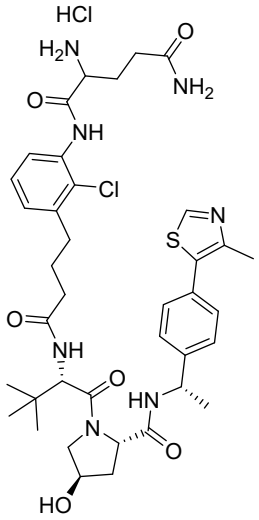
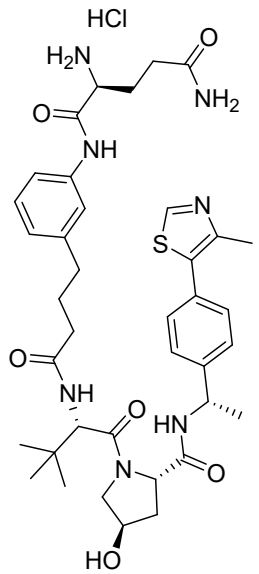
H155		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-amino-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]pirrolidina-2-carboxamida	751,55	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,64 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,52 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,72-3,66 (m, 6H), 3,36-3,34 (m, 1H) 2,66 (s, 1H), 2,60 (s, 2H), 2,49-2,40 (m, 2H), 2,30 (d, J = 18,7 Hz, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H)
H156		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]butanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-	739,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04-9,02 (m, 1H), 8,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,36-8,33 (m, 1H), 8,32-8,27 (m, 2H), 7,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,92-6,86 (m, 1H), 4,92-4,91 (m, 2H), 4,53 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,44-4,42 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,62-3,60 (m, 2H), 2,63-2,58 (m, 2H), 2,50-2,45 (m, 3H), 2,31-2,28 (m, 4H), 2,21-2,18 (m, 1H), 2,04-2,02 (m, 1H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 4H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H)

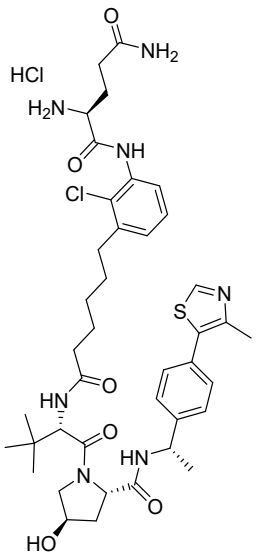
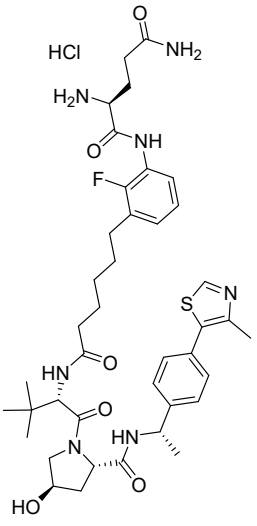
		carboxamida		
H157		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-2-fluoro-5-metilfenil]butanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	753,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (s, 1H), 8,48-8,34 (m, 3H), 7,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 5H), 7,00-6,84 (m, 2H), 6,67 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,53 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 4,17-4,09 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,37-2,28 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,91 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,81-1,72 (m, 8H), 1,38 (s, 3H), 0,95 (s, 9H)
H158		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-2-fluoro-5-metilfenil]pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirroli	767,40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,42-8,32 (m, 3H), 7,80 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,40-7,27 (m, 2H), 6,99-6,80 (m, 2H), 6,72-6,64 (m, 1H), 4,91 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,19 (dd, J = 10,6, 3,6 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 10,6, 6,1 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,36-2,28 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,22-2,08 (m, 2H), 2,06-1,83 (m, 4H), 1,78-1,71 (m, 5H), 1,54-1,45 (m, 5H), 1,37 (s, 3H), 0,92 (s, 9H)

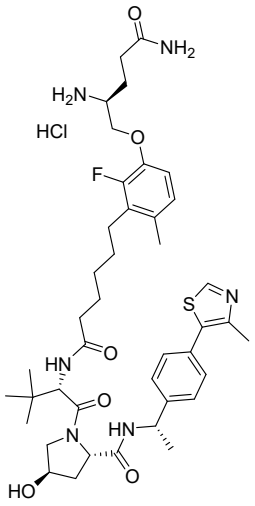
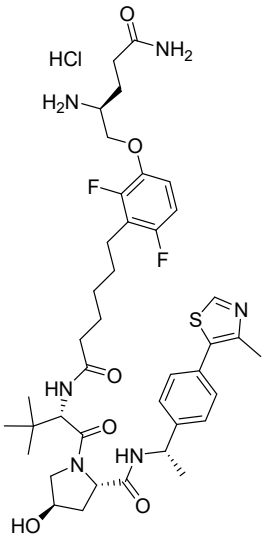
		dina-2-carboxamida		
H159		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[4-[(4*R*)-4-amino-6-carbamoilhexil]fenil]pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	747,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,02-7,78 (m, 4H), 7,53-7,31 (m, 5H), 7,12 (s, 4H), 4,99-4,88 (m, 1H), 4,55-4,38 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,18-3,01 (m, 2H), 2,50-2,37 (m, 5H), 2,35-1,97 (m, 6H), 1,90-1,69 (m, 4H), 1,69-1,45 (m, 10H), 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H)
H160		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[6-[(1*S*)-1-amino-3-carbamoilpropil]piridin-3-il]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirroli	720,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (s, 1H), 9,07 (s, 3H), 9,02-9,01 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,76-8,73 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 8,46-8,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,08-8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,85-7,83 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,50-7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,41-7,36 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,53-4,51 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,45-4,41 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,29-4,27 (m, 1H), 3,61-3,60 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 3,57 (s, 7H), 3,08-3,05 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,36-2,11 (m, 2H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,80-

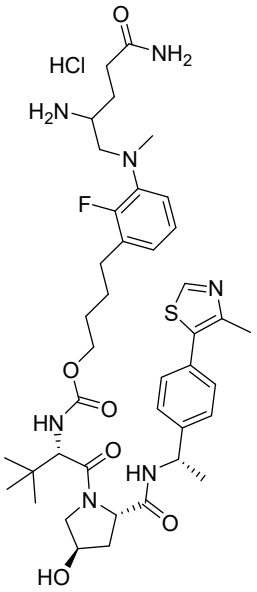
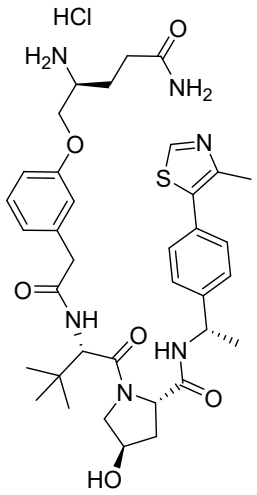
		dina-2-carboxamida		1,75 (m, 3H), 1,62-1,44 (m, 2H), 1,39 (s, 1H), 1,37 (s, 1H), 0,94 (s, 9H)
H161		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-2-clorofenil]butanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	755,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,27 (s, 2H), 7,89 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,71-4,60 (m, 1H), 4,57-4,49 (m, 1H), 4,43 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,26-4,17 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,76-3,63 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 1H), 2,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 4H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,24 (s, 1H), 0,95 (s, 9H)
H162		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-2-clorofenil]pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-	769,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,36 (s, 2H), 7,84 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,25 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,02-6,96 (m, 1H), 4,93 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,31-4,20 (m, 1H), 4,15 (dd, *J* = 10,5, 5,6 Hz, 1H), 3,69-3,57 (m, 3H), 2,70 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,41-

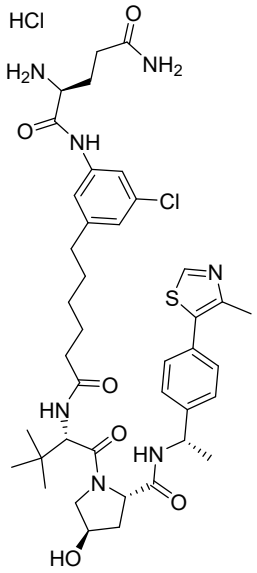
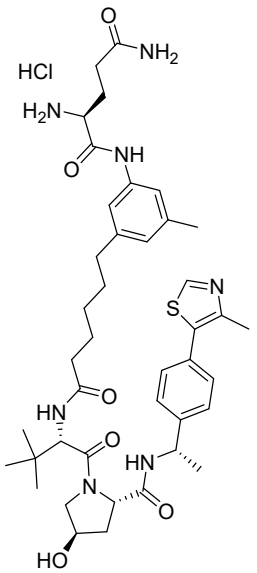
		metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida		2,23 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 1H), 2,07-1,91 (m, 4H), 1,85-1,72 (m, 3H), 1,63-1,60 (m, 1H), 1,59-1,51 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)
H163		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-5-cloro-2-fluorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	801,35	utilizado en la siguiente etapa directamente sin purificación
H164		Clorhidrato de 2-amino-*N*-[2-cloro-3-(4-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-	782,25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,38 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 11,4, 7,0 Hz, 1H), 7,60-7,42 (m, 2H), 7,45-7,26 (m, 2H), 7,29-7,16 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,68-3,58 (m, 4H), 2,74-2,70 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,34-2,30

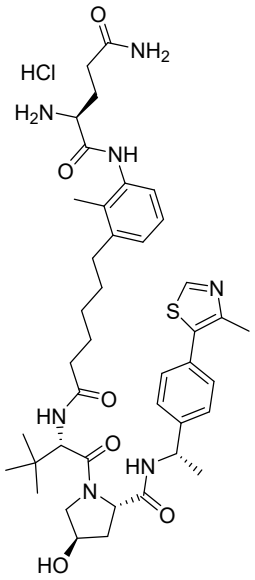
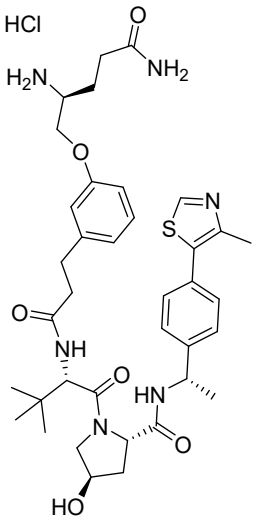
		oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]pentanodiamida		(m, 3H), 2,22-2,03 (m, 3H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,86-1,71 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 4H), 1,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H)
H165		Clorhidrato de (2*S*)-2-amino-*N*-[2-cloro-3-(3-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenil]pentanodiamida	768,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,15 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,93 (p, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 2,72 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,33 (q, *J* = 7,4 Hz, 3H), 2,23-2,19 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 3H), 1,80-1,76 (m, 4H), 1,85-1,73 (m, 2H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H)
H166		Clorhidrato de (2*S*)-2-amino-*N*-[3-(3-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propi	734,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,49 (s, 3H), 8,15 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,25 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,92 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28-3,61 (m, 3H), 2,54-2,51 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,34-2,14 (m, 4H), 2,12-1,98 (m, 4H), 1,79-1,75 (m, 4H), 1,38-1,33 (m, 3H), 0,95 (s, 9H)

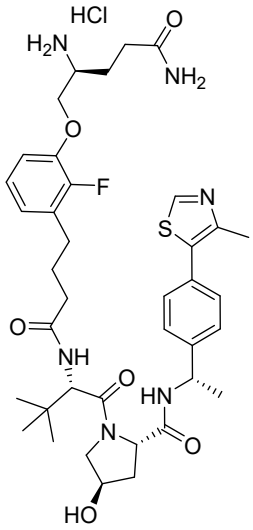
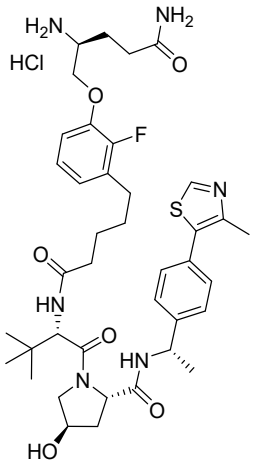
		l)fenil]pentanodiamida		
H167		Clorhidrato de (2*S*)-2-amino-*N*-[2-cloro-3-(5-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]pentanodiamida	796,35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,61-8,32 (m, 5H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,54-7,39 (m, 6H), 7,34-7,22 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,23-4,17 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,73 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,41-2,22 (m, 2H), 2,21-1,98 (m, 4H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,66-1,44 (m, 4H), 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,36-1,19 (m, 1H), 0,95 (s, 9H)
H168		Clorhidrato de (2*S*)-2-amino-*N*-[2-fluoro-3-(5-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]pentanodia	780,40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,45 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,57-8,35 (m, 4H), 7,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (q, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,12 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 2,62 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,34-2,23 (m, 3H), 2,19-1,97 (m, 5H), 1,88-1,72 (m, 1H), 1,65-1,44 (m, 5H), 1,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,35-1,18 (m, 2H), 0,94 (s, 9H)

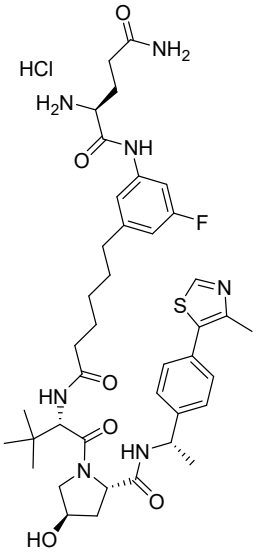
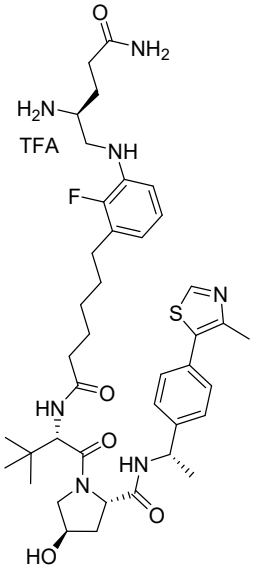
		mida		
H169		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-2-fluoro-6-metilfenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	781,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 2H), 7,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,42-7,32 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,92 (p, *J* =7,3 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,18 (dd, *J* = 10,5, 3,6 Hz, 1H), 4,11-4,07 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 2H), 2,65-2,53 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,39-2,26 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,18-1,97 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,75-1,71 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,55-1,42 (m, 5H), 1,41-1,27 (m, 4H), 0,93 (s, 9H)
H170		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-2,6-difluorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirroli	785,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 4H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,13 (td, *J* = 9,3, 5,3 Hz, 1H), 7,01 (td, *J* = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,92 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,22 (dd, *J* = 10,4, 3,6 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 10,5, 6,1 Hz, 1H), 3,67-3,60 (m, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,39-2,20 (m, 3H), 2,16-1,98 (m, 1H), 1,98-1,84 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,54-1,44 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,30-

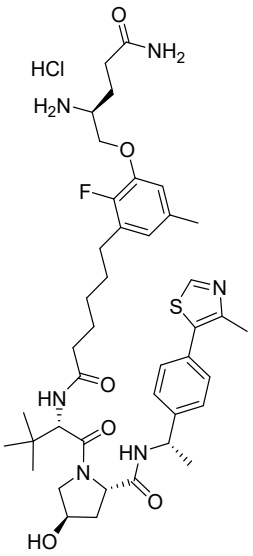
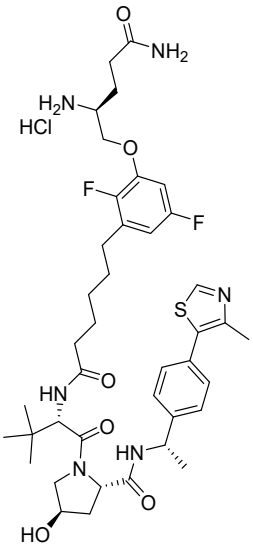
		dina-2-carboxamida		1,26 (m, 2H), 0,92 (s, 9H)
H171		*N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de 4-[3-[(2-amino-4-carbamoilbutil)(metil)amino]-2-fluorofenil]butilo	782,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,50-7,33 (m, 4H), 7,06-6,94 (m, 2H), 6,95-6,84 (m, 2H), 4,91 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,69-3,59 (m, 4H), 3,45-3,34 (m, 2H), 3,14 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,63-2,59 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,31-2,27 (m, 2H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,91-1,71 (m, 4H), 1,60 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)
H172		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]fenil]acetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	693,35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 10,0 Hz, 3H), 8,02 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 4H), 7,22 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,98-6,76 (m, 4H), 4,92-7,88 (m, 1H), 4,59-4,33 (m, 2H), 4,33-3,89 (m, 3H), 3,51-3,30 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,28-2,21 (m, 2H), 2,10-1,69 (m, 4H), 1,41-1,35 (m, 3H), 0,91 (s, 9H)

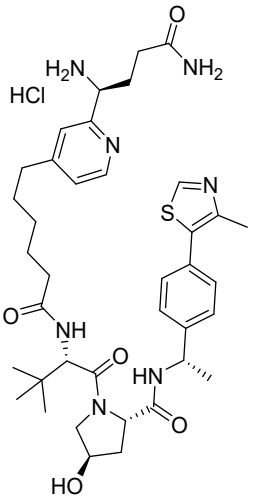
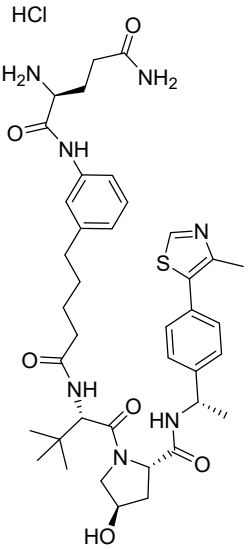
H173		Clorhidrato de (2*S*)-2-amino-*N*-[3-cloro-5-(5-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]pentanodiamida	[(M-1)]$^-$ = 794,55	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 5H), 7,05 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H),4,95-4,80 (m, 3H) 4,53 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,58 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,27 (t, *J* = 7,9 Hz, 3H), 2,18-2,01 (m, 4H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,60-1,44 (m, 4H), 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,33-1,22 (m, 2H), 0,94 (s, 9H)
H174		Clorhidrato de (2*S*)-2-amino-*N*-[3-(5-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-5-metilfenil]pentanodiamida	776,35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,78 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,52-8,43 (m, 3H), 7,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,49-7,38 (m, 4H), 7,29-7,18 (m, 3H), 7,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,79-6,72 (m, 2H), 5,10 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,01-4,83 (m, 1H), 4,63-4,36 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,62 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 3,04-2,45 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,18-2,13 (m, 6H), 1,95-1,70 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 4H), 1,32-1,24 (m, 4H), 0,95 (s, 9H)

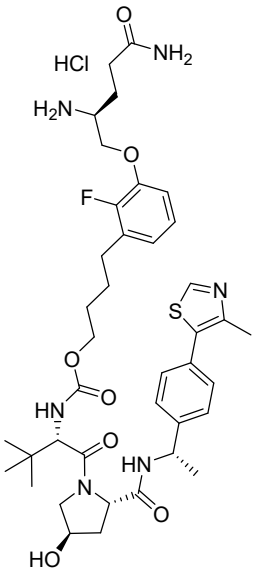
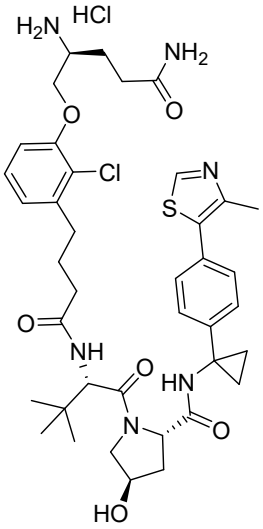
H175		Clorhidrato de (2*S*)-2-amino-*N*-[3-(5-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-2-metilfenil]pentanodiamida	[(M-H)]- = 774,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,18 (s, 1H), 9,13 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,49 (s, 3H), 8,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (q, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,17 (dd, *J* = 5,5, 2,9 Hz, 1H), 7,09 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,77-6,64 (m, 2H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,70-3,56 (m, 3H), 2,57 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,15-1,95 (m, 4H), 1,86-1,65 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 5H), 1,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,36-1,22 (m, 1H), 1,25-1,14 (m, 1H), 1,13-1,02 (m, 1H), 0,92 (s, 9H)
H176		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(3-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]fenil]propanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	707,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,17 (s, 1H), 8,49-8,35 (m, 5H), 7,90 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,20 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,91-6,76 (m, 3H), 5,76 (s, 1H), 4,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,17 (dd, *J* = 10,4, 3,5 Hz, 1H), 4,04 (dd, *J* = 10,4, 6,4 Hz, 1H), 3,60-3,55 (m, 3H), 2,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 3H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,08-1,73 (m, 5H), 1,38-1,33 (m, 3H), 0,91 (s, 9H)

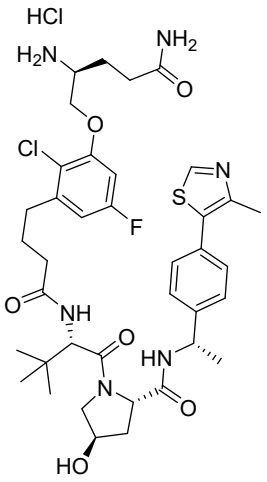
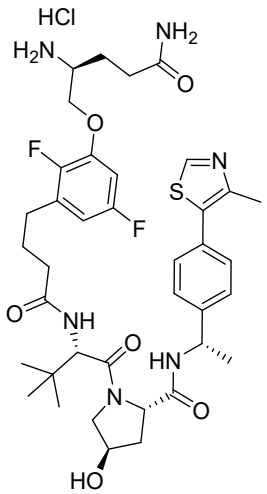
H177		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]butanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	739,30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,44-4,36 (m, 4H), 7,88 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (q, *J* = 8,1 Hz, 4H), 7,12-7,04 (m, 2H), 6,95-6,85 (m, 2H), 4,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,34-4,12 (m, 3H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,53-3,49 (m, 2H), 2,61 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 3H), 2,09-1,89 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 5H), 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H)
H178		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-	753,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,06-6,94 (m, 2H), 6,85-6,77 (m, 2H), 6,76-6,67 (m, 2H), 5,12-5,10 (m, 1H), 4,92 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,56-4,48 (d,*J* = 7,3 Hz 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29-4,27 (m, 1H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,67-3,56 (m, 2H), 2,97-2,95 (m, 1H), 2,60 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,17-2,14 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,86-1,70 (m, 2H), 1,57-1,44 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)

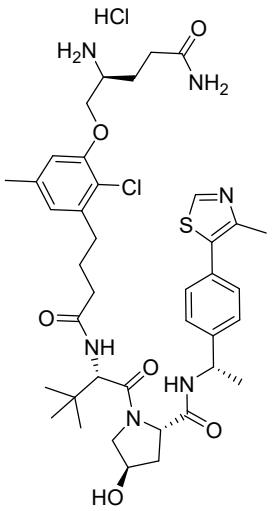
		carboxamida		
H179		Clorhidrato de (2*S*)-2-amino-*N*-[3-fluoro-5-(5-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]pent-anediamida	780,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,25 (s, 1H), 9,19 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 8,43 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,40 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,85-6,75 (m, 1H), 4,98-4,92 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (q, *J* = 8,0, 7,3 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,60 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 2,55 (t, *J* = 7,7 Hz, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,34-2,19 (m, 3H), 2,19-1,95 (m, 4H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,64-1,42 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,27 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 0,93 (s, 9H)
H180		Trifluoroacetato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2-amino-4-carbamoilbutil)amino]-2-fluorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-	766,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,90 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,62 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,50 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,32-3,18 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 3H), 2,15-2,07 (m, 1H), 2,02 (d, *J* = 15,4 Hz, 2H), 1,84-1,80 (m, 3H), 1,57-1,46 (m, 4H), 1,41-1,37 (m, 3H), 1,24-1,20 (m, 6H), 0,94 (s, 9H)

		carboxamida		
H181		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-2-fluoro-5-metilfenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	781,35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 7,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (q, J = 8,2 Hz, 5H), 6,85 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,19 (dd, J = 10,5, 3,8 Hz, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,52-3,42 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,34-2,26 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,18-1,95 (m, 3H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,58-1,44 (m, 4H), 1,41-1,34 (s, 3H), 1,31-1,18 (m, 3H), 0,92 (s, 9H)
H182		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-2,5-difluorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirroli	785,40	(300 MHz, CD3OD) δ 10,03 (s, 1H), 7,63-7,46 (m, 4H), 6,93-6,81 (m, 1H), 6,74-6,65 (m, 1H), 5,04 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,66-4,53 (m, 2H), 4,45 (br, 1H), 4,30 (dd, J = 10,5, 3,5 Hz, 1H), 4,21-4,13 (m, 1H), 3,90 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,76-3,69 (m, 5H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,52 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,37-2,15 (m, 2H), 2,15-2,03 (m, 2H), 2,01-1,87 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 4H), 1,53 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,47-1,27 (m, 2H), 1,05 (s, 9H)

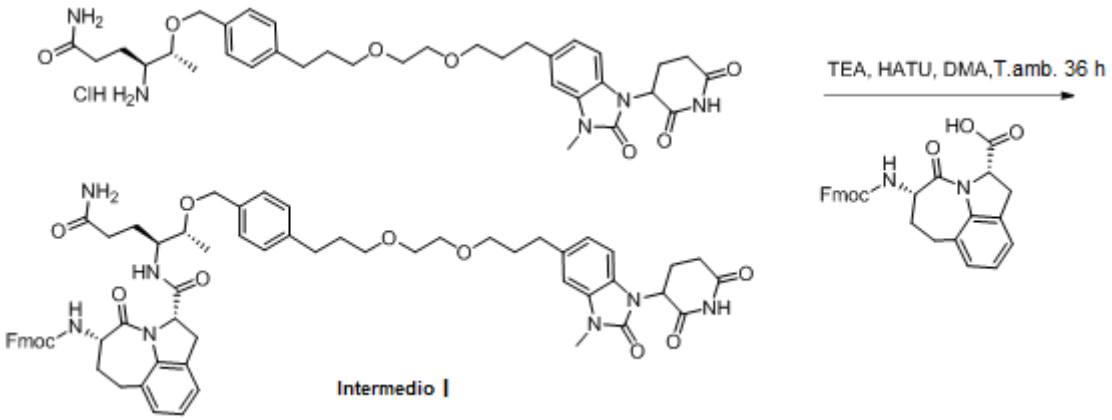
		dina-2-carboxamida		
H183		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[2-[(1*S*)-1-amino-3-carbamoilpropil]piridin-4-il]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	720,30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (s, 3H), 9,02 (s, 1H), 8,87-8,85 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,41-8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81-7,78 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,45-7,27 (q, *J* = 8,3 Hz, 4H), 6,85 (s, 1H), 4,93-4,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,53-4,38 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,56 (s, 4H), 3,09-3,00 (m, 4H), 2,45 (s, 2H), 2,33-2,11 (m, 1H), 2,07 (s, 2H), 1,78-1,74 (m, 3H), 1,53 (s, 2H), 1,38-1,28 (d, J= 7,0 Hz, 2H), 1,23-1,16 (m, 5H), 0,93 (s, 9H)
H184		Clorhidrato de (2*S*)-2-amino-*N*-[3-(4-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]pentanodia	748,40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,55 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,39-8,30 (m, 5H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,52-7,34 (m, 7H), 7,30-7,25 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 2H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,55-4,41 (m, 2H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 2,61-2,57 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,31-2,14 (m, 2H), 2,09-1,77 (m, 5H), 1,59-1,48 (m, 5H), 1,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,27-1,25 (m, 1H), 0,95 (s, 9H)

		mida		
H185		*N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de 4-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]butilo	769,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,6 Hz, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,19 (s, 2H), 7,10-7,03 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,90 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,31-4,10 (m, 3H), 3,97 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 3,67-3,57 (m, 4H), 2,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,33-2,29 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,93 (s, 2H), 1,84 -1,71 (m, 6H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)
H186		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-2-clorofenil]butanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]pirrolidina-2-carboxamida	767,20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,88-8,83 (m, 1H), 8,39-8,33 (m, 2H), 8,02 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m,1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 7,30-7,19 (m, 2H), 7,10-7,02 (m, 1H),7,01-6,90 (m, 2H), 4,58 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,45-4,39 (m, 4H), 3,68-3,65 (m, 1H), 3,63-3,51 (m, 5H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,37-2,20 (m, 4H), 2,04-1,94 (m, 3H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 2H), 0,96 (s, 9H)

H187		Clorhidrato de (2*S*)-2-amino-*N*-[2-cloro-3-(5-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]pentanodiamida	773,25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,47-8,30 (m, 4H), 7,91 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48-7,38 (m, 4H), 7,12-7,06 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,87 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,54 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,35-4,24 (m, 2H), 4,19-3,77 (m, 2H), 3,60-3,57 (m, 2H), 2,71 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,34-2,30 (m, 3H), 2,19-1,98 (m, 4H), 1,87-1,71 (m, 3H), 1,39 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,26-1,24 (m, 1H), 0,96 (s, 9H)
H188		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-2,5-difluorofenil]butanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	757,30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,40-8,36 (m, 3H), 7,91 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,52-7,41 (m, 4H), 7,42-4,38 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,13-5,10 (m, 1H), 4,93 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 4,20-4,18 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 3H), 2,61-2,54 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,31-2,29 (m, 3H), 2,26-2,10 (m, 2H), 1,98-1,95 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 3H), 1,39 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H)

H189		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]-2-cloro-5-metilfenil]butanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	769,00	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,46-8,32 (m, 4H), 7,89 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,47 -7,41 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 4,13 (dd, *J* = 10,5, 5,7 Hz, 1H), 3,62-3,61 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,36-2,23 (m, 5H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,05-1,91 (m, 3H), 1,83-1,73 (m, 3H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H)

((3S,6S)-6-(((2R,3S)-6-amino-2-((4-(3-(2-(3-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)propoxi)etoxi)propil)bencil)oxi)-6-oxohexan-3-il)carbamoil)-4-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-3-il)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (Intermedio I)



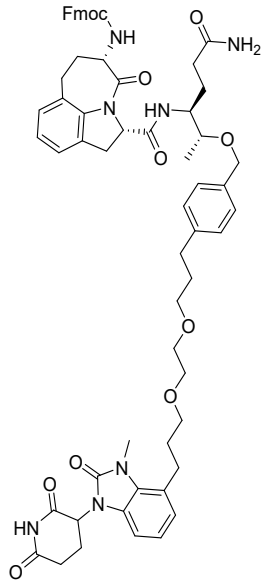
[0001092] A una solución de ácido (3S,6S)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-6-carboxílico (139 mg, 0,30 mmol) en DMA (7,00 ml) se agregaron TEA (120 mg, 1,19 mmol) y HATU (147 mg, 0,39 mmol) a 0 °C bajo

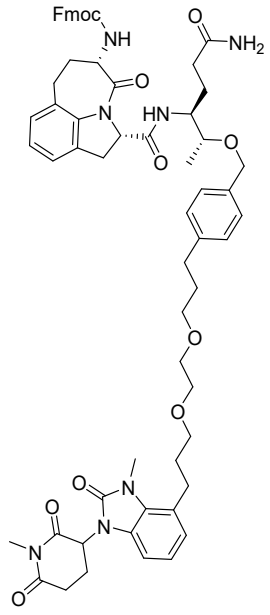
atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente seguido por la adición de clorhidrato de (4S,5R)-4-amino-5-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)propil]fenil]metoxi)hexanamida (200 mg, 0,30 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Luego de terminación, la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/L de AcOH); Eluyente B: ACN; Gradiente: 30 % - 50 % de B en 20 min; Índice de Fluidez: 50 ml/min; Detector: UV 220/200 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 46 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (200 mg, 62 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,75 (q, J = 7,0 Hz, 3H), 7,43 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,20-7,08 (m, 4H), 7,08-6,92 (m, 5H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,27 (p, J = 8,3, 7,3 Hz, 3H), 4,13 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,48-3,38 (m, 4H), 3,32-3,33 (m, 9H),3,05 (s, 2H), 2,85 (d, J = 15,9 Hz, 2H), 2,56-2,73 (m, 5H), 2,2,00-2,10 (m, 1H), 1,92-1,75 (m, 5H), 1,56 (s, 1H), 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 3H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 1088,30.

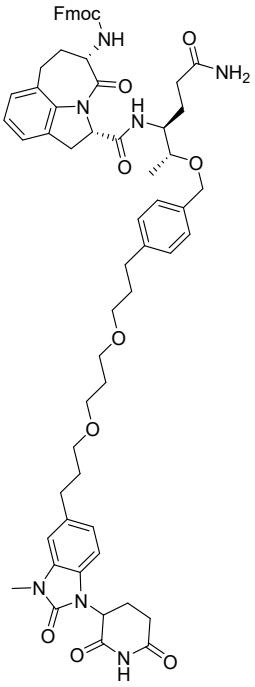
[0001093] Los siguientes intermedios en la **Tabla 50** se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento anterior para preparar el Intermedio I.

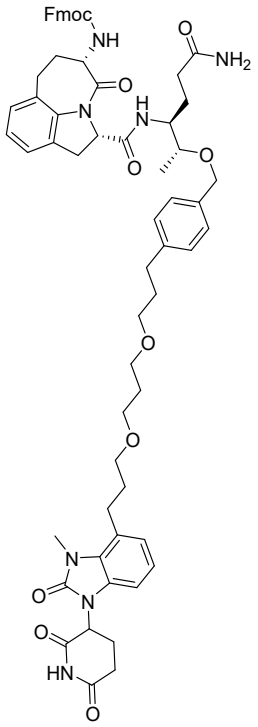
Tabla 50. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

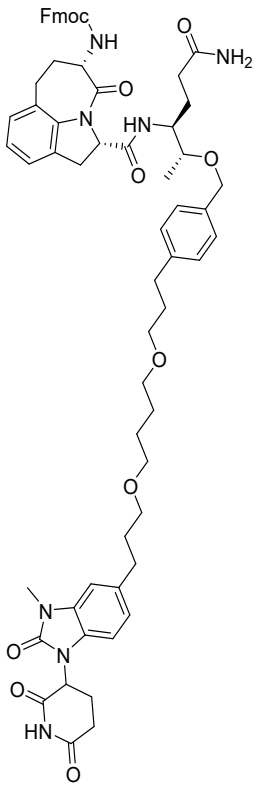
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H RMN**

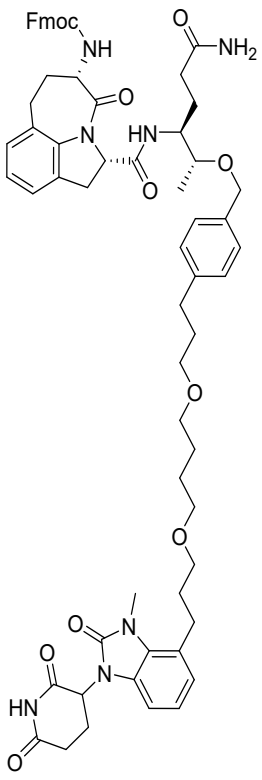
I1		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]etoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1088,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,75 (q, J = 8,0, 7,5 Hz, 3H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,17 (d, J =7,7 Hz, 3H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,00-6,93 (m, 3H), 6,91-6,84 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,36 (dd, J = 12,4, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,25 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,56 (m, 3H), 3,52 (m, 3H), 3,44 (dt, J = 27,9, 6,2 Hz, 4H), 3,32 (s, 4H), 3,07 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 2,96 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,85 (d, J = 17,2 Hz, 2H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,82 (m, 5H), 1,54 (s, 1H), 1,07 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

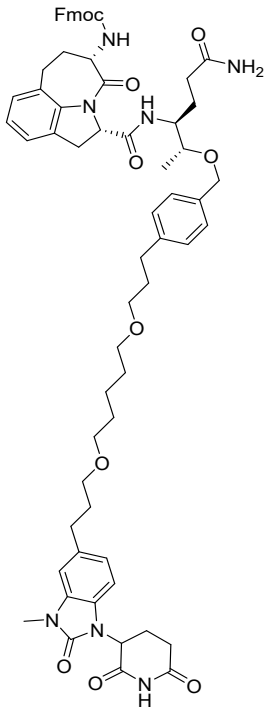
I2		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(2-[3-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]etoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	[(M + 23)]$^+$ = 1102,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,74 (q, J = 8,9, 8,0 Hz, 3H), 7,43 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,26-7,08 (m, 4H), 7,04 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 6,94-6,84 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,76 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 5,47-5,39 (m, 1H), 5,06 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 4,13 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,52 (s, 4H), 3,49-3,36 (m, 5H), 3,32 (s, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,96 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,61 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,50 (s, 2H), 2,08 (d, J =1,5 Hz, 3H), 1,81 (m, 6 H), 1,56 (s, 1H), 1,07 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

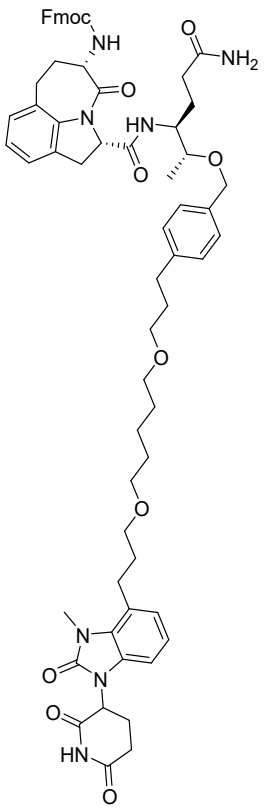
I3		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(3-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]propoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1102,6	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 (d, *J* = 35,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,64 (s, 2H), 7,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,06 (s, 3H), 6,93-6,84 (m, 2H), 6,72 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,20 (d, *J* = 19,3 Hz, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,39 (m, 4 H), 4,26 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,53 (t, *J* = 6,2 Hz, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,23 (s, 1H), 3,10 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 2,97-2,81 (m, 1H), 2,72 (dd, *J* = 19,5, 11,8 Hz, 5H), 2,32 (s, 1H), 2,22 (s, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,89 (d, *J* = 7,0 Hz, 5H),1,65 (s, 8H), 1,28 (s, 1H), 1,22 (s, 3H).

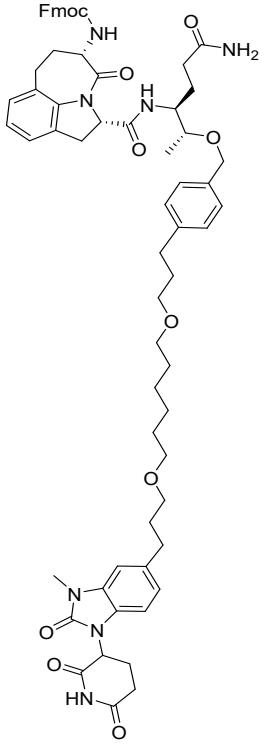
I4		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(3-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]propoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1102,7	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,70 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,43-7,30 (m, 5H), 7,23 (d, *J* = 7,7 Hz, 3H), 7,13 (d, *J* = 7,7 Hz, 3H), 7,09-7,00 (m, 5H), 7,02-6,90 (m, 3H), 5,33 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,44-4,35 (m, 3H), 4,32 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,64 (s, 4H), 3,52 (dd, *J* = 12,3, 6,1 Hz, 7H), 3,41 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 3,13 (s, 2H), 3,08-3,00 (m, 3H), 2,79 (d, *J* = 14,1 Hz, 3H), 2,68 (t, *J* = 7,7 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 8, 1,87 (s, 8H), 1,66 (s,1H), 1,18 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

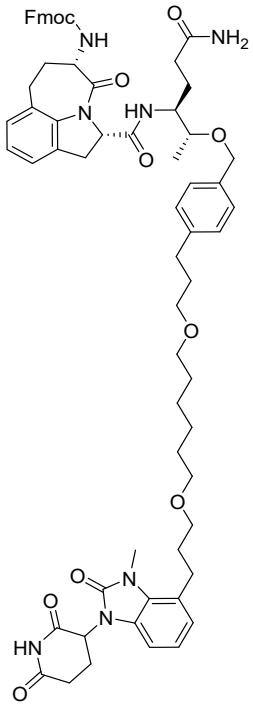
I5		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(4-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]butoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1116,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,96-7,69 (m, 5H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (dt, *J* = 34,1, 7,4 Hz, 4H), 7,23-6,93 (m, 10H), 6,87 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 5,16-4,93 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,27 (p, *J* = 5,9, 5,2 Hz, 2H), 4,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,45-3,34 (m, 9H), 3,12-2,98 (m, 2H), 2,87 (dd, *J* = 16,6, 9,6 Hz, 3H), 2,64 (m, 9H), 2,25 (s, 1H), 2,16-1,94 (m, 5H), 1,80 (dp, *J* = 14,0, 6,7 Hz, 5H), 1,56 (p, *J* = 3,2 Hz, 5H), 1,24 (s, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H).

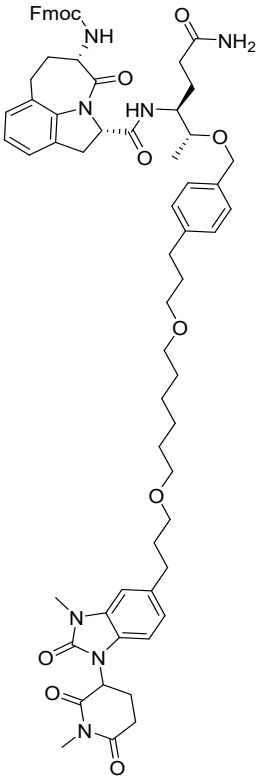
I6		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(4-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]butoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1116,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,75 (q, J = 7,3 Hz, 3H), 7,43 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,99-6,93 (m, 2H), 6,86 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,36 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,27 (dd, J = 12,5, 7,0 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,47-3,34 (m, 13 H), 3,30 (s, 1H), 2,95 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,87 (s, 1H), 2,67-2,56 (m, 3H), 2,53 (s, 3 H), 2,25 (s, 1H), 2,08 (s, 2H), 1,80 (m, 5H), 1,57 (s, 5H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

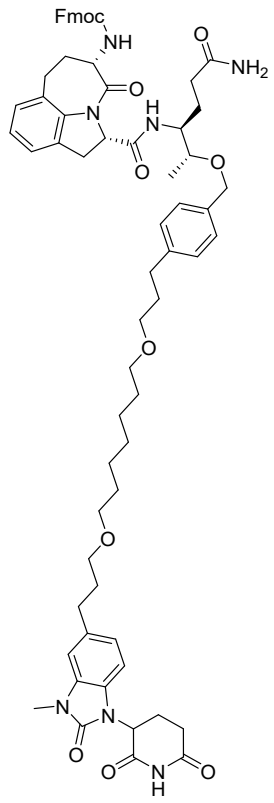
I7		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]hexil)oxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1130,5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,15-6,91 (m, 6H), 5,30 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 17,8, 8,9 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,44 (t, *J* = 6,5 Hz, 5H), 3,38 (s, 2H), 3,13 (s, 1H), 3,00 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,75 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,67 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,16 (s, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,88 (dq, *J* = 14,6, 7,5, 7,0 Hz, 3H), 1,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H), 1,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,31 (s, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

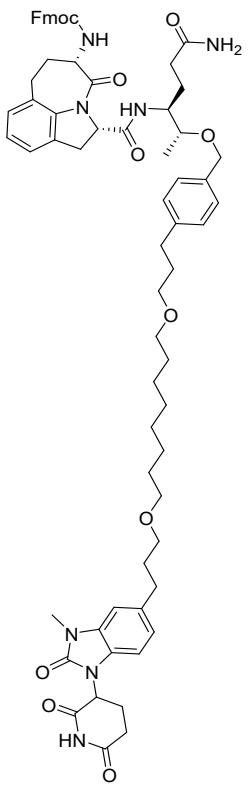
I8		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[(5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]pentil)oxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1130,75	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,72 (dt, *J* = 17,3, 8,1 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,15-6,89 (m, 9H), 5,33 (dd, *J* = 12,0, 5,0 Hz, 1H), 5,10 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,47-4,35 (m, 2H), 4,34-4,23 (m, 1H), 3,97 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,52-3,40 (m, 7H), 3,40 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,12 (s, 2H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,78 (d, *J* = 14,5 Hz, 2H), 2,67 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,24 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,18-2,03 (m, 3H), 1,88 (s, 4H), 1,85 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,18 (s, 3H).

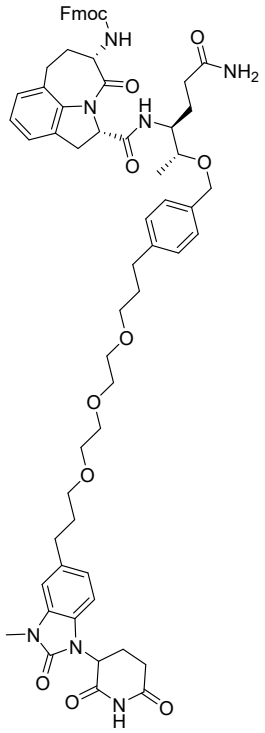
I9		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]hexil)oxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1144,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,75 (q, J = 8,1, 7,6 Hz, 3H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,17 (m, 3H), 7,14-6,94 (m, 7H), 6,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,34 (dd, J = 12,5, 5,5 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,26 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 4,13 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,67-2,55 (m, 5H), 2,49 (m, 9H), 2,08 (s, 1H), 2,02 (s, 5H), 1,79 (dt, J = 15,7, 7,5 Hz, 6H), 1,51 (m, 6H), 1,33 (s, 1H), 1,24 (s, 1H), 1,08 (s, 3H).

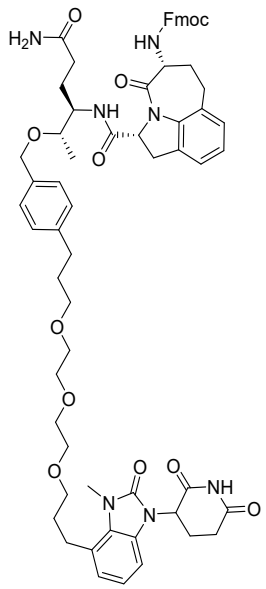
I10		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]hexil)oxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1144,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 7,7, 3,9 Hz, 2H), 7,84 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,75 (q, J = 8,1, 7,6 Hz, 3H), 7,43 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 9,5, 5,6 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,00-6,91 (m, 3H), 6,86 (dd, J = 5,6, 3,3 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,37 (dd, J = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,28 (dd, J = 12,7, 7,1 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,33-3,46 (m, 8H), 2,95 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,77-2,58 (m, 2H), 2,58 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,51-2,52 (m, 3H), 2,12-1,94 (m, 5H), 1,69-1,85 (m, 6H), 1,52 (s, 5H), 1,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 1,32-1,36 (m, 4H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

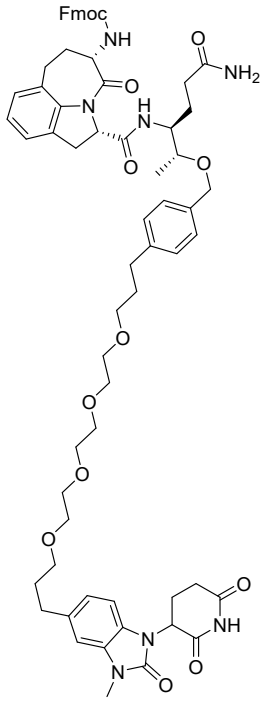
I11		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[(6-[3-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]hexil)oxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1158,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,79-7,69 (m, 3H), 7,43 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,96 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,40 (dd, J = 13,0, 5,3 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,28 (dd, J = 12,5, 7,2 Hz, 3H), 4,13 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,48-3,41 (m, 1H), 3,35-3,39 (m, 7H), 3,32 (s, 4H), 3,09 (s, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,02-2,91 (m, 1H), 2,86 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,67-2,53 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,87-1,71 (m, 6H), 1,51 (s, 6H), 1,39-1,29 (m, 4H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

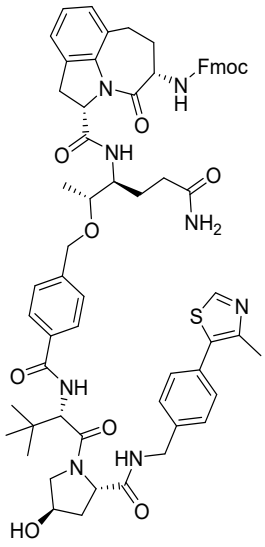
I12		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[(7-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]heptil)oxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1158,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,75 (q, J = 7,0 Hz, 3H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 7,14-6,92 (m, 7H), 6,90-6,82 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,34 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,45 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,35-3,34 (m, 5H), 3,06 (dt, J = 23,6, 12,4 Hz, 2H), 2,86 (dd, J = 16,4, 9,8 Hz, 2H), 2,77-2,54 (m, 7H), 2,11 (s, 0H), 2,08-1,97 (m, 10H), 1,85-1,72 (m, 6H), 1,50 (s, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,35-1,25 (m, 6H), 1,24 (s, 1H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

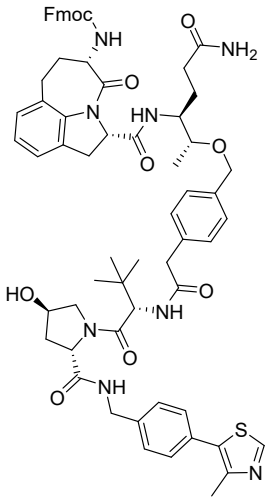
I13		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[(8-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]octil)oxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1172,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,75 (q, J = 6,5, 5,8 Hz, 3H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,19-7,13 (m, 3H), 7,14-6,92 (m, 7H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,27 (dd, J = 12,4, 7,0 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,48-3,29 (m, 7H), 3,13-2,98 (m, 2H), 2,97-2,81 (m, 2H), 2,76-2,61 (m, 3H), 2,58 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,19 (s, 1H), 2,08 (s, 1H), 2,07-2,04 (m, 4H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,89-1,70 (m, 6H), 1,60-1,45 (m, 5H), 1,40-1,35 (m, 3H), 1,31-1,22 (m, 8H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

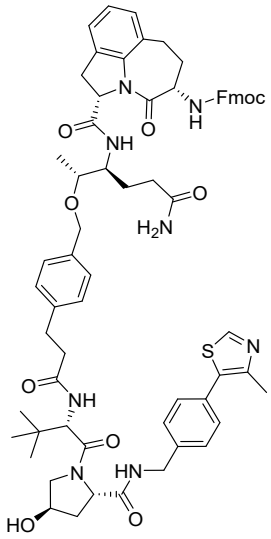
I14		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)etoxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1132,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,77-7,67 (m, 3H), 7,43 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,25-7,13 (m, 3H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,07-7,00 (m, 4H), 7,00-6,92 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,76 (s, 3H), 5,33 (dd, J = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 5,12-5,02 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,34-4,25 (m, 3H), 4,13 (s, 1H), 3,76 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 3,57-3,53 (m, 4H), 3,52-3,47 (m, 4H), 3,45-3,35 (m, 5H), 3,18-2,97 (m, 2H), 2,93-2,80 (m, 3H), 2,72-2,63 (m, 3H), 2,62-2,54 (m, 3H), 2,16-1,94 (m, 5H), 1,87-1,70 (m, 5H), 1,56 (s, 1H), 1,07 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

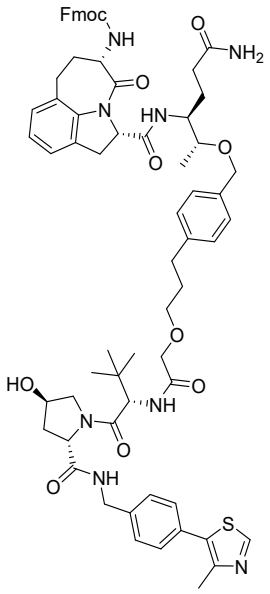
I15		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]etoxi)etoxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1132,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,98-7,67 (m, 6H), 7,54 (s, 1H), 7,44-7,30 (m, 4H), 7,19-6,91 (m, 9H), 6,86 (dd, *J* = 5,9, 3,1 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,82-5,65 (m, 5H), 5,36 (dd, *J* = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,30-4,22 (m, 3H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,58-3,35 (m, 15H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,95 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,85 (d, *J* = 17,8 Hz, 2H), 2,73-2,63 (m, 1H), 2,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,14-1,95 (m, 4H), 1,82-1,66 (m, 5H), 1,55 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,07 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

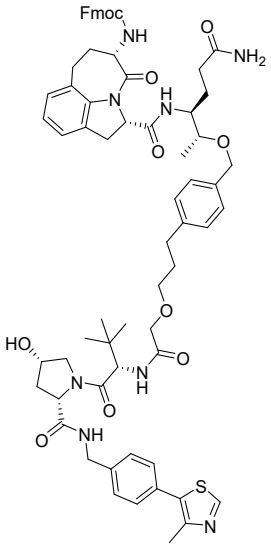
I16		(9*H*-fluoren-9-il)metil *N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[16-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]-4,7,10,13-tetraoxahexadecan-1-il]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	[(M/2 + 18)]$^+$ = 606,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,94-7,82 (m, 3H), 7,81-7,72 (m, 3H), 7,43 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,35 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,22-7,14 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,08-6,93 (m, 5H), 6,87 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,28 (dd, *J* = 12,3, 6,8 Hz, 2H), 4,12 (dd, *J* = 8,5, 3,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,58-3,30 (m, 17H), 3,16-2,99 (m, 1H), 2,87 (t, *J* = 13,9 Hz, 2H), 2,77-2,54 (m, 6H), 2,54-2,51 (m, 7H), 2,09 (s, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,85-1,69 (m, 6H), 1,56 (s, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

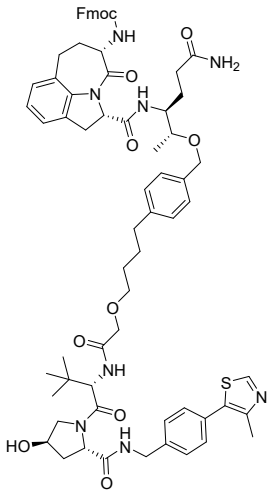
I17		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1143,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,92-7,83 (m, 4H), 7,79 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 4H), 7,45-7,36 (m, 5H), 7,34-7,30 (m, 4H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,16 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,78 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,54-4,43 (m, 3H), 4,39 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,32-4,20 (m, 4H), 3,82 (s, 1H), 3,73 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,32-3,26 (m, 3H), 3,18 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,06 (s, 2H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 4H), 2,13-2,01 (m, 6H), 1,78 (s, 2H), 1,56 (s, 1H), 1,04 (d, J = 9,0 Hz, 9H).

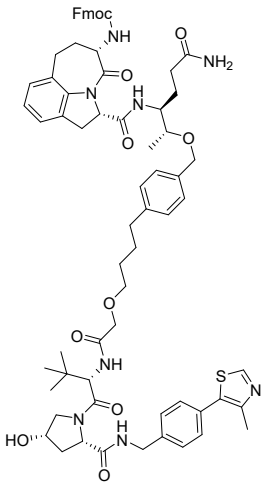
I18		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1157,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,58 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,78-7,71 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,47-7,30 (m, 8H), 7,25-7,14 (m, 5H), 7,06 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,97 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,49-4,38 (m, 4H), 4,35 (s, 1H), 4,32-4,18 (m, 4H), 4,12 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,71-3,59 (m, 3H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,08 (dd, *J* = 16,6, 7,4 Hz, 1H), 2,47-2,43 (m, 3H), 2,08-2,07 (m, 3H),2,08 (s, 3H), 2,04 (s, 2H), 2,04 (d, *J* = 16,8 Hz, 2H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,07 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,92 (s, 9H).

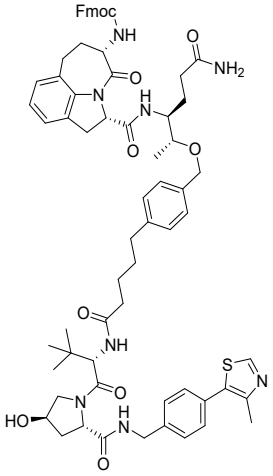
I19		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]etil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1171,8	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 5H), 7,26 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 6,22-6,07 (m, 1H), 5,92 (d, *J* = 46,8 Hz, 1H), 5,21-5,05 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 4,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,35 (d, *J* = 19,6 Hz, 2H), 4,28-4,19 (m, 1H), 4,06-3,82 (m, 2H), 3,60 (dd, *J* = 10,7, 4,0 Hz, 2H), 3,44-3,31 (m, 2H), 3,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,10 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 2,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,60-2,50 (m, 4H), 2,43 (s, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,12 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,88-1,78 (m, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,90 (s, 9H).

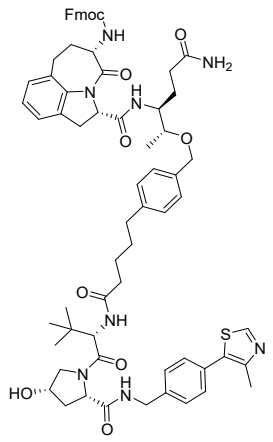
I20		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1215,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,61 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,80-7,69 (m, 3H),7,43-7,35 (m, 9H), 7,18-7,11 (m, 5H), 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,81-5,72 (m, 3H), 5,16 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,46 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,30-4,23 (m, 3H), 4,13 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,70-3,59 (m, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,52-3,44 (m, 4H), 3,06 (s, 2H), 2,85 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,64 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,15-2,04 (m, 5H), 1,95-1,71 (m, 4H), 1,07 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).

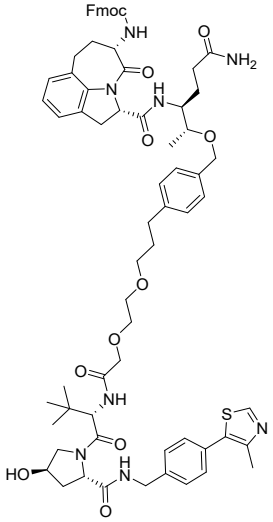
I21		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1215,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,67 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,77-7,70 (m, 3H), 7,48-7,35 (m, 7H), 7,16-7,10 (m, 6H), 7,07-7,01 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,47-4,35 (m, 5H), 4,35-4,24 (m, 5H), 4,12 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,63-3,50 (m, 7H), 3,46 (dt, J = 11,9, 6,2 Hz, 3H), 2,86 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,64 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,12-2,07 (m, 5H), 1,08 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H).

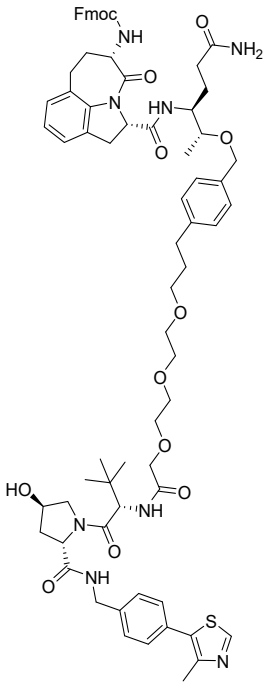
I22		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)butil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1229,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,80-7,66 (m, 3H), 7,47-7,29 (m, 9H), 7,19-7,09 (m, 5H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,82-5,71 (m, 4H), 5,15 (s, 1H), 5,06 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,34-4,30 (m, 3H), 4,30-4,22 (m, 3H), 4,13 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,70-3,58 (m, 2H), 3,50 (s, 4H), 3,06 (s, 1H), 2,86 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,47-2,42 (m, 3H), 2,15-2,00 (m, 4H), 1,90 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,79 (s, 1H), 1,74-1,57 (m, 5H), 1,07 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 1,9 Hz, 9H).

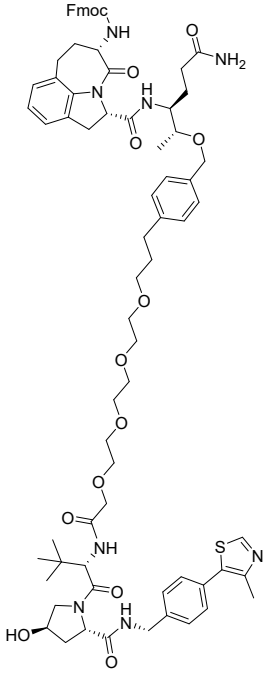
I23		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)butil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1229,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,80-7,70 (m, 3H), 7,47-7,30 (m, 7H), 7,20-7,11 (m, 3H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,44 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,47-4,34 (m, 4H), 4,34-4,20 (m, 5H), 4,13 (s, 1H), 3,93-3,85 (m, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,51-3,39 (m, 4H), 3,05 (s, 2H), 2,86 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,58 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,50-2,49 (m, 5H), 2,43 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,62 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 1,58-1,52 (m, 4H), 1,07 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).

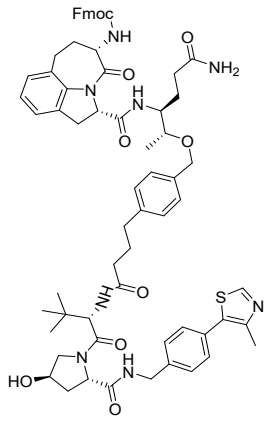
I24		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1200,0	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,88 (s, 1H), 8,63 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,69 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,43-7,38 (m, 4H), 7,32 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,10-7,00 (m, 3H), 5,12 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,57 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,46 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,36-4,29 (m, 2H), 4,25 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,02-3,88 (m, 2H), 3,81 (dd, *J* = 10,9, 3,9 Hz, 1H), 3,63 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,46 (dd, *J* = 16,5, 11,0 Hz, 1H), 3,37 (s, 4H), 3,14 (s, 2H), 3,01 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 2,62 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,31-2,15 (m, 6H), 2,09 (ddd, *J* = 13,3, 9,1, 4,6 Hz, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,70-1,61 (m, 4H), 1,20-1,17 (m, 3H), 1,04 (s, 9H).

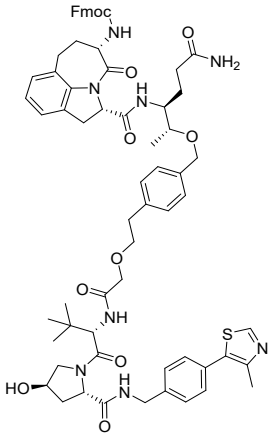
I25		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1199,1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,62 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,93-7,86 (m, 2H), 7,88-7,80 (m, 1H), 7,79-7,63 (m, 3H), 7,47-7,24 (m, 9H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 7,13-7,02 (m, 4H), 6,97 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,43 (dd, J = 6,9, 1,7 Hz, 1H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,51-4,32 (m, 4H), 4,29-4,20 (m, 4H), 3,94 (dd, J = 10,2, 5,7 Hz, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,44 (dd, J = 9,7, 5,3 Hz, 3H), 2,86 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,44 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 2,31 (s, 2H), 2,50-2,49 (m, 4H), 2,09 (s, 4H), 2,08 (s, 2H), 1,75 (dt, J = 12,3, 5,9 Hz, 1H), 1,58-1,47 (m, 5H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,96-0,89 (m, 9H).

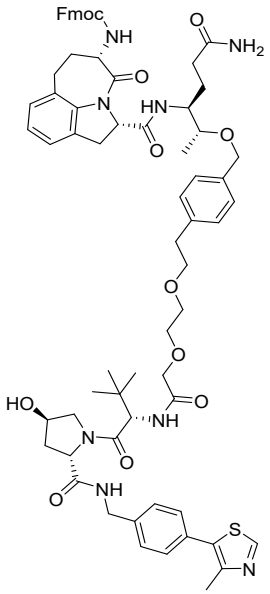
I26		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)etoxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1259,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,60 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,95-7,81 (m, 3H), 7,80-7,71 (m, 3H), 7,47-7,38 (m, 6H), 7,37-7,30 (m, 3H), 7,21-7,13 (m, 3H), 7,12-7,00 (m, 4H), 6,97 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,22-5,03 (m, 2H), 4,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,49-4,33 (m, 5H), 4,14 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,71-3,37 (m, 11H), 3,18-2,99 (m, 2H), 2,85 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,58 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,16-1,97 (m, 5H), 1,97-1,86 (m, 3H), 1,79 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,55 (s, 1H), 1,06 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).

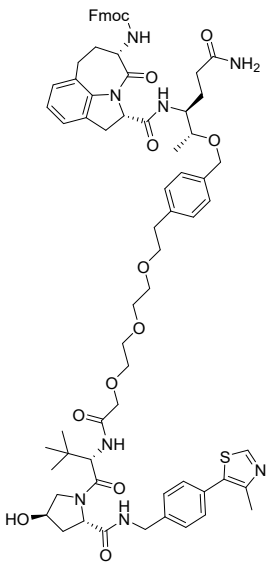
I27		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[2-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)etoxi]etoxi]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	[(M/2 + 1)]$^+$ = 652,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,60 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,81-7,71 (m, 3H), 7,46-7,38 (m, 6H), 7,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 3H), 7,19-7,12 (m, 3H), 7,12-7,03 (m, 4H), 6,97 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,15 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,42-4,34 (m, 5H), 4,31-4,21 (m, 4H), 4,13 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,68 (dd, *J* = 10,7, 3,8 Hz, 1H), 3,65-3,51 (m, 7H), 3,49 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,44 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,39 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,36 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,05 (t, *J* = 15,6 Hz, 2H), 2,91-2,79 (m, 2H), 2,62-2,53 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,04 (q, *J* = 8,3, 6,8 Hz, 2H), 1,83-1,70 (m, 3H), 1,55 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).

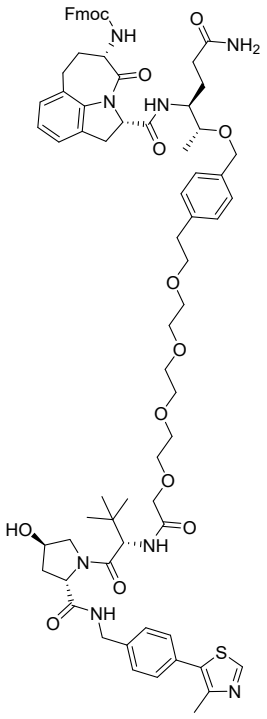
I28		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(1-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	[(M + 23)]$^+$ = 1370,0	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82-7,70 (m, 3H), 7,46-7,36 (m, 7H), 7,34 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,22-7,15 (m, 3H), 7,14-7,02 (m, 4H), 6,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,15 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,49-4,35 (m, 5H), 4,30-4,24 (m, 3H), 4,11-4,05 (m, 3H), 3,97 (s, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,68-3,44 (m, 12H), 3,40-3,28 (m, 10H), 2,62-2,55 (m, 3H), 2,50-2,42 (m, 3H), 2,11-2,04 (m, 5H), 1,91 (s, 1H), 1,08 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 2,7 Hz, 9H).

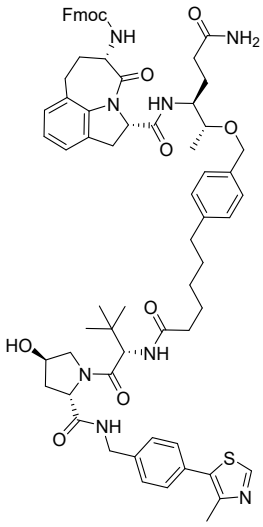
I29		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1185,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,56 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,90-7,73 (m, 5H), 7,74-7,68 (m, 4H), 7,46-7,30 (m, 7H), 7,22-7,14 (m, 3H), 7,13-7,02 (m, 4H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,12 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,49-4,38 (m, 5H), 4,36 (s, 1H), 4,32-4,17 (m, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,12-3,04 (m, 3H), 2,95 (s, 1H), 2,83 (d, J = 32,1 Hz, 2H), 2,60-2,51 (m, 3H), 2,09 (s, 4H), 2,02 (d, J = 8,7 Hz, 3H), 1,95 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).

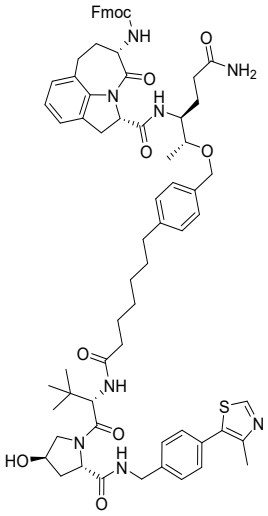
I30		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)etil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	[(M/2 + 1)]$^+$ = 601,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,61 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,80-7,70 (m, 3H), 7,47-7,38 (m, 5H), 7,37 (dd, *J* = 9,0, 2,7 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 3H), 7,05 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,16 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,44 (dt, *J* = 16,2, 8,7 Hz, 2H), 4,44-4,32 (m, 3H), 4,30-4,24 (m, 4H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,75-3,63 (m, 1H), 3,61 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,43 (q, *J* = 11,8, 10,4 Hz, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,14-3,03 (m, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,89-2,81 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,12-2,04 (m, 3H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,55 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,06 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H).

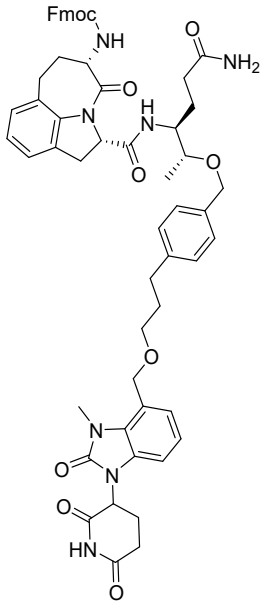
I31		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[2-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)etoxi]etil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1245,9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,59 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,80-7,69 (m, 3H), 7,47-7,31 (m, 8H), 7,24-7,11 (m, 4H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,15 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,48-4,37 (m, 4H), 4,32-4,24 (m, 4H), 4,14 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,69 (dd, J = 10,7, 4,0 Hz, 1H), 3,66-3,54 (m, 7H), 3,14-2,99 (m, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,82 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,15-2,04 (m, 6H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,79 (s, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).

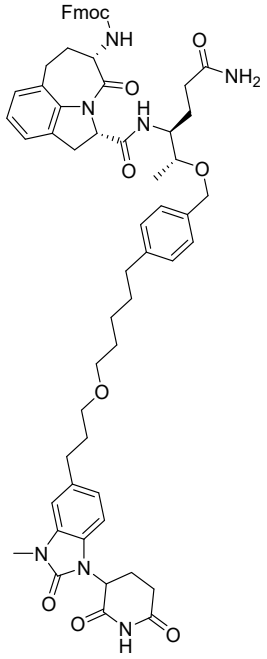
I32		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(2-[2-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)etoxi]etoxi]etil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1289,8	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,86 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,70 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,49-7,37 (m, 6H), 7,33 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,10-6,99 (m, 3H), 5,13 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,63-4,46 (m, 4H), 4,45-4,22 (m, 6H), 4,10-3,97 (m, 2H), 3,89 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 11H), 3,58 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 3,44 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,14 (s, 1H), 3,01 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,83 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 5H), 2,07 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 2,00 (s, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H).

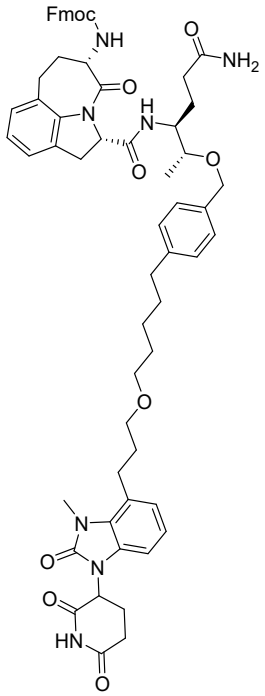
I33		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(1-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1333,9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,60 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,90-7,82 (m, 3H), 7,80-7,73 (m,3H), 7,47-7,36 (m, 6H), 7,35 (q, J = 7,2 Hz, 3H), 7,20-7,12 (m, 5H), 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,57 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,48-4,34 (m, 5H), 4,32-4,24 (m, 4H), 4,13 (q, J = 7,6, 6,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,68 (dd, J = 10,7, 3,9 Hz, 1H), 3,65-3,47 (m, 16H), 3,47-3,37 (m, 3H), 3,07 (q, J = 18,5, 13,8 Hz, 2H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,78 (q, J = 7,0, 5,7 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,96-1,91 (m, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,56 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).

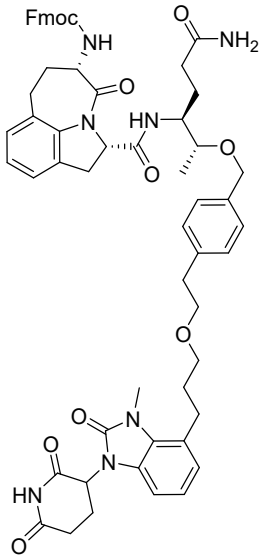
I44		*N*-[(2S,11S)-2-[[(3S,4R)-1-carbamoil-4-[[4-(5-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1213,2	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,41 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,37-7,30 (m, 5H), 7,26 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,11-7,01 (m, 3H), 6,83 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,11-5,89 (m, 2H), 5,25-5,00 (m, 2H), 4,69 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,66-4,46 (m, 2H), 4,46-4,19 (m, 6H), 4,10 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,69-3,51 (m, 2H), 3,33 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,16 (d, *J* = 46,2 Hz, 1H), 2,57 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,28 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,24-1,96 (m, 9H), 1,77 (s, 2H), 1,67-1,53 (m, 4H),1,40-1,15 (m, 5H), 0,93 (s, 9H).

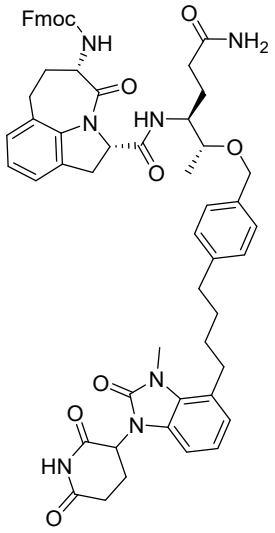
I45		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(6-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]hexil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	[(M + 2)/2]$^+$ = 614,6	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,88 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,70 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,45-7,37 (m, 4H), 7,33 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,15-6,99 (m, 6H), 5,13 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,67-4,40 (m, 6H), 4,30 (s, 1H), 3,92 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J* = 10,9, 3,9 Hz, 1H), 3,63-3,40 (m, 2H), 3,07 (d, *J* = 61,1 Hz, 3H), 2,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,25 (dq, *J* = 14,6, 8,1, 7,2 Hz, 5H), 2,14-1,95 (m, 2H), 1,62 (s, 7H), 1,34 (d, *J* = 18,9 Hz, 6H), 1,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H), 1,05 (s, 9H).

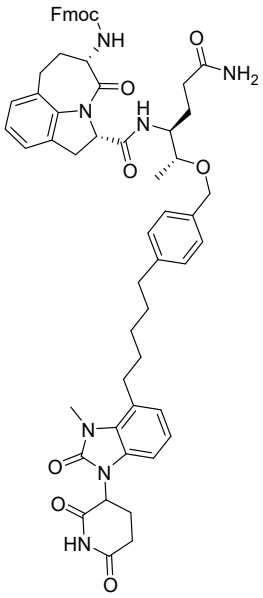
I46		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]metoxi]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1016,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,77-7,69 (m, 3H), 7,42 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,17-7,13 (m, 4H), 7,09 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 7,07-6,99 (m, 3H), 7,02-6,92 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,43-5,35 (m, 1H), 5,05 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,27-4,26 (m, 3H), 4,12 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,59 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 3,47 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,05 (s, 1H), 2,86 (t, J = 14,7 Hz, 2H), 2,72 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,07 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,05 (s, 2H), 2,00 (s, 1H), 1,82 (s, 2H), 1,54 (s, 2H), 1,07 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

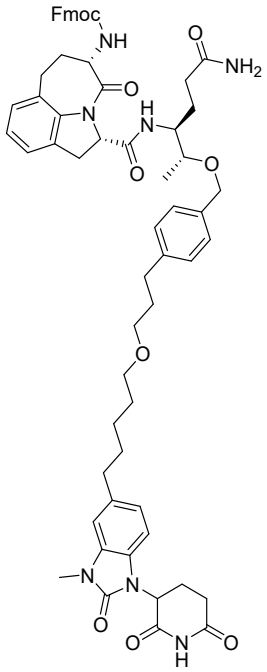
I47		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]pentil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1072,9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,84 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79-7,71 (m, 3H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,20-6,94 (m, 10H), 6,89-6,83 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,34 (dd, J = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,28-4,24 (m, 3H), 4,13 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,38-3,32 (m, 6H), 3,09 (s, 1H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,75-2,52 (m, 4H), 2,08 (s, 2H), 1,85-1,78 (m, 4H), 1,55 (dd, J = 14,8, 7,5 Hz, 6H), 1,41-1,31 (m, 2H), 1,07 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

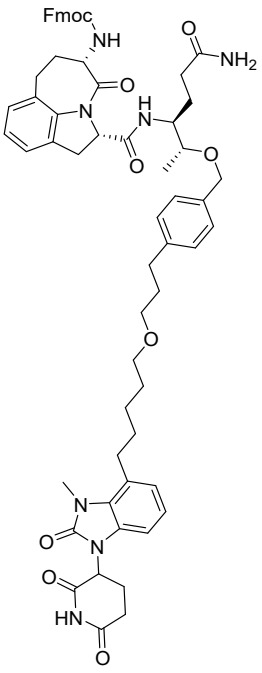
I48		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]pentil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1072,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,84 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79-7,71 (m, 3H), 7,43 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 9,7, 5,2 Hz, 2H), 7,19-7,15 (m, 3H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,98-6,95 (m, 3H), 6,85 (dd, J = 5,8, 3,2 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,37 (dd, J = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,27-4,26 (m, 3H), 4,13 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,45-3,28 (m, 6H), 3,32 (s, 2H), 3,06 (q, J = 17,1, 13,3 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,75-2,62 (m, 1H), 2,56 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,08 (s, 2H), 1,85-1,79 (m, 4H), 1,56 (dt, J = 14,8, 7,7 Hz, 6H), 1,34 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 1,07 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

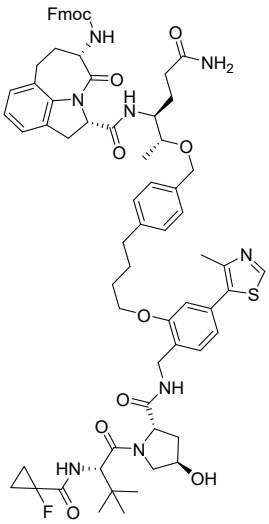
I49		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]etil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1030,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,75 (q, *J* = 7,8, 7,4 Hz, 3H), 7,43 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,19-7,15 (m, 5H), 7,05 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,00-6,90 (m, 3H), 6,81 (dd, *J* = 6,4, 2,4 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,36 (dd, *J* = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,32-4,26 (m, 3H), 4,13 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,58 (q, *J* = 10,4, 8,6 Hz, 2H), 3,46 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,13-3,03 (m, 2H), 3,01-2,80 (m, 6H), 2,81 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,08 (s, 4H), 1,82-1,80 (m, 4H), 1,56 (s, 2H), 1,07 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

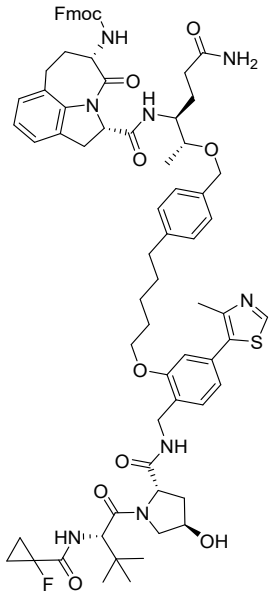
I50		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]butil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1000,7	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,42-7,25 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,10-7,00 (m, 3H), 7,00-6,88 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 7,8, 2,8 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,29-5,05 (m, 3H), 4,62 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,45-4,31 (m, 4H), 4,26 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,71-3,57 (m, 2H), 3,52-3,45 (m, 3H), 3,39-3,18 (m, 3H), 3,10 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 3,00-2,61 (m, 8H), 2,32 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,25-2,16 (m, 2H), 2,10 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 1,75 (s, 2H), 1,65 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

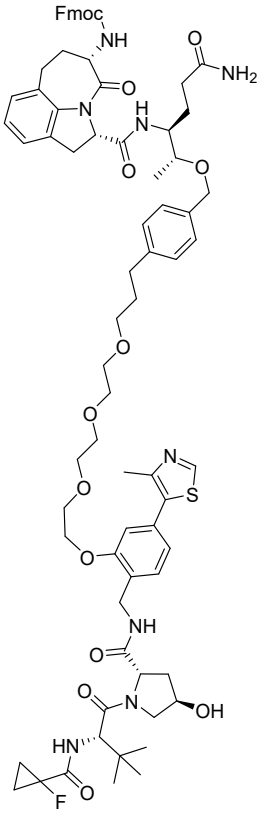
I51		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]pentil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1014,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 3H), 7,43 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,18-7,15 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,00-6,91 (m, 3H), 6,85 (dd, *J* = 6,0, 2,9 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,37 (dd, *J* = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,46-4,35 (m, 2H), 4,27 (dd, *J* = 12,1, 7,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,48-3,37 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,07 (s, 1H), 3,13-2,98 (m, 1H), 2,88 (s, 2H), 2,88 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,57 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,11-2,08 (m, 3H), 2,01 (s, 2H), 1,79 (s, 1H), 1,62 (s, 6H), 1,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

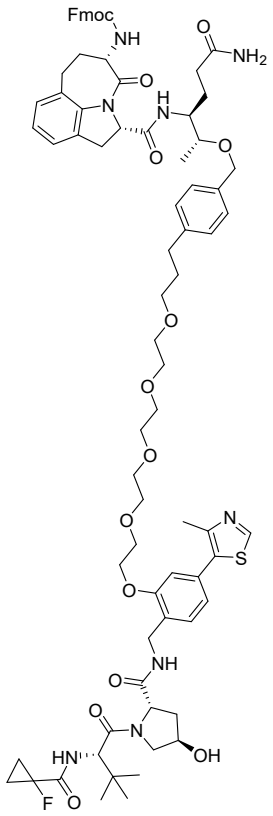
I52		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-([5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]pentil]oxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1072,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,84-7,63 (m, 3H), 7,43 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,19-7,15 (m, 3H), 7,13-7,04 (m, 3H), 7,03 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,98 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,28 (dd, J = 12,3, 6,8 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,36-3,33 (m, 3H), 3,07 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,72-2,54 (m, 6H), 2,08 (s, 1H), 2,02 (s, 2H), 1,98 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,76 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,66-1,50 (m, 6H), 1,36 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

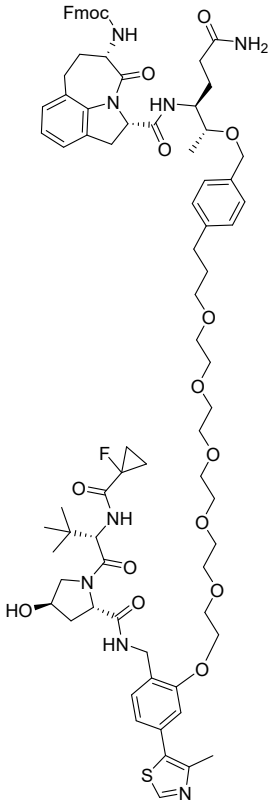
I53		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-([5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]pentil]oxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1072,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,79-7,70 (m, 3H), 7,43 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 3H), 7,14-7,02 (m, 4H), 6,97-6,96 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,28-4,24 (m, 3H), 4,13 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,38-3,32 (m, 3H), 2,94-2,86 (m, 3H), 2,84 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,61-2,56 (m, 3H), 2,09-2,07 (m, 4H), 1,77 (s, 3H), 1,68-1,45 (m, 6H), 1,45 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

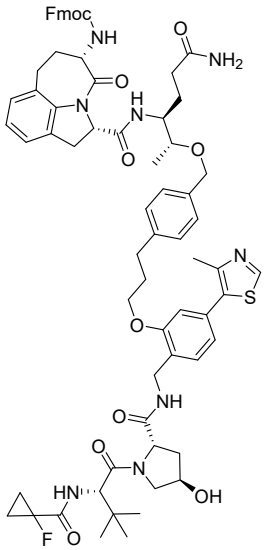
I54		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[4-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]butil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1273,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,76-7,73 (m, 3H), 7,45-7,41 (m, 3H), 7,36-7,34 (m, 5H), 7,17-7,14 (m, 7H), 7,04-6,99 (m, 4H), 6,94 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,05 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,28-4,27 (m, 4H), 4,17-4,05 (m, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,62 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,44-3,43 (m, 3H), 2,85 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,65-2,64 (m, 3H), 2,46-2,44 (m, 4H), 2,12-2,05 (m, 4H), 1,79-1,72 (m, 3H), 1,35 (s, 1H), 1,22 (s, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).

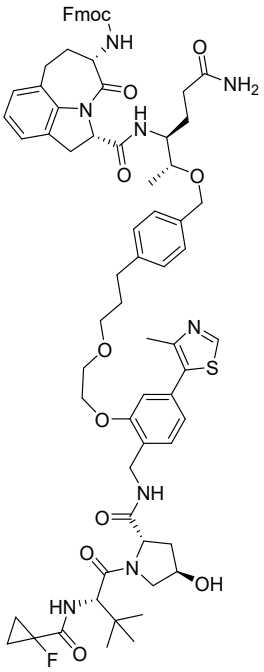
I55		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[5-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]pentil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1287,9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,49 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,79-7,69 (m, 3H), 7,47-7,26 (m, 6H), 7,18-7,12 (m, 5H), 7,06-6,98 (m, 4H), 6,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,17 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,53 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,43-4,28 (m, 3H), 4,30-4,19 (m, 3H), 4,13 (s, 1H), 4,05 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,70-3,55 (m, 2H), 3,45 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,06 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 2,86 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,59 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 2,08-2,04 (m, 3H), 1,83-1,75 (m, 3H), 1,63 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,42-1,33 (m, 1H), 1,26-1,19 (m, 2H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,01 (s, 2H), 0,96 (s, 9H).

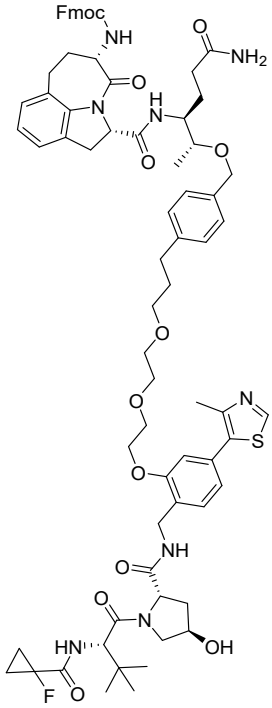
I56		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-(2-[2-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]etoxi]etoxi)etoxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	[(M/2 + 1)]$^+$ = 696,9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,79-7,69 (m, 3H), 7,47-7,34 (m, 3H), 7,36-7,25 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,08-7,01 (m, 4H), 6,97 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,16 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,52 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 13,7 Hz, 4H), 4,35-4,09 (m, 7H), 3,80 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70-3,60 (m, 4H), 3,58 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,59-3,50 (m, 4H), 3,48 (s, 1H), 3,49-3,40 (m, 3H), 3,37 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,05 (dd, *J* = 18,6, 12,6 Hz, 2H), 2,86 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,58 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,92 (tt, *J* = 9,5, 4,5 Hz, 1H), 1,81-1,72 (m, 3H), 1,55 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 1,43-1,31 (m, 1H), 1,22 (dd, *J* = 8,2, 3,3 Hz, 2H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).

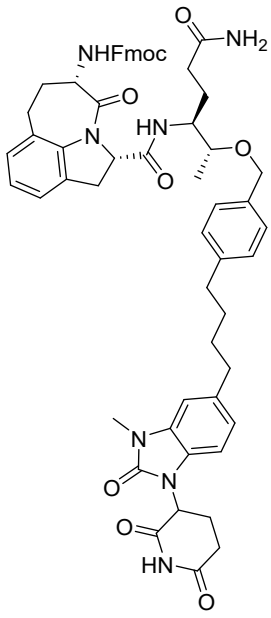
I57		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[1-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-il]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	[(M/2 + 1)]$^+$ = 718,9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,47 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,79-7,39 (m, 3H), 7,47-7,25 (m, 6H), 7,20-7,01 (m, 9H), 6,97 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,16 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,41-4,35 (m, 3H), 4,32-4,21 (m, 4H), 4,18 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,69-3,52 (m, 5H), 3,55-3,44 (m, 8H), 3,36 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,11-2,98 (m, 2H), 2,86 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,58 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,92 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 1,79-7,71 (m, 3H), 1,56 (s, 1H), 1,45-1,35 (m, 1H), 1,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 1,07 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,00 (s, 2H), 0,96 (s, 9H).

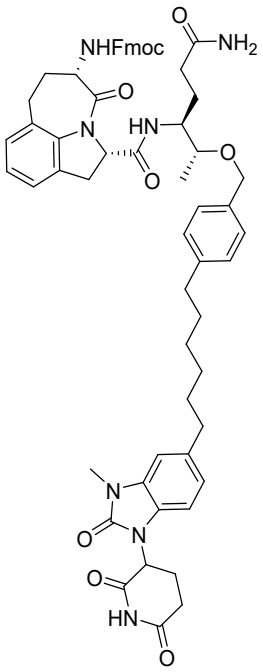
I58		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[1-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-18-il]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	[(M/2 + 1)]$^+$ = 740,9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,81-7,68 (m, 3H), 7,47-7,20 (m, 6H), 7,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 3H), 7,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,97 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,16 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,52 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 15,8 Hz, 3H), 4,33-4,25 (m, 2H), 4,27-4,21 (m, 1H), 4,21-4,11 (m, 2H), 3,82-3,75 (m, 3H), 3,70-3,59 (m, 3H), 3,55 (dd, *J* = 5,9, 3,5 Hz, 2H), 3,50-3,41 (m, 2H), 3,41-3,29 (m, 4H), 3,15-3,07 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,86 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,58 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,47-2,46 (m, 4H), 2,09 (m, 6H), 2,08 (s, 2H), 2,04 (t, *J* = 9,8 Hz, 2H), 1,93 (tt, *J* = 8,2, 4,6 Hz, 1H), 1,81-1,74 (m, 3H), 1,55 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 1,43-1,31 (m, 2H), 1,22 (dd, *J* = 8,9, 3,1 Hz, 2H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,01 (s, 2H), 0,96 (s, 9H).

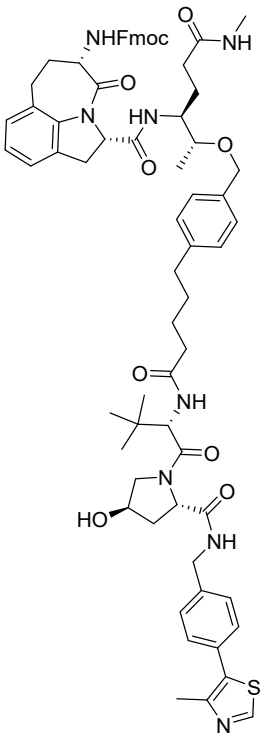
I59		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1259,9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,52 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,85-7,82 (m, 3H), 7,78-7,52 (m, 4H), 7,44-7,40 (m, 3H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,19-7,17 (m, 6H), 7,06-6,89 (m, 6H), 6,69 (s, 1H), 5,17 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,36-4,23 (m, 3H), 4,13 (s, 1H), 4,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,70-3,57 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 3,02 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,89-2,73 (m, 4H), 2,48 (s, 1H), 2,46-2,45 (m, 3H), 2,08 (s, 2H), 1,92 (dd, J = 16,6, 7,9 Hz, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,55 (s, 1H), 1,43-1,29 (m, 2H), 1,22 (dd, J = 8,5, 3,4 Hz, 2H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,96 (s, 2H).

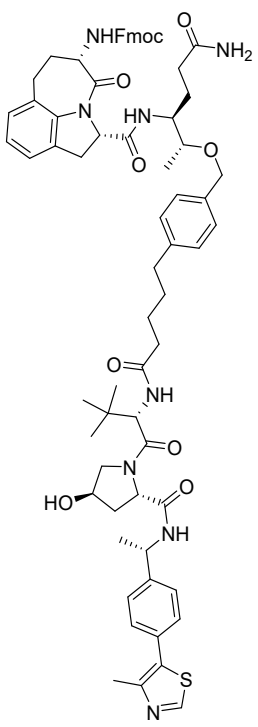
I60		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[2-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]etoxi]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1303,8	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,64 (s, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,15-7,05 (m, 4H), 6,98 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,68-4,55 (m, 3H), 4,51-4,38 (m, 5H), 4,35 (s, 1H), 4,30-4,14 (m, 3H), 4,04-3,90 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,68-3,53 (m, 4H), 3,36 (s, 1H), 2,69 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,38-2,35 (m, 4H), 2,08-2,07 (m, 3H), 1,94 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,37-1,28 (m, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).

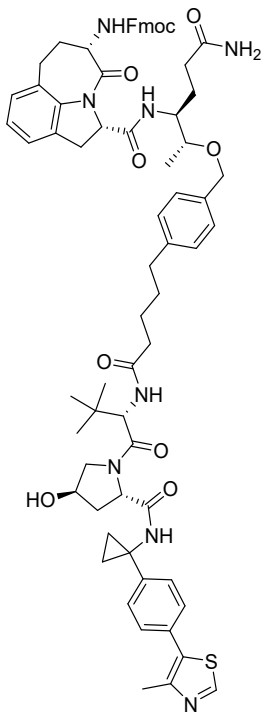
I61		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(2-[2-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]etoxi]etoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1348,0	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 15,9, 8,3 Hz, 2H), 7,19-7,07 (m, 5H), 7,06-7,05 (m, 3H), 6,97 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,06 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,32-4,27 (m, 3H), 4,27-4,25 (m, 6H), 4,20 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,65-3,61 (m, 3H), 3,52 (s, 1H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,85 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,59-2,54 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,08-2,07 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,76 (s, 2H), 1,38 (s, 1H), 1,34 (s, 1H), 1,23 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).

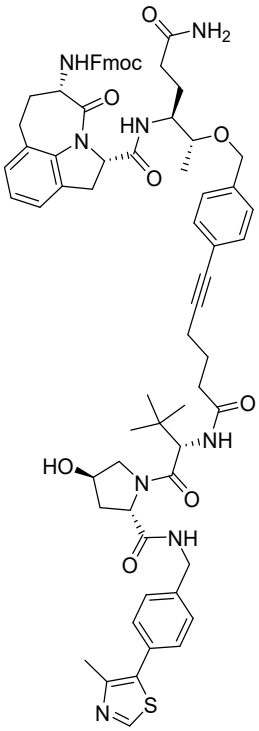
I62		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]butil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1000,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,88-7,82 (m, 3H), 7,81-7,67 (m, 3H), 7,50-7,38 (m, 3H), 7,34 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,19-7,12 (m, 4H), 7,10 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,08-6,89 (m, 4H), 6,89-6,81 (m, 1H), 6,76-6,42 (m, 1H), 5,38-5,33 (m, 1H), 5,12-5,05 (m, 1H), 4,40-4,38 (m, 3H), 4,26-4,21 (m, 5H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,79-3,70 (m, 2H), 3,49-3,37 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,16-3,06 (m, 2H), 2,97-2,76 (m, 2H), 2,76-2,54 (m, 3H), 2,15-1,99 (m, 4H), 1,76-1,71 (m, 1H), 1,65-1,50 (m, 3H), 1,26-1,21 (m, 2H), 1,03 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

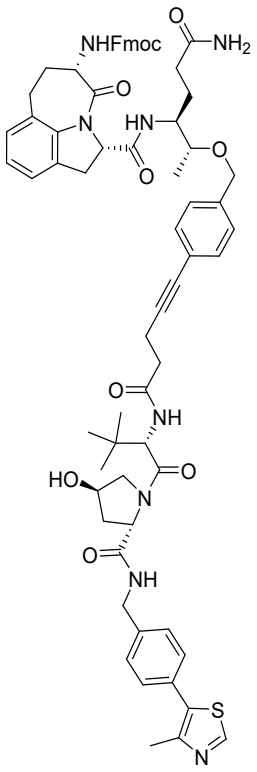
I63		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1028,6	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84-7,69 (m, 6H), 7,67 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,48-7,33 (m, 4H), 7,32-7,27 (m, 4H), 7,22-7,09 (m, 5H), 6,89-6,81 (m, 1H), 6,37- 6,26 (m, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,40-5,34 (m, 1H), 5,33-5,31 (m, 4H), 5,26-4,98 (m, 1H), 4,93-4,54 (m, 1H), 4,53-4,31 (m, 5H), 4,27 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,76-3,50 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,42 (s, 1H), 3,25-3,04 (m, 3H), 2,97-2,69 (m, 1H), 2,76-2,60 (m, 2H), 2,43-2,16 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,99-1,71 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 4H), 0,96 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

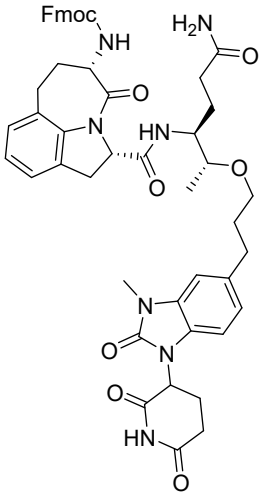
I64		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]-1-(metilcarbamoil)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1213,9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,93-7,84 (m, 4H), 7,80-7,70 (m, 3H), 7,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,46-7,29 (m, 8H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,01-6,93 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,48-4,32 (m, 4H), 4,32- 4,16 (m, 3H), 4,12 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,82-3,71 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 2H), 3,45-3,41 (m, 2H), 3,10-3,02 (m, 2H), 2,84-2,81 (m, 1H), 2,57-2,54 (m, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,18-2,00 (m, 5H), 1,92-1,90 (m, 1H), 1,54-1,48 (m, 4H), 1,36-1,31 (m, 4H), 1,07 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).

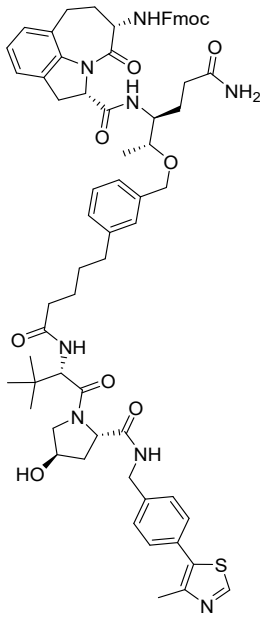
I65		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1213,9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,93-7,84 (m, 4H), 7,8-7,70 (m, 3H), 7,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,45-7,30 (m, 8H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,48-4,32 (m, 4H), 4,32-4,17 (m, 3H), 4,12 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 2H), 3,43-3,41 (m, 2H), 3,07-3,02 (m, 2H), 2,84-2,81 (m, 1H), 2,60-2,55-2,52 (m, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,20-1,99 (m, 4H), 1,92-1,90 (m, 1H), 1,54-1,48 (m, 4H), 1,36-1,32 (m, 4H), 1,07 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).

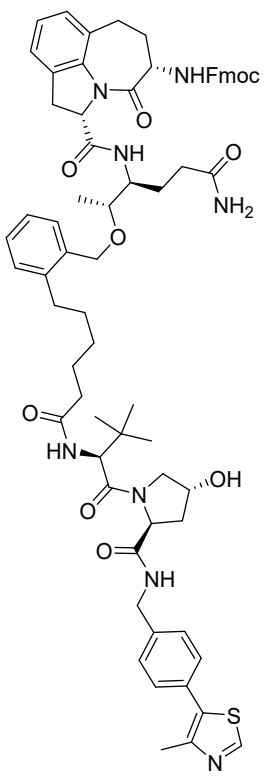
I66		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1225,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,98-7,81 (m, 4H), 7,80-7,70 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,38-7,26 (m, 5H), 7,24-7,02 (m, 6H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,13 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 4,40-4,38 (m, 3H), 4,36 (s, 1H), 4,32-4,23 (m, 2H), 4,10-4,08 (m, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,48-3,37 (m, 2H), 3,18 (d, *J* = 5,2 Hz, 5H), 3,08-3,06 (m, 1H), 2,86 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,55 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,09-2,07 (m,3H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,79 (s, 1H), 1,54-1,51 (m, 8H), 1,29-1,15 (m, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).

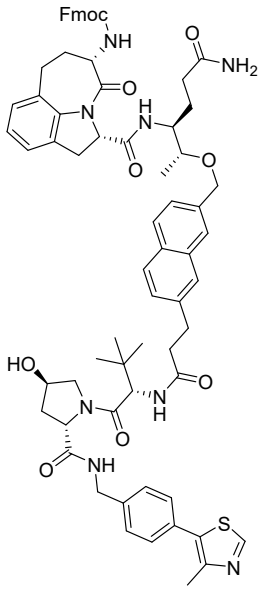
I67		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pent-1-in-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1209,2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,58-8,56 (m, 1H), 7,99 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,91-7,89 (m, 3H), 7,77-7,75 (m, 4H), 7,40-7,33 (m, 9H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20-7,10 (m, 1H), 7,09 -7,01 (m, 3H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,62-4,40 (m, 3H), 4,40-4,20 (m, 4H), 4,20-3,99 (m, 4H), 3,81-3,68 (m, 2H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,19 (m, 10H), 2,84 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,20-1,88 (m, 4H), 1,88-1,49 (m, 3H), 1,10 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H).

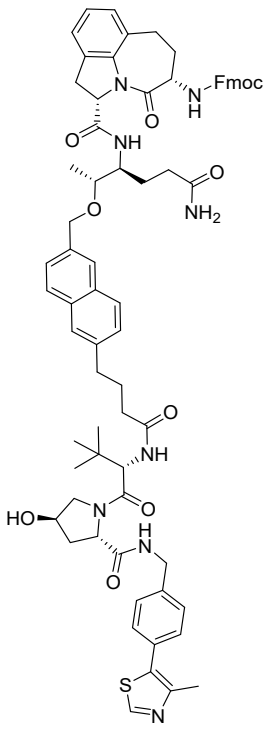
I68		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]but-1-in-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1195,2	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (d, *J* =7,5 Hz, 2H), 7,74-7,54 (m, 4H), 7,50-7,19 (m, 10H), 7,10-7,05 (m, 4H), 5,26-5,07 (m, 1H), 4,69-4,67 (m, 1H), 4,61-4,46 (m, 3H), 4,44-4,18 (m, 9H), 4,03-3,78 (m, 2H), 3,65-3,48 (m, 1H), 3,35-3,17 (m, 7H), 2,94 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 2,72-2,69 (m, 1H), 2,52-2,47 (m, 2H), 2,22-2,16 (m, 5H), 2,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,64-1,59 (m, 1H), 1,18-1,16 (m, 3H), 1,04 (s, 9H).

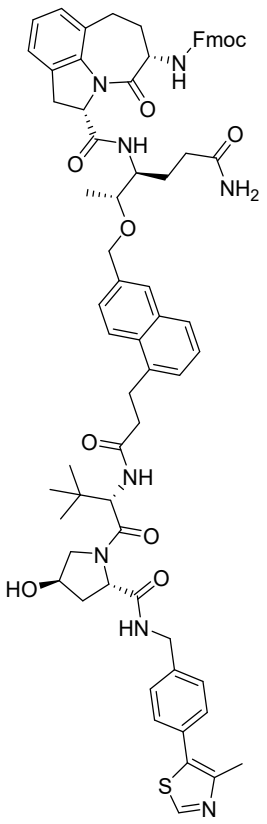
I69		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	896,3	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,11-6,91 (m, 6H), 5,31-5,27 (m, 1H), 5,22-5,10 (m, 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 4,33-4,29 (d, *J* = 10,1 Hz, 2H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,92 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,51-3,49 (m, 1H), 3,47-3,35 (m, 7H), 3,09-3,05 (m,1H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,84-2,70 (m, 4H), 2,27-2,24 (m, 5H), 2,18-2,10 (m, 1H), 2,04-2,02 (m, 1H), 1,98-1,97 (m, 1H), 1,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,4 Hz,3H).

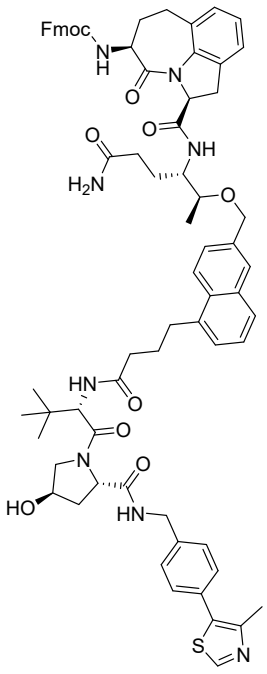
I70		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1199,2	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,87 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,69 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,43-7,36 (m, 4H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,14-6,97 (m, 5H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,58-4,51 (m, 5H), 4,41-4,28 (m, 3H), 4,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,94-3,92 (m, 2H), 3,80-3,78 (m, 1H), 3,68-3,40 (m, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,17-3,14 (m, 3H), 3,08-2,87 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,37-2,14 (m, 2H), 2,10-2,08 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 6H), 1,22-1,17 (m, 4H), 1,04-0,98 (m, 11H).

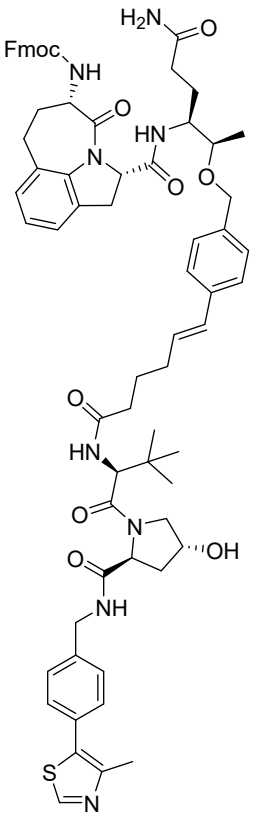
I71		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[2-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1213,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,89-7,82 (m, 4H), 7,75-7,71 (m, 3H), 7,47-7,29 (m, 9H), 7,25-6,92 (m, 7H), 6,72 (s, 1H), 5,18-4,95 (m, 2H), 4,58-4,32 (m, 7H), 4,32-4,07 (m, 5H), 3,85-3,64 (m, 3H), 3,55-3,38 (m, 1H), 3,19-2,98 (m, 1H), 2,85 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,55-2,52 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,35-2,00 (m, 6H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,61-1,42 (m, 5H), 1,36 (s, 1H), 1,27-1,24 (m, 2H), 1,15-1,00 (m, 5H), 0,93 (s, 9H).

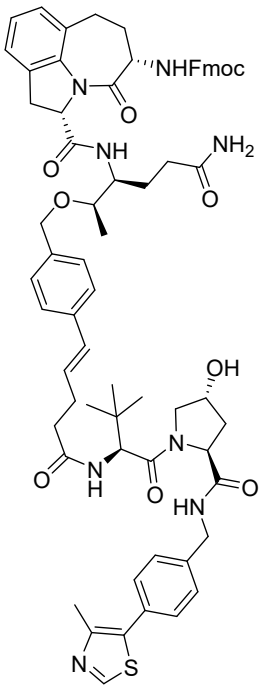
I72		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[7-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]etil)naftalen-2-il]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1221,60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,91-7,86 (m, 3H), 7,83-7,67 (m, 6H), 7,64 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 6H), 7,35-7,33 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,95-6,93 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,16 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,09 -5,01 (m, 1H), 4,62-4,58 (m, 3H), 4,44-4,41 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,31-4,17 (m, 3H), 4,12-4,09 (m, 3H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 2H), 3,52-3,41 (m, 1H), 3,19-3,15 (m, 5H), 3,13-2,93 (m, 2H), 2,84-2,67 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 4H), 1,92-1,90 (m, 1H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,60-1,56 (d, 1H), 1,11 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,88 (s, 9H).

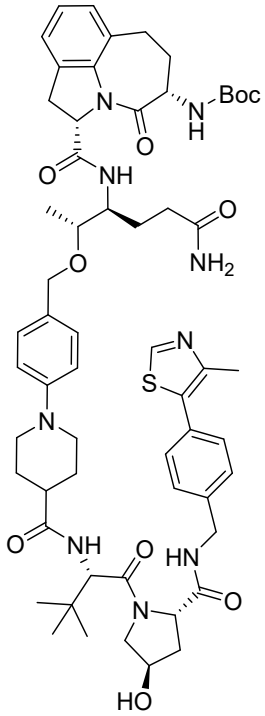
I73		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[6-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)naftalen-2-il]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1235,95	Utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional

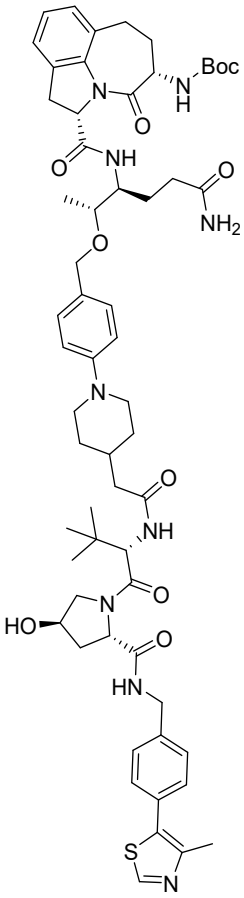
I74		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[5-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]etil)naftalen-2-il]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1221,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,58 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,91-7,87 (m, 4H), 7,78-7,73 (m, 6H), 7,43-7,36 (m, 7H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,13-7,11 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,09-6,93 (m, 4H), 6,74-6,72 (m, 1H), 5,18 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,07-5,03 (m, 2H), 4,64-4,61 (m, 2H), 4,54-4,34 (m, 2H), 4,29-4,21 (m, 4H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 2H), 3,19-2,94 (m, 4H), 2,83-3,81 (m, 2H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,10-2,06 (s, 4H), 1,97-1,76 (m, 2H), 1,62-1,59 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).

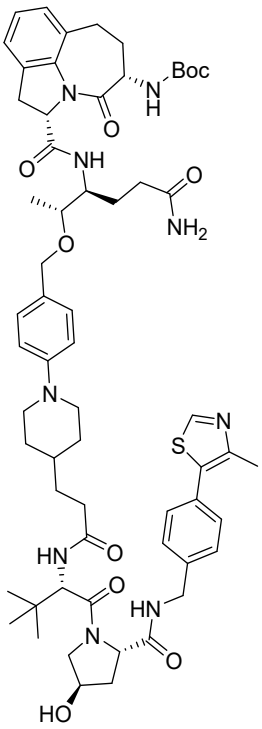
I75		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*S*)-1-carbamoil-4-[[5-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)naftalen-2-il]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1235,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,99 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,92-7,86 (m, 4H), 7,76-7,72 (m, 6H), 7,47-7,27 (m, 9H), 7,19 (s, 1H), 7,14-6,88 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 5,13 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,63-4,60 (m, 3H), 4,45-4,40 (m, 2H), 4,37-3,35 (m, 1H), 4,3-4,18 (m, 4H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,52-3,50 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,14-2,96 (m, 3H), 2,79 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,42-2,25 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 6H), 1,98-1,74 (m, 4H), 1,60-1,58 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).

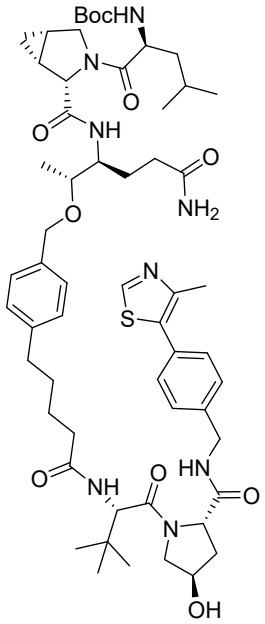
I76		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[(1*E*)-5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pent-1-en-1-il]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1121,58	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,91-7,88 (m, 4H), 7,75 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 7,46-7,35 (m, 5H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,22-7,18 (m, 4H), 7,05 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,99-6,97 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,42-6,27 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,15 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,06 - 5,04 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,49-4,39 (m, 4H), 4,38-4,36 (m, 1H), 4,26 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,45-3,4 (m, 1H), 3,32 (s, 11H), 2,82 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,33 (s, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,07 (d, *J* = 14,7 Hz, 5H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,69-1,66 (m, 1H), 1,26-1,22 (m, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H)

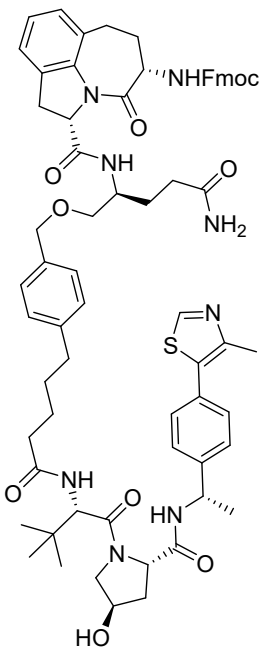
I77		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[(1*E*)-4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]but-1-en-1-il]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1197,45	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 4H), 7,61 (d, *J* = 7,4 Hz, 4H), 7,40 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 7,33-7,29 (m, 9H), 7,06-7,02 (m, 7H), 6,25-6,21 (m, 1H), 5,30 (s, 3H), 4,55-4,52 (m, 2H), 4,38 (d, *J* = 7,5 Hz, 4H), 4,25-4,21 (m, 2H), 4,03 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,52-3,42 (m, 2H), 3,33-3,30 (m, 3H), 3,11 (d, *J* = 18,4 Hz, 4H), 2,96 (s, 1H), 2,89 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,33 -2,30 (m, 1H), 2,16 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,25 (s, 2H), 1,18 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H).

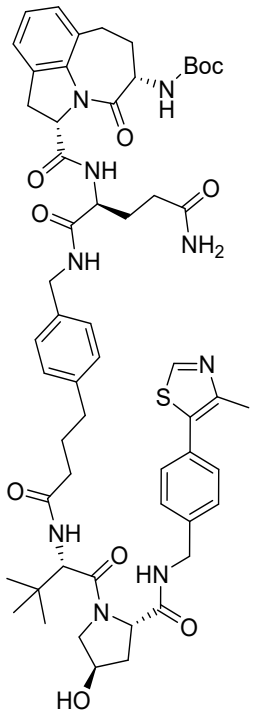
I78		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]piperidin-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1105,38	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,64-8,55 (m, 1H), 7,88 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 5H), 7,16 (s, 1H), 7,09 (s, 2H), 7,05 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,76 (s, 3H), 5,15-5,01 (m, 2H), 4,62-4,53 (m, 1H), 4,50-4,41 (m, 3H), 4,39 - 4,30 (m, 3H), 4,04 (s, 1H), 3,68 (dd, J =18,0, 10,6 Hz, 5H), 2,64 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,10-2,02 (m, 5H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 3H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,24 (s, 1H), 1,14 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,10-1,04 (m, 4H), 0,96 (s, 9H).

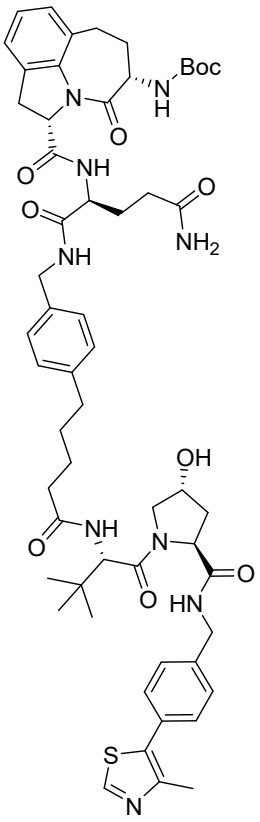
I79		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metil)piperidin-1-il]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1118,57	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,08 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,94-6,89 (m, 2H), 5,11 (dd, *J* = 10,9, 3,4 Hz, 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,49-4,39 (m, 3H), 4,25 (dd, *J* = 8,5, 3,7 Hz, 1H), 4,00-3,92 (m, 2H), 3,83 (dd, *J* = 10,9, 3,9 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 3,55 (dd, *J* = 6,4, 4,5 Hz, 1H), 3,45 (dd, *J* = 16,7, 10,9 Hz, 1H), 3,15 (q, *J* = 6,7, 5,7 Hz, 2H), 2,96 (dd, *J* = 16,6, 3,3 Hz, 1H), 2,76-2,63 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 4H), 2,21 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,13-2,10 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,82 (d,*J* = 13,0 Hz, 2H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 12H), 1,18 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,07 (s, 9H).

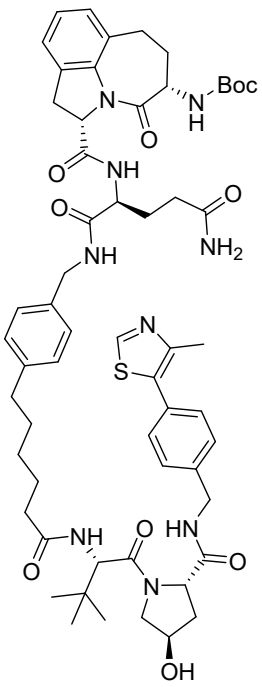
I80		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[4-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]etil)piperidin-1-il]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato *terc*-butil*o*	1132,90	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,92 (dd, *J* = 15,1, 9,2 Hz, 1H), 7,52-7,39 (m, 5H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,08 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,11 (dd, *J* = 10,9, 3,4 Hz, 1H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,61-4,55 (m, 2H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,44 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,42-4,33 (m, 1H), 4,27-4,23 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 2H), 3,83 (dd, *J* = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 3,71-3,64 (m, 3H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,51-3,39 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,96 (dd, *J* = 16,7, 3,3 Hz, 1H), 2,67 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,37 (q, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,31-2,15 (m, 4H), 2,14-2,07 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,85 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 1,73-1,57 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,44-1,29 (m, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,07 (s, 9H).

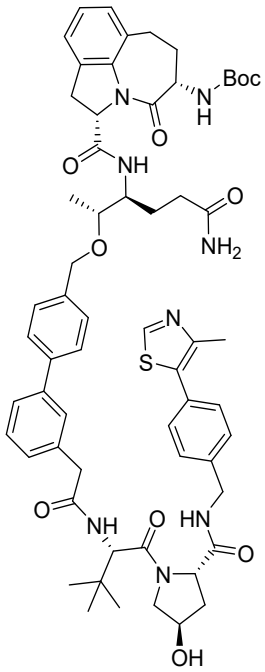
I81		*N*-[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]-4-metil-1-oxopentan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	1071,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (q, J = 8,4 Hz, 4H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,96 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,13 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,50-4,32 (m, 6H), 4,26-4,18 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,75-3,60 (m, 2H), 3,53 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,36-3,32 (m, 3H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,33-2,30 (m, 1H), 2,22-1,99 (m, 4H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 7H), 1,37 (s, 9H), 1,24-1,20 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,72-0,69 (m, 1H), 0,61-0,53 (m, 1H).

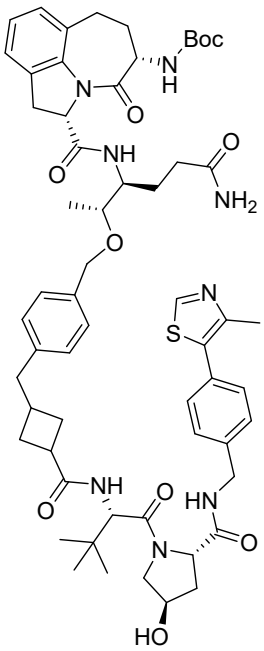
I82		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1199,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,92-7,85 (m, 4H), 7,74 (q, J = 7,6, 7,2 Hz, 3H), 7,47-7,29 (m, 8H), 7,25-7,09 (m, 5H), 7,08-6,91 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 5,11 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,02 (dd, J = 10,6, 2,9 Hz, 1H), 4,92 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 4,35-4,15 (m, 4H), 4,15-4,06 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,70-3,53 (m, 2H), 3,21-2,94 (m, 2H), 2,94-2,65 (m, 1H), 2,56 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,36-2,23 (m, 1H), 2,08 (s, 12H), 1,83-1,77 (m, 1H), 1,67-1,43 (m, 4H), 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).

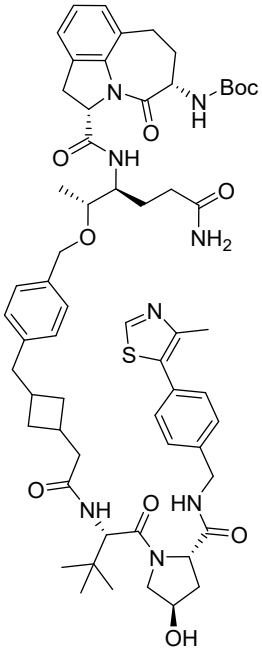
I83		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-([[4-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenil]metil]carbamoil)propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1062,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,35 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,12-7,08 (m, 4H), 7,08 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,98-6,96 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,16-5,08 (m, 2H), 4,56 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,47-4,40 (m, 2H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 4H), 4,05 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,68-3,66 (m, 2H), 3,32-3,30 (m, 2H), 3,10-30,6 (m, 2H), 3,02-2,96 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28-2,17 (m, 2H), 2,09-2,01 (m, 6H), 1,93-1,91 (m, 1H), 1,78-1,74 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,95 (s, 9H)

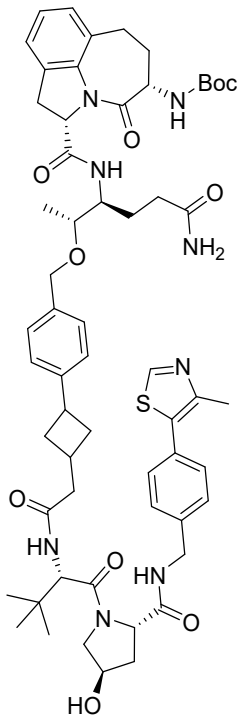
I84		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-([[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metil]carbamoil)propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1076,60	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,20-6,98 (m, 7H), 5,17 (dd, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 4,66-4,45 (m, 5H), 4,40-4,19 (m, 4H), 3,89 (s, 1H), 3,81 (dd, J = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 3,56-3,45 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,21-3,08 (m, 1H), 2,69-2,57 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,41-2,16 (m, 5H), 2,14-1,89 (m, 2H), 1,63 (s, 5H), 1,47 (s, 9H), 1,04 (s, 9H)

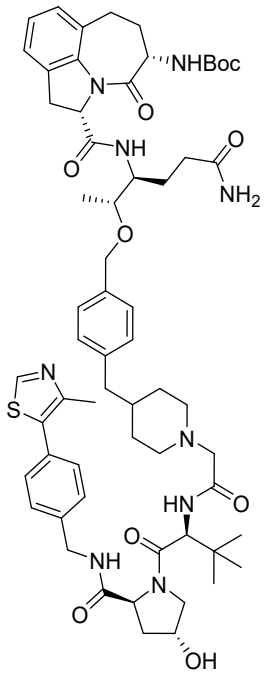
I85		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-([[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]metil]carbamoil)propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1090,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (m, J = 6,1 Hz, 1H), 8,35 (m, J = 5,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,44-7,37 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,13-7,03 (m, 7H), 6,97-6,95 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,15-5,08 (m, 2H), 4,54 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,47-4,40 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,24-4,18 (m, 4H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 2H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,12-2,92 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 1H), 2,15-1,99 (m, 7H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,77-1,75 (m, 1H), 1,55-1,49 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,28-1,24 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)

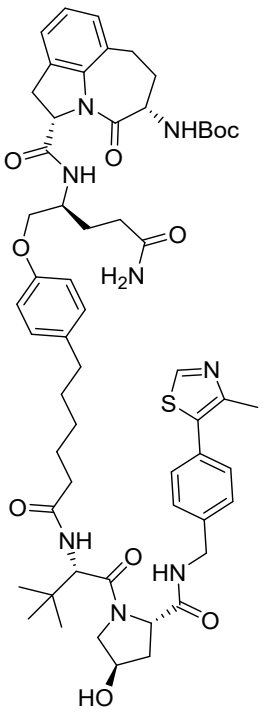
I86		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[3'-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metil)-[1,1'-bifenil]-4-il]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1111,70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,59 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,61-7,55 (m, 3H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49-7,37 (m, 7H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 6,96 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,77 (s, 3H), 5,14-5,12 (m, 1H), 5,08 (dd, J = 10,7, 2,8 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,50-4,42 (m, 4H), 4,36 (s, 1H), 4,23 (dd, J = 15,9, 5,5 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,76 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,70-3,62 (m, 2H), 3,57-3,46 (m, 3H), 3,10-2,99 (m, 1H), 2,87 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,15-2,04 (m, 3H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,81-1,79 (m, 1H), 1,63-1,56 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,12 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)

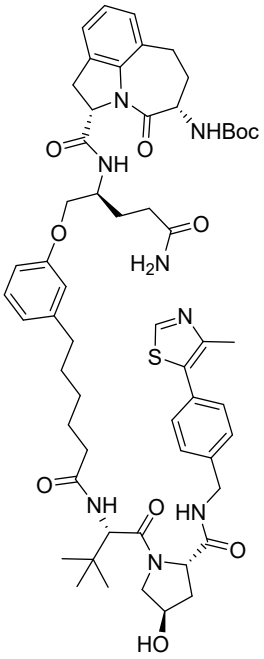
I87		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[[(1*r*,3*r*)-3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]ciclobutil]metil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1189,54	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,56 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 7,10-7,02 (m, 5H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 5,06 (dd, J = 10,8, 2,7 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,48-4,32 (m, 5H), 4,22 (dd, J = 15,9, 5,5 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,50-3,36 (m, 2H), 3,11-2,95 (m, 2H), 2,86 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,65 (dd, J = 33,6, 7,6 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,22-1,97 (m, 3H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,78 (q, J = 9,5 Hz, 2H), 1,56 (dd, J = 17,1, 8,1 Hz, 1H), 1,40-1,38 (m, 11H), 1,25-1,23 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H)

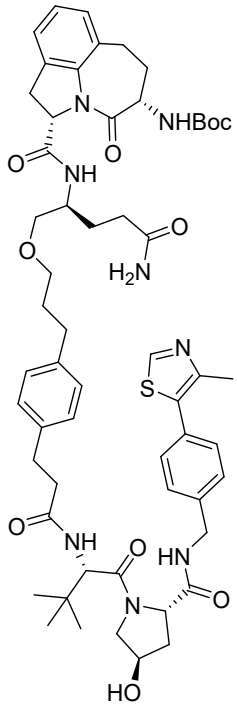
I88		N-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metil)ciclobutil]metil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1103,39	Utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional

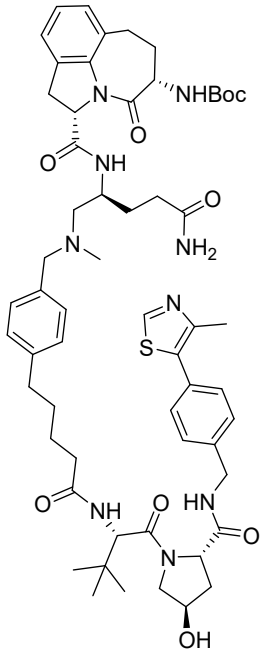
I89		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metil)ciclobutil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1089,70	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 2H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,29-7,13 (m, 4H), 7,09 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,07-6,95 (m, 2H), 5,12 (dt, *J* = 10,5, 3,0 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,64-4,44 (m, 5H), 4,37 (dd, *J* = 15,5, 2,9 Hz, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,00 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,84 - 3,80 (m, 1H), 3,69-3,53 (m, 1H), 3,51-3,35 (m, 1H), 3,23-3,05 (m, 2H), 3,01-2,97 (m, 1H), 2,78-2,54 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,33-2,24 (m, 3H), 2,23-2,18 (m, 5H), 2,14-2,01 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,71 - 1,67 (m, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,19 (s, 3H), 1,06 (s, 9H)

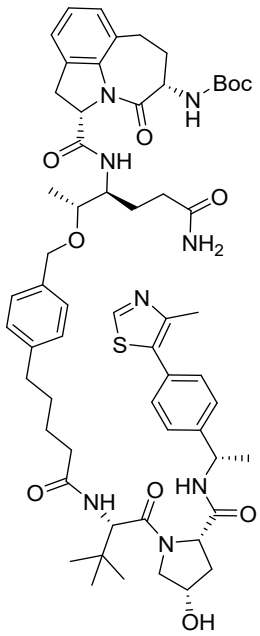
I90		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[[1-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metil)piperidin-4-il]metil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1132,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,75 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,76 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,62 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,55-8,49 (m, 2H), 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,91-7,75 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 5H), 7,29-6,87 (m, 6H), 6,74 (s, 1H), 5,14 (dd, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,48-4,28 (m, 4H), 4,30-4,13 (m, 2H), 3,85-3,78 (m, 2H), 3,76-3,55 (m, 4H), 3,50-3,38 (m, 5H), 3,28-3,10 (m, 2H), 3,11-2,76 (m, 3H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,24 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,15-1,83 (m, 5H), 1,85-1,64 (m, 4H), 1,58-1,49 (m, 4H), 1,24-1,19 (m, 1H), 1,11-1,02 (m, 5H), 0,98 (s, 9H).

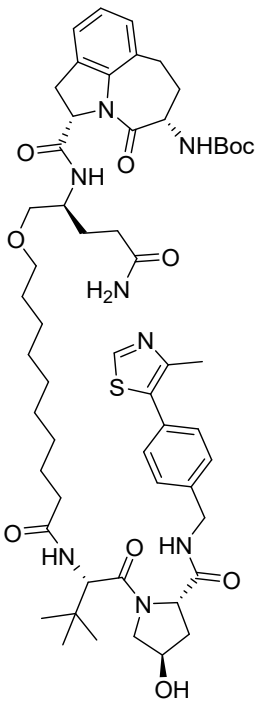
I91		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1063,45	(400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,99 (s, 1H), 8,56 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (q, *J* = 8,4 Hz, 4H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 5H), 6,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,86-6,78 (m, 2H), 6,75-6,72 (m, 1H), 5,13 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,03 (dd, *J* = 10,7, 2,8 Hz, 1H), 4,61-4,15 (m, 5H), 4,06-3,81 (m, 4H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,18-2,95 (m, 2H), 2,92-2,77 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,30-1,96 (m, 8H), 1,96-1,44 (m, 8H), 1,39 (s, 9H), 1,26 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,93 (s, 9H)

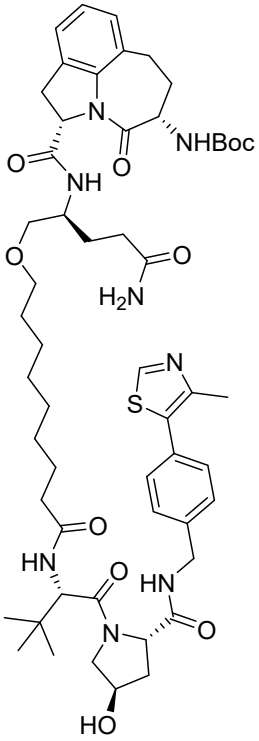
I92		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1063,74	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,55 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (q, J = 8,3 Hz, 4H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 8,9, 7,4 Hz, 1H), 7,12-7,01 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,77-6,71 (m, 4H), 5,12 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,04 (dd, J = 10,6, 2,7 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,48-4,39 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,23 (dd, J = 15,9, 5,4 Hz, 1H), 4,10-3,93 (m, 1H), 3,93-3,85 (m, 3H), 3,72-3,61 (m, 3H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,12-2,99 (m, 3H), 2,86 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,13 (q, J = 7,6, 7,1 Hz, 2H), 2,06-2,01 (m, 4H), 1,95-1,61 (m, 1H), 1,61-1,44 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,31-1,23 (m, 3H), 0,94 (s, 9H)

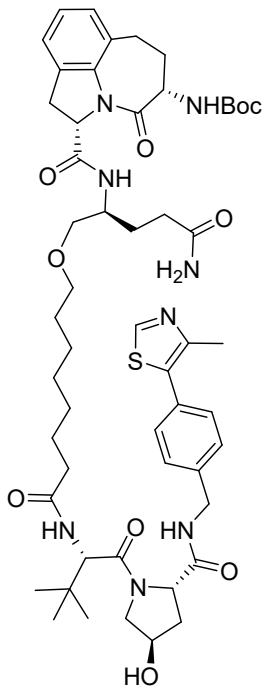
I93		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-[4-(2-[[(2*S*)-1-[(2S,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]etil)fenil]propoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1063,33	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, $_J$ = 6,1 Hz, 1H), 7,99-7,83 (m, 2H), 7,41 (q, *J* = 8,3 Hz, 5H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,16-7,00 (m, 7H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,15 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,06- 4,98 (m, 1H), 4,55 (dd, J = 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,28-4,17 (m, 1H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,82-3,77 (m, 1H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,51-3,34 (m, 2H), 3,33-3,25 (m, 3H), 3,16-2,94 (m, 2H), 2,94-2,71 (m, 2H), 2,71-2,55 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,43- 2,31 (m, 1H), 2,16 -1,96 (m, 4H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 3H), 1,66-1,48 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,89 (s, 9H)

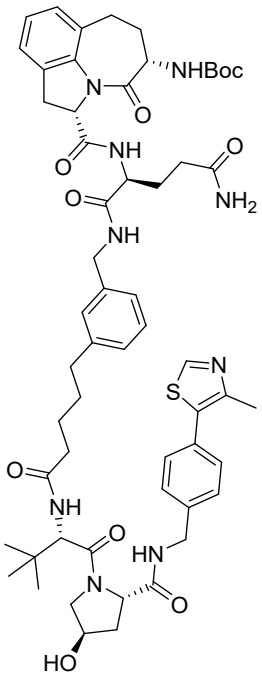
I94		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-([[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metil](metil)amino)butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1076,80	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 7,51-7,39 (m, 5H), 7,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,15-7,00 (m, 5H), 5,17-5,09 (m, 1H), 4,65 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,62-4,47 (m, 4H), 4,36 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 4,30-4,16 (m, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,91 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,59-3,37 (m, 3H), 3,24-3,03 (m, 4H), 2,64-2,60 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,37-2,05 (m, 9H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 7H), 1,47 (s, 9H), 1,05 (s, 9H)

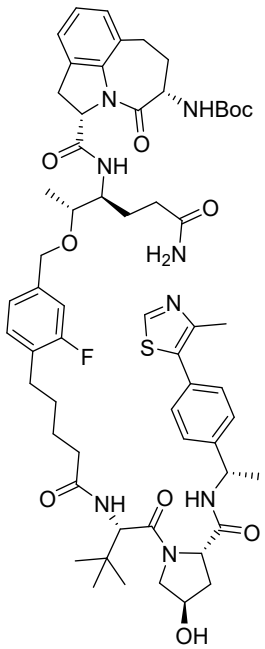
I95		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1091,60	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 3H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,04 (td, *J* = 15,1, 14,6, 7,9 Hz, 2H), 5,13 (dd, *J* = 10,9, 3,4 Hz, 1H), 5,05 - 5,01 (m, 1H), 4,57-4,43 (m, 3H), 4,37 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,04 - 4,00 (m, 1H), 3,68 (dd, *J* = 10,5, 3,7 Hz, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,47 (dd, *J* = 16,6, 10,9 Hz, 1H), 3,17-3,13 (m, 2H), 3,01 (dd, *J* = 16,5, 3,4 Hz, 1H), 2,66-2,62 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,44-2,26 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,07-2,03 (m, 7H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,74-1,61 (m, 5H), 1,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,20 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H)

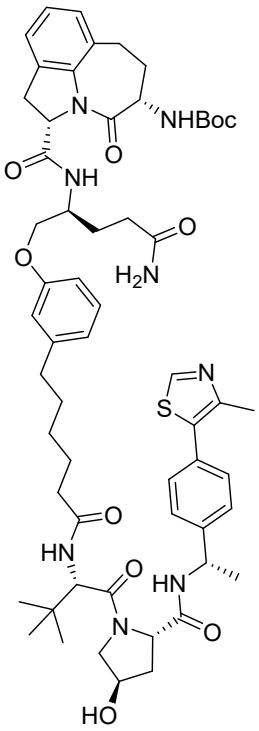
I96		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[(9-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]nonil)oxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1043,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,56 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45-7,33 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 7,14-6,99 (m, 3H), 6,99-6,90 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,12 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 12,0, 4,0 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,48-4,39 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 15,8, 5,5 Hz, 1H), 4,09-3,95 (m, 1H), 3,83-3,71 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,31-3,30 (m, 4H), 3,29-3,24 (m, 2H), 3,15-2,94 (m, 2H), 2,87 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,17-1,96 (m, 5H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,79-1,41 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,28-1,22 (m, 14H), 0,94 (s, 9H)

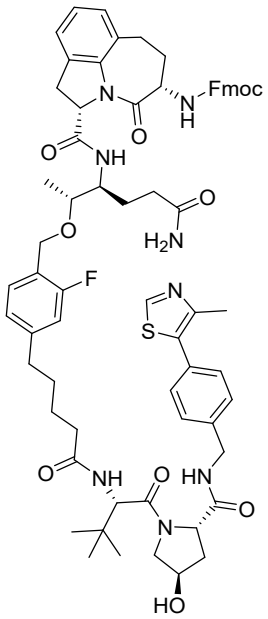
I97		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]octil)oxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1029,60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,56 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,95-7,77 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 7,13-7,02 (m, 3H), 6,96 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,74-6,65 (m, 1H), 5,14-5,12 (m, 1H), 5,01 (dd, J = 10,7, 2,7 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,49-4,40 (m, 2H), 4,36-4,32 (m, 2H), 4,22 (dd, J = 15,8, 5,4 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 3,79-2,75 (m, 2H), 3,70-3,62 (m, 2H), 3,51-3,41 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 2H), 3,15-2,96 (m, 2H), 2,92-2,79 (m, 1H), 2,45 (s, 4H), 2,28-2,24 (m, 1H), 2,15-1,95 (m, 8H), 1,92-1,89 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,59-1,42 (m, 6H), 1,39 (s, 9H), 0,94 (s, 9H).

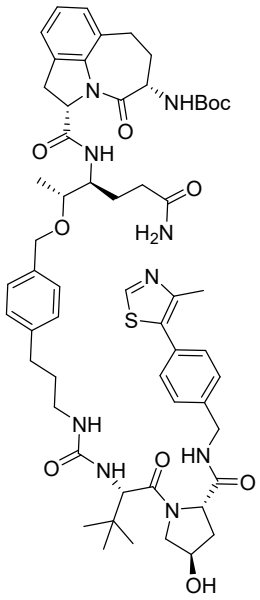
I98		((3*S*,6*S*)-6-(((*S*)-5-amino-1-((8-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-((4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)carbamoil) pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-8-oxooctil)oxi)-5-oxopentan-2-il)carbamoil)-4-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-3-il)carbamato de *terc*-butilo	1014,80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,56 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,48-7,35 (m, 4H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 3H), 6,96 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,12 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,07-5,01 (m, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,49-4,39 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,26-4,20 (m, 1H), 4,04 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,65 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,28-3,25 (m, 2H), 3,11-2,96 (m, 2H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,12-2,04 (m, 10H), 1,99-1,85 (m, 1H), 1,68 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 1,49-1,43 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,29-1,21 (m, 7H), 0,94 (s, 9H)

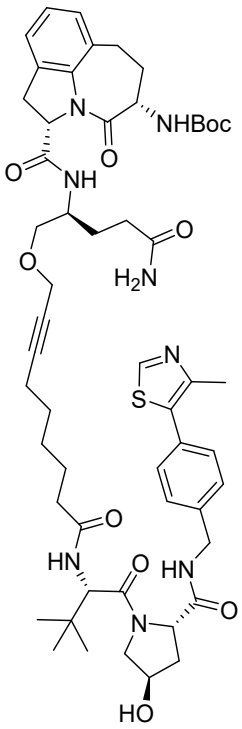
I99		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-([[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metil]carbamoil)propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1076,61	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,56 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,39 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,44-7,37 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09-7,00 (m, 6H), 6,96 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,17-5,07 (m, 2H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,27-4,18 (m, 4H), 4,10-3,99 (m, 1H), 3,73-3,61 (m, 2H), 3,41 (dd, J = 16,8, 10,9 Hz, 1H), 3,14 -2,92 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,37-2,22 (m, 1H), 2,19-1,97 (m, 7H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,55-1,46 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 0,94 (s, 9H)

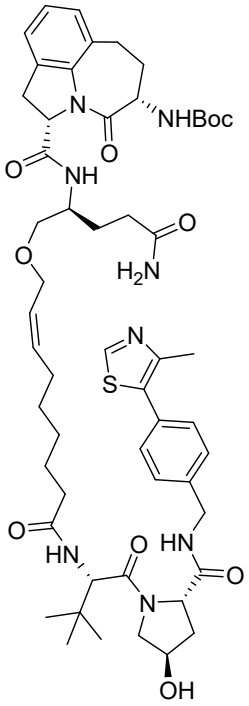
I100		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[3-fluoro-4-(4-[[(2*S*)-1-[(2S,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1109,75	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 13,7, 9,3 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,12-6,99 (m, 5H), 6,95 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,12 - 5,02 (m, 2H), 4,92 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 6,7, 5,4 Hz, 3H), 4,28 (s, 1H), 4,04 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,48 - 3,44 (m, 1H), 3,07 (s, 1H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,19-2,07 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 6H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 6H), 1,40-1,36 (m, 12H), 1,09 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H)

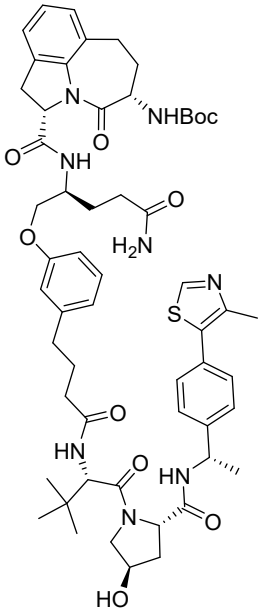
I101		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1077,80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,17 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 21,9, 8,0 Hz, 3H), 6,96 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,73 (s, 3H), 5,13-5,08 (m, 1H), 5,03 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,93 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,41 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,17-2,95 (m, 3H), 2,85 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,26-2,21 (m, 1H), 2,20-1,93 (m, 4H), 1,90-1,46 (m, 7H), 1,39 (s, 9H), 1,37 (s, 3H), 1,31-1,22 (m, 3H), 0,93 (s, 9H)

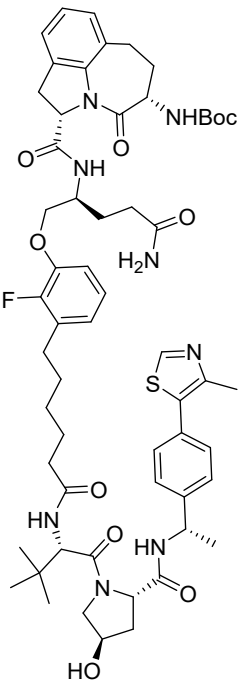
I102		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[2-fluoro-4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1217,47	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,55 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,94-7,80 (m, 4H), 7,74 (q, J = 8,0, 7,5 Hz, 3H), 7,45-7,39 (m, 5H), 7,35 (dd, J = 14,2, 6,8 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,08-6,91 (m, 6H), 6,68 (s, 1H), 5,15-5,01 (m, 2H), 4,62-4,08 (m, 11H), 3,83-3,60 (m, 3H), 3,52-3,36 (m, 2H), 3,20- 2,97 (m, 2H), 2,84 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,57 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,37-2,28 (m, 1H), 2,20-1,96 (m, 6H), 1,95-1,69 (m, 1H), 1,57-1,49 (m, 6H), 1,08 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)

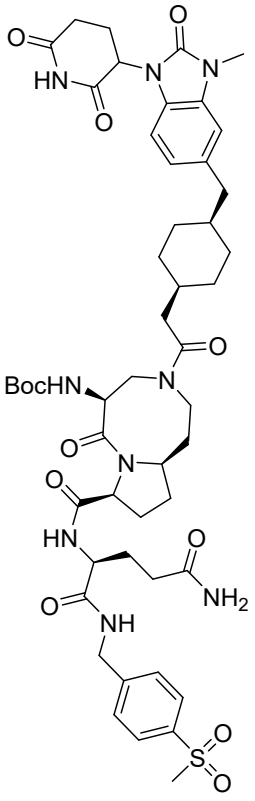
I103		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]amino)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1078,85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,58 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,26-7,01 (m, 9H), 6,96 (dd, J = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 6,23-6,10 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 5,06 (dd, J = 10,7, 2,8 Hz, 1H), 4,48-4,31 (m, 5H), 4,22 (dd, J = 15,9, 5,4 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,69-3,64 (m, 3H), 3,53-3,35 (m, 4H), 3,15-2,97 (m, 2H), 2,85 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,56 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,07 (d, J = 11,8 Hz, 7H), 1,93-1,89 (m, 4,6 Hz, 1H), 1,79-1,75 (m, 1H), 1,65 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,57-1,53 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,08 (s, 3H), 0,93 (s, 9H)

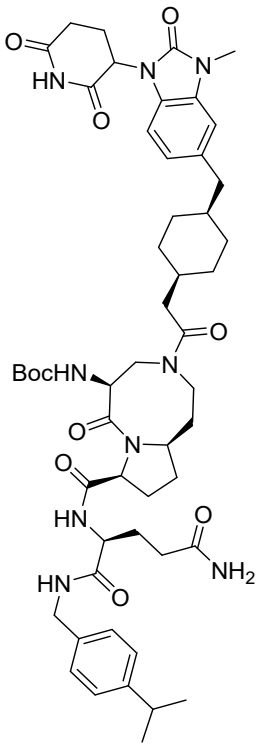
I104		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]oct-2-in-1-il)oxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1025,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,55 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 9,0, 3,8 Hz, 2H), 7,45-7,36 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 7,09-7,04 (m, 3H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,12 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,02 (dd, J = 10,7, 2,7 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,48-4,40 (m, 2H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 15,9, 5,4 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 4,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,72-3,59 (m, 2H), 3,44-3,42 (m, 1H), 3,15-2,93 (m, 2H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,23-2,18 (m, 3H), 2,09-1,97 (m, 10H), 1,92-1,89 (m, 1H), 1,81-1,66 (m, 1H), 1,63-1,42 (m, 2H), 1,41-1,37 (m, 12H), 0,94 (s, 9H).

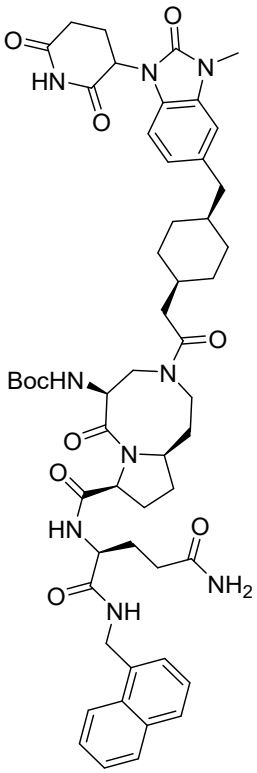
I105		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[[(2*Z*)-8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]oct-2-en-1-il]oxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	[(M + Na)]$^+$ = 1049,85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,41 (q, J = 8,3 Hz, 4H), 7,27-7,17 (m, 1H), 7,13-7,01 (m, 3H), 6,95 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,53-5,41 (m, 1H), 5,13 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,14-5,00 (m, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,48-4,39 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 15,8, 5,6 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,28 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,09-3,01 (m, 2H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,27-2,24 (m, 1H), 2,12 (dd, J = 8,3, 6,2 Hz, 1H), 2,07-1,95 (m, 6H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,70 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 1,57-1,44 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,30-1,21 (m, 4H), 0,94 (s, 9H)

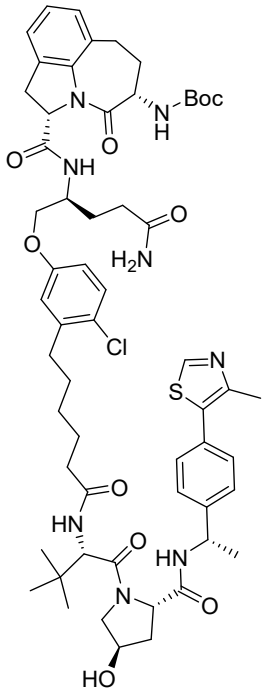
I106		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1049,80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,19 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13-7,02 (m, 3H), 7,00-6,91 (m, 1H), 6,80-6,71 (m, 4H), 5,10 (s, 1H), 5,04 (dd, J = 10,7, 2,8 Hz, 1H), 4,93 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,97-3,87 (m, 2H), 3,62 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 3,42 (dd, J = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 2,88-2,86 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,86-1,66 (m, 2H), 1,42-1,37 (m, 18H), 1,34-1,23 (m, 3H), 0,95 (s, 9H)

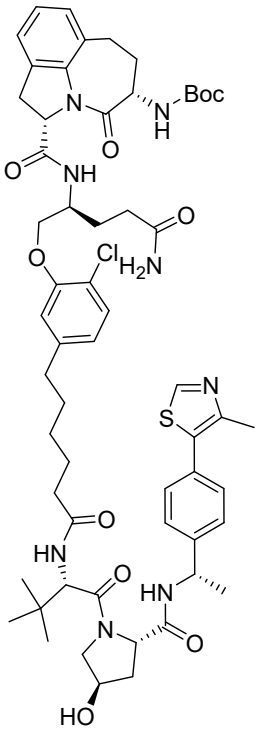
I107		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1095,34	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06-6,96 (m, 4H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,10 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,47-4,32 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,07-3,90 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,12-2,96 (m, 1H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,57 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,26-2,22 (m, 1H), 2,16-2,12 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 5H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 1H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 4H), 1,59-1,44 (m, 1H), 1,40-1,36 (m, 12H), 1,34-1,21 (m, 2H), 1,08-1,05 (m, 1H), 0,93 (s, 9H)

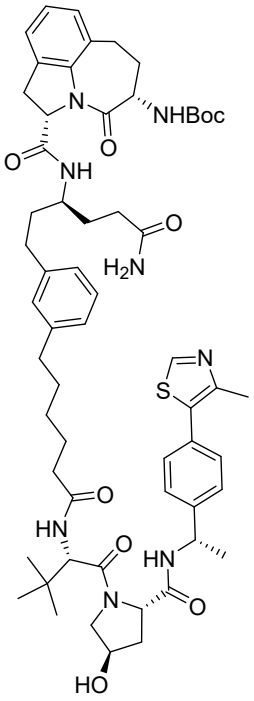
I108		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[(4-metanosulfonilfenil)metil]carbamoil]propil]carbamoil]-6-oxo-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1018,75	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,49 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,96-7,74 (m, 2H), 7,50 (dd, *J* = 8,6, 2,9 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,7, 4,4 Hz, 2H), 6,86-6,72 (m, 2H), 6,52 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,33 (dd, *J* = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 4,52-4,34 (m, 3H), 4,30-3,96 (m, 2H), 3,83-3,73 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,01 (td, *J* = 6,7, 3,9 Hz, 3H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,76-2,55 (m, 4H), 2,44-2,30 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,05-1,88 (m, 4H), 1,86-1,57 (m, 5H), 1,44 (s, 9H), 1,48-1,30 (m, 8H)

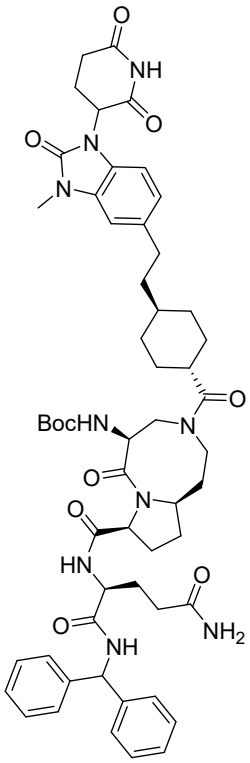
I109		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[(4-isopropilfenil)metil]carbamoil]propil]carbamoil]-6-oxo-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	982,50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,31 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27-7,12 (m, 5H), 7,00 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 2H), 6,93 -6,68 (m, 2H), 6,52 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,55-3,96 (m, 6H), 3,88-3,68 (m, 3H), 3,35-3,32 (m, 7H), 3,23-3,08 (m, 1H), 3,01-2,80 (m, 2H), 2,80-2,55 (m, 6H), 2,47-2,27 (m, 1H), 2,27-2,10 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,86-1,58 (m, 1H), 1,58-1,24 (m, 17H), 1,18 (dd, J = 6,9, 4,1 Hz, 6H)

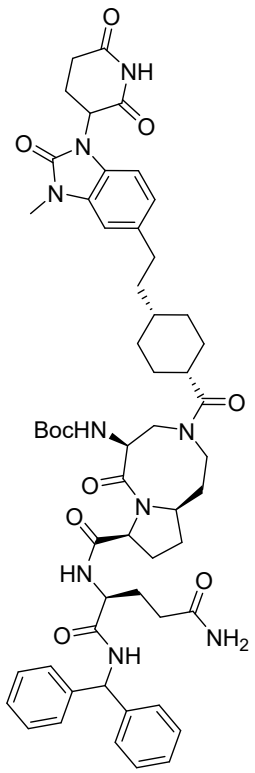
I1 10		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[(naftalen-1-ilmetil)carbamoil]propil]carbamoil]-6-oxo-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	990,75	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,38 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,10-7,99 (m, 1H), 7,99 -7,88 (m, 1H), 7,84 (q, J = 4,0, 3,2 Hz, 1H), 7,60-7,49 (m, 2H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,04-6,90 (m, 2H), 6,82 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,40 (q, J = 9,1 Hz, 2H), 4,25 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 4,21-3,91 (m, 2H), 3,86-3,65 (m, 2H), 3,52 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,22-2,80 (m, 4H), 2,76-2,54 (m, 4H), 2,47-2,21 (m, 2H), 2,21-1,85 (m, 12H), 1,85-1,54 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,35 (m, 2H)

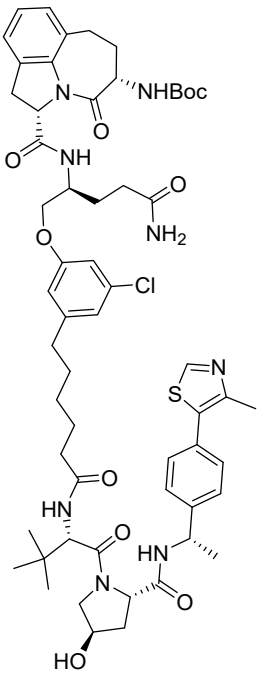
I11		*N*-[(11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[4-cloro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1111,80	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,41-7,39 (m, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,34 – 7,18 (m, 2H), 7,10-7,00 (m, 3H),6,94 (d, *J* = 8,0, 6,7 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,11-4,97 (m, 2H), 4,91 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 8,0 Hz,1H), 4,30-4,24 (m, 5H), 4,03 (s, 1H), 3,97-3,87 (m, 3H), 3,63--3,57 (m, 3H), 3,03-3,01 (m, 3H), 2,82 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,14-2,01 (m, 1H), 1,86-1,63 (m, 2H), 1,52 -1,50 (m, 3H), 1,38-1,35 (m, 11H), 1,35-1,31 (m, 3H), 1,28-1,24 (m, 3H), 0,92 (s, 9H)

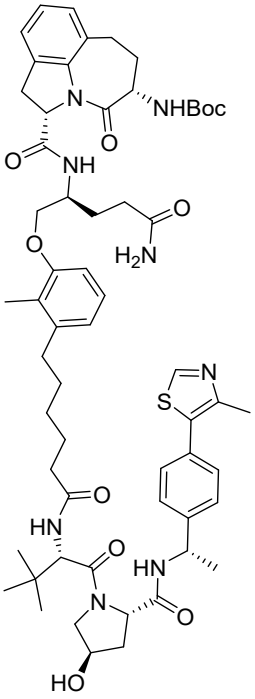
I112		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1111,80	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03-8,97 (m, 2H), 8,42-8,34 (m, 1H), 7,85-7,71 (m, 1H), 7,50-7,35 (m, 5H), 7,37-7,21 (m, 2H), 7,08-6,96 (m, 4H), 6,84-6,72 (m, 2H), 4,44-4,42 (m, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 3H), 3,65-3,59 (m, 3H), 3,42-3,25 (m, 10H), 2,50-2,44 (m, 5H), 2,32-2,25 (m, 2H), 2,19-2,12 (m, 4H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,59-1,51 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,32-1,23 (m, 4H), 0,90 (s, 9H)

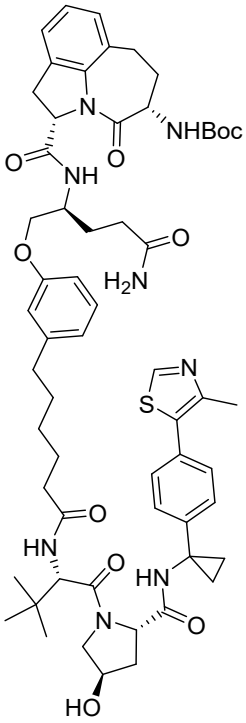
I113		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*R*)-1-carbamoil-5-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1075,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,91-7,76 (m, 2H), 7,49-7,36 (m, 4H), 7,29-7,02 (m, 5H), 7,02-6,92 (m, 4H), 6,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,13-4,86 (m, 3H), 4,53 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,68-3,56 (m, 4H), 3,55-3,41 (m, 1H), 3,12-2,93 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,16-1,98 (m, 10H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,75-1,44 (m, 4H), 1,42-1,35 (m, 12H), 1,33-1,19 (m, 2H), 0,94 (s, 9H)

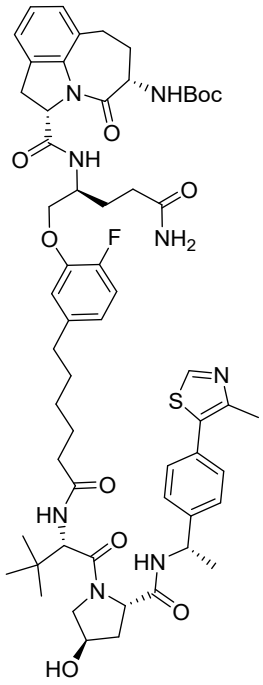
I114		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[(1*r*,4*r*)-4-[2-[1-(2,6-*d*ioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]etil]ciclohexanocarbonil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1016,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,22-8,12 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 3H), 7,29 (td, *J* = 7,3, 5,8, 3,5 Hz, 5H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,04-6,91 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,43-4,29 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,78 (dt, J = 12,4, 6,2 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,22 (s, 1H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,78-2,59 (m, 4H), 2,22-2,05 (m, 2H), 2,05-1,55 (m, 11H), 1,53-1,46 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,37-1,19 (m, 4H), 1,07-1,02 (m, 4H)

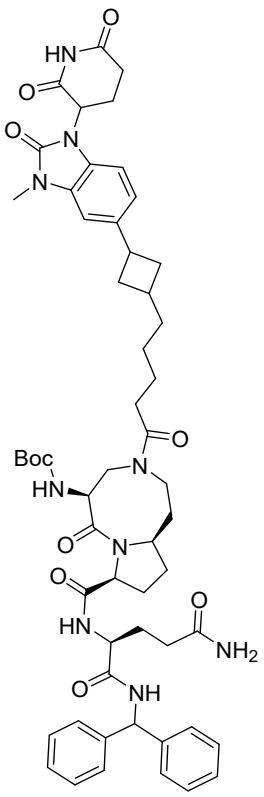
I115		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[(1*s*,4*s*)-4-[2-[1-(2,6-*d*ioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]etil]ciclohexanocarbonil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1016,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,38-7,22 (m, 11H), 7,20 (s, 1H), 7,07-6,97 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,8, 5,5 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,36 (dd, *J* = 19,1, 9,5 Hz, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,72 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,21 (s, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,96-2,84 (m, 2H), 2,74-2,63 (m, 1H), 2,61 (s, 4H), 2,10 (d, *J* = 11,9 Hz, 4H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,62-1,58 (m, 14H), 1,39 (s, 9H)

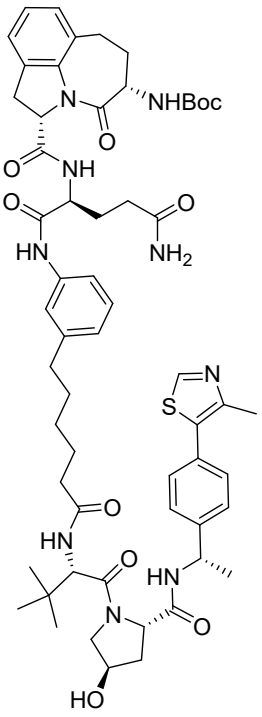
I116		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-cloro-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1111,35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47-7,36 (m, 5H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,00-6,91 (m, 1H), 6,87-6,78 (m, 2H), 6,76-6,69 (m, 2H), 5,10 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,07-4,99 (m, 1H), 4,98- 4,87 (m, 1H), 4,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 4,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,99-3,86 (m, 3H), 3,67-3,55 (m, 2H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,13-3,97 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,19-1,95 (m, 7H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,59-1,47 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,38-1,36 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 4H), 0,94 (s, 9H)

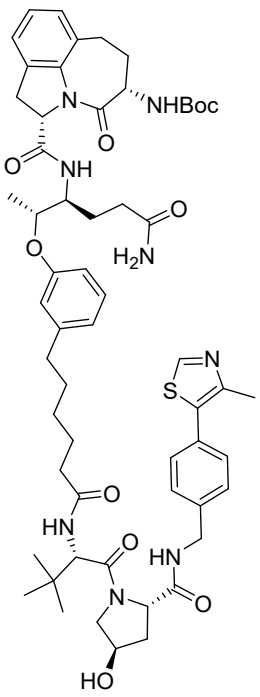
I117		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-2-metilfenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1091,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,16-6,92 (m, 7H), 6,78-6,68 (m, 3H), 5,14-5,00 (m, 2H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,92-3,83 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,13-2,97 (m, 2H), 2,86 (dd, *J* = 16,9, 2,8 Hz, 1H), 2,55-2,53 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,92-1,67 (m, 2H), 1,63-1,43 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,33-1,19 (m, 4H), 0,94 (s, 9H), 0,90-0,80 (m, 7H)

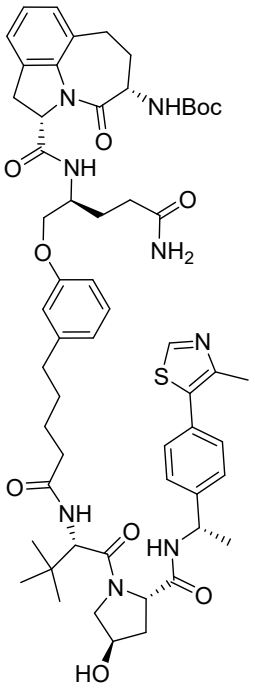
I118		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1090,85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 4H), 7,25-7,13 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 3H), 6,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 17,3, 7,2 Hz, 4H), 5,12 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 5,06 – 5,02 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,41-4,37 (m, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,89 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,04 (s, 2H), 2,86 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,31-2,27 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,34-1,23 (m, 5H), 1,21-1,12 (m, 1H), 0,94 (s, 9H), 0,91-0,80 (m, 6H)

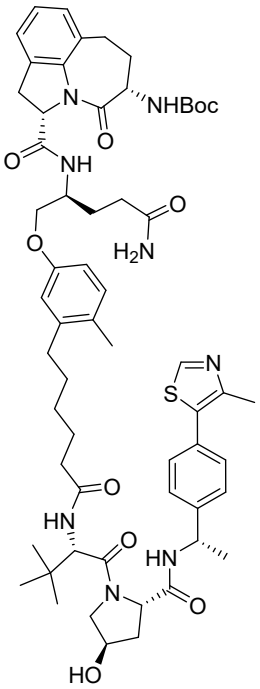
I119		*N*-[(11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1095,25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,40-7,35 (m, 4H), 7,22 (s, 1H), 7,13-6,88 (m, 7H), 6,72 (s, 1H), 5,11-4,98 (m, 1H), 4,97-4,86 (m, 1H), 4,51 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,01-3,97 (m, 5H), 3,60 (s, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,88-2,84 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,13-2,09 (m, 3H), 2,04-2,00 (m, 3H), 1,53-1,49 (m, 5H), 1,37-1,31 (m, 13H), 1,24-1,20 (m, 6H), 0,92 (s, 9H)

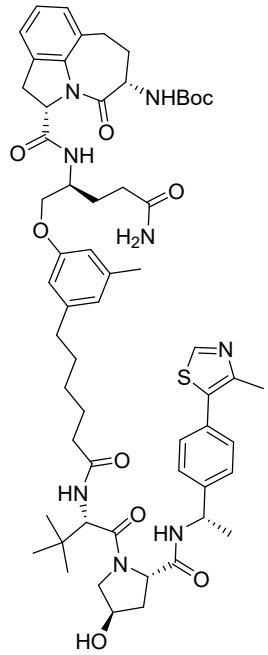
I120		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1S)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-(5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclobutil]pentanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1016,40	(400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,34-8,49 (m, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,00-6,66 (m, 5H), 6,41 (s, 1H), 6,21 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 5,90-5,48 (m, 3H), 5,26-5,19 (m, 2H), 4,90-4,12 (m, 7H), 4,05-3,88 (m, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,41-3,31 (m, 2H), 3,20-3,04 (m, 3H), 2,98-2,60 (m, 4H), 2,55-2,45 (m, 3H), 2,38- 1,79 (m, 10H), 1,46 (s, 9H), 1,45-1,19 (m, 6H)

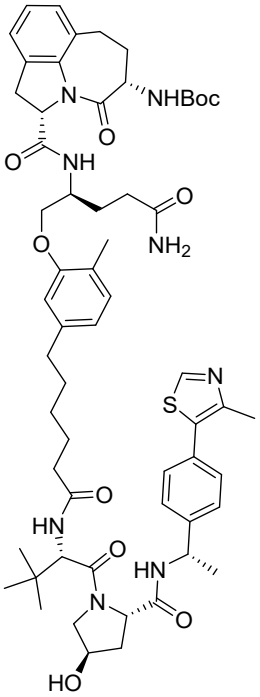
I121		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]carbamoil]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1090,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,32 (dd, *J* = 15,7, 7,6 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 7H), 7,29 (s, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,13-6,98 (m, 3H), 6,98-6,82 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,18-5,02 (m, 2H), 5,01-4,83 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,33-4,26 (m, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,51-3,35 (m, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,08-2,95 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,31-1,72 (m, 9H), 1,59-1,45 (m, 3H), 1,38 (s, 11H), 1,36 (s, 2H), 1,32-1,19 (m, 2H), 0,92 (s, 9H)

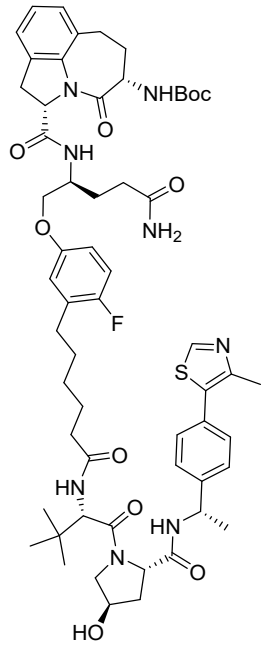
I122		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1077,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,57 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 25,3, 9,1 Hz, 2H), 7,49-7,34 (m, 5H), 7,25-6,89 (m, 7H), 6,81-6,63 (m, 5H), 5,14 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,11-5,01 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,50-4,32 (m, 4H), 4,24 (dd, *J* = 15,8, 5,4 Hz, 1H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,11-2,99 (m, 2H), 2,79 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,36-2,20 (m, 1H), 2,16-1,86 (m, 9H), 1,64-1,50 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,31-1,26 (m, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H)

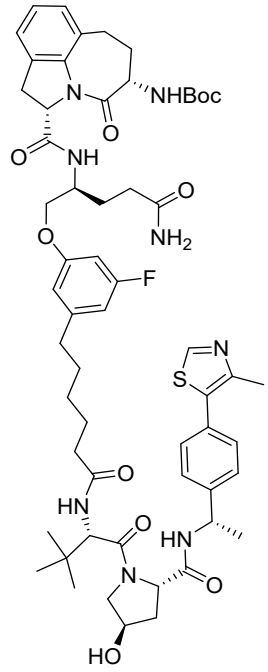
I123		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1063,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,41-7,29 (m, 2H), 7,26-7,02 (m, 5H), 6,96 (dd, *J* = 7,9, 7,0 Hz, 1H), 6,80 -6,69 (m, 4H), 5,10 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,06-5,02 (m, 1H), 4,92 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,07-3,95 (m, 1H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,12-2,97 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,31-2,27 (m, 1H), 2,18-1,97 (m, 4H), 1,88-1,64 (m, 3H), 1,55-1,51 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,39-1,35 (m, 1H), 1,28-1,24 (m, 3H), 0,94 (s, 9H)

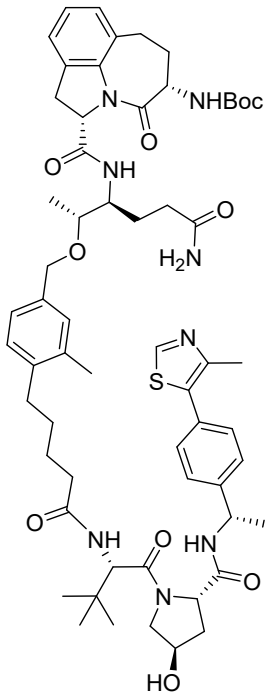
I124		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-4-metilfenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1091,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H),7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 13,9, 7,9 Hz, 3H), 6,96 (dd, *J* = 8,0, 6,9 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,70-6,60 (m, 1H), 5,10-5,08 (m, 1H), 5,03-5,01 (m, 1H), 4,9-4,90 (m, 1H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,96-3,94 (m, 2H), 3,91-3,79 (m, 2H), 3,6-3,58 (m, 2H), 3,41-3,38 (m, 1H), 3,16-2,97 (m, 2H), 2,85-2,83 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,28-2,26 (m, 1H), 2,18-2,16 (m, 3H), 2,12-2,10 (m, 3H), 2,03-1,87 (m, 4H), 1,80-1,78 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,62-1,43 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,37-1,35 (m, 2H), 1,32-1,30 (m, 1H), 1,29-1,22 (m, 2H), 0,94 (s, 9H)

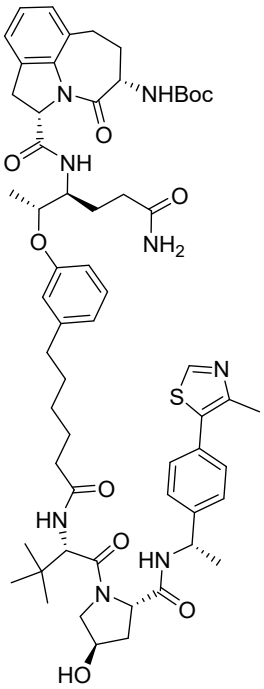
I125		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-5-metilfenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1091,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,10(d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,1, 6,8 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,53 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 5,11 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,04 (d, *J* = 10,7, 2,7Hz, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,99-3,97 (m, 1H), 3,96-3,81(m, 2H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,43-3,39 (m, 1H), 2,88-2,84 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,16-2,02 (m, 4H), 1,82-1,78 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,59-1,44 (m, 4H), 1,43-1,35 (m, 14H), 1,32-1,21 (m, 7H), 0,94 (s, 9H), 0,88-0,83 (m, 3H)

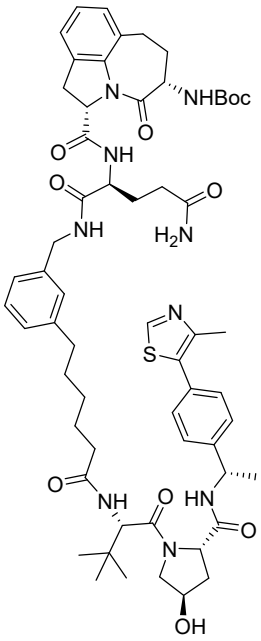
I126		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-2-metilfenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1091,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,11-7,02 (m, 2H), 7,02-6,99 (m, 2H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,75-6,70 (m, 2H), 6,65 (d, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 5,12-5,01 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,33-4,25 (m, 1H), 4,04-4,00 (m, 2H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,47-3,37 (m, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,90-2,81 (m,1H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,19 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 6H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,57-1,48 (m, 3H), 1,42-1,36 (m, 12H), 1,29-1,24 (m, 4H), 0,93 (s, 9H),0,89-0,86 (m, 3H), 0,85-0,84 (m, 2H)

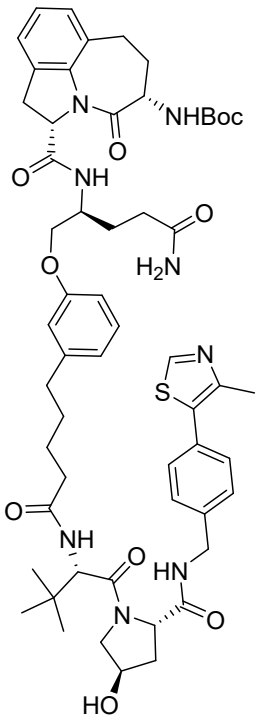
I127		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[4-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1095,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,47-,41 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,13-7,03 (m, 2H), 7,07-6,99 (m, 2H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,80 (dd, *J* = 6,2, 3,1 Hz, 1H), 6,80-6,72 (m, 2H), 5,10 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,05 – 5,02 (m, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,99-3,93 (m, 2H), 3,87 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,17-1,96 (m, 5H), 1,81 -1,77 (m, 1H), 1,71-1,67 (m, 1H), 1,57-1,44 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,31-1,23 (m, 6H), 0,93 (s, 9H)

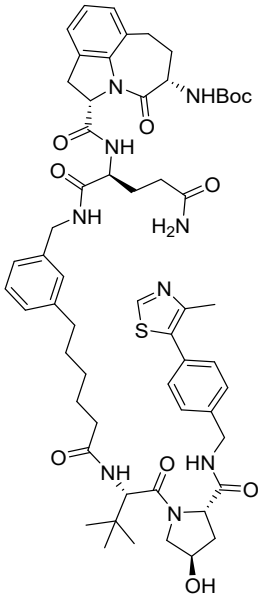
I128		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-fluoro-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato	1095,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 21,2, 7,8 Hz, 3H), 6,96 (dd, *J* = 7,9, 6,9 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,65 – 6,57 (m, 3H), 5,10 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,07-3,87 (m, 2H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,07 (s, 2H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,85 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 1H), 2,14-2,10 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 4H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,71-1,67 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,51-1,47 (m, 1H), 1,40-1,36 (m, 12H), 1,27-1,23 (m, 5H), 0,93 (s, 9H)

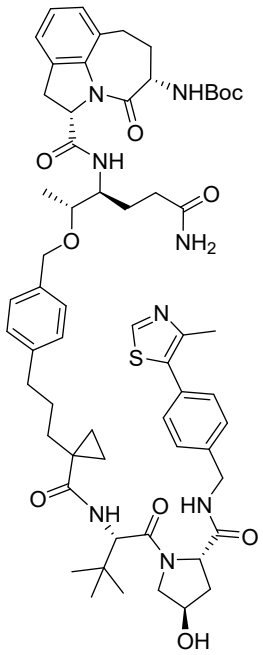
I129		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)-3-metilfenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1105,65	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,41 (q, *J* = 8,2 Hz, 4H), 7,23-6,88 (m, 9H), 6,69 (s, 1H), 5,14-5,00 (m, 2H), 4,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,46-4,33 (m, 3H), 4,28 (s, 1H), 4,08-4,01 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,64-3,61 (m, 2H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,84 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,10-1,97 (m, 6H), 1,86-1,70 (m, 2H), 1,61-1,46 (m, 3H), 1,39-1,34 (m, 16H), 1,07 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)

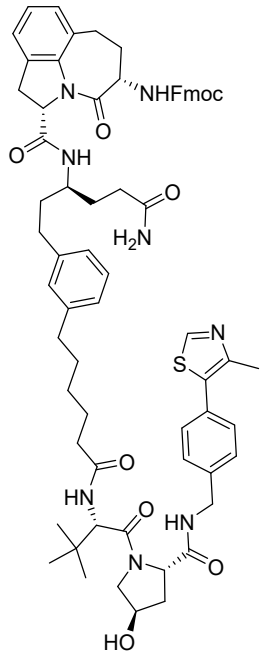
I130		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1091,85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,48-7,36 (m, 4H), 7,24-6,90 (m, 10H), 6,78-6,63 (m, 4H), 5,15-5,04 (m, 3H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,47-4,33 (m, 2H), 4,33-4,25 (m, 1H), 4,14-3,98 (m, 2H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,14-2,99 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,17-1,72 (m, 9H), 1,70-1,45 (m, 5H), 1,40 (s, 9H), 1,31-1,20 (m, 2H), 1,18 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)

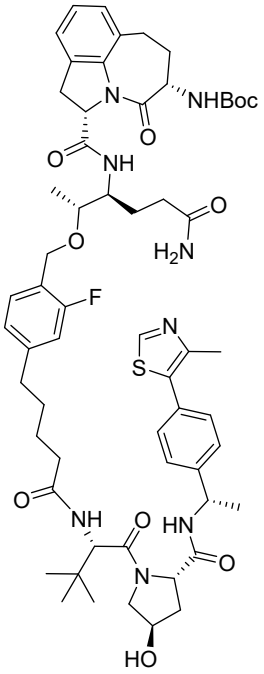
I131		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-([[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]metil]carbamoil)propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1104,65	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,89 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 4H), 7,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15-7,06 (m, 6H), 7,04-6,99 (m, 1H),5,18 (dd, *J* = 10,8, 3,4 Hz, 1H), 5,02 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 2H), 4,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 4,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,89 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 11,0, 3,9 Hz,1H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,18 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,10 (dd, *J* = 16,8, 3,4 Hz, 1H), 2,58 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,32 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,29-2,18 (m, 5H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 4H), 1,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,31 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,04 (s, 9H)

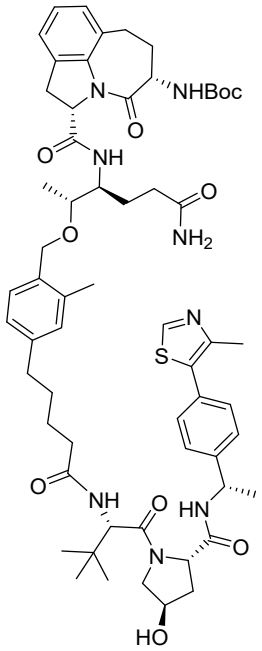
I132		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2S,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1049,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (q, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,24 (s, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,9, 7,5 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,79-6,69 (m, 5H), 5,13 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,03 (dd, *J* = 10,7, 2,8 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,48-4,39 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,22 (dd, *J* = 15,8, 5,4 Hz, 1H), 4,07-3,93 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,69-3,64 (m, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 3,15-2,96 (m, 2H), 2,85 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 2,57-2,53 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,20-1,98 (m, 6H), 1,95-1,76 (m, 1H), 1,76-1,63 (m, 1H), 1,59-1,47 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 0,94 (s, 9H)

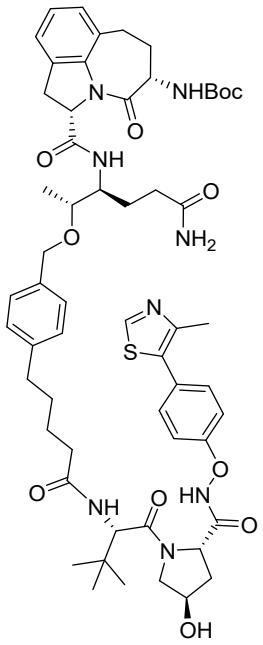
I133		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-([[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]metil]carbamoil)propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1090,65	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,89 (s, 1H), 7,53-7,39 (m, 5H), 7,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12-7,03 (m, 4H), 7,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,17 (dd, *J* = 10,9, 3,4 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,63- 4,55 (m, 2H), 4,54-4,50 (m, 2H), 4,45-4,38 (m, 2H), 4,36 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 4,25 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,51-,378 (m, 1H), 3,25-3,05 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,40-2,17 (m, 7H), 2,17-2,04 (m, 2H), 1,97-1,75 (m, 1H), 1,63-1,58 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,39- 1,24 (m, 2H), 1,04 (s, 9H).

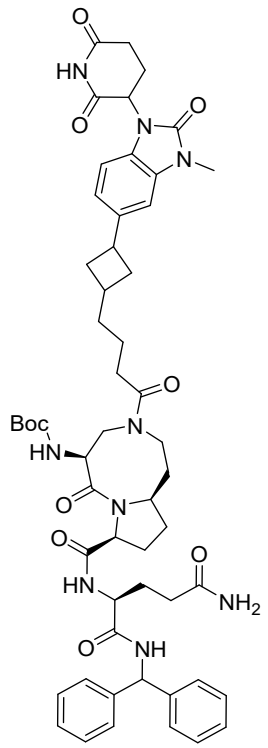
I134		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(1-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]ciclopropil)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1103,50	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,90 (s, 1H), 7,53-7,40 (m, 4H), 7,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,07 (dd, *J* = 12,3, 7,2 Hz, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,94 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 10,9, 3,4 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,64-4,55 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,48 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 4,35 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,87 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 11,1, 3,8 Hz, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,50-3,41 (m, 1H), 3,13 (dd, *J* = 23,3, 17,8 Hz, 1H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,33-2,16 (m, 4H), 2,09 (ddt, *J* = 13,8, 9,1, 4,5 Hz, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,84-1,77 (m, 3H), 1,75-1,64 (m, 1H), 1,52-1,49 (m, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,31 (s, 1H), 1,21-1,09 (m, 4H), 1,03 (s, 9H), 0,65 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H)

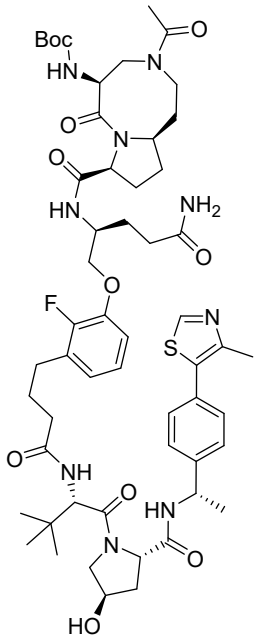
I135		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*R*)-1-carbamoil-5-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(3-metiltiofen-2-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo	1183,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,57 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,93-7,86 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (q, J = 9,0, 8,3 Hz, 3H), 7,45-7,38 (m, 6H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,22 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 7,13 (q, J = 7,5, 7,0 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 6,71 (s, 1H), 5,06-4,99 (m, 1H), 4,55 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,48-4,40 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,31-4,09 (m, 5H), 3,70-3,62 (m, 3H), 3,55-3,44 (m, 3H), 3,17-2,86 (m, 3H), 2,57 (d, J = 25,3 Hz, 1H), 2,47 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,12 (d, J = 9,5 Hz, 3H), 2,05 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,64 (d, J = 17,5 Hz, 3H), 1,60-1,44 (m, 5H), 1,32-1,21 (m, 2H), 0,94 (s, 9H)

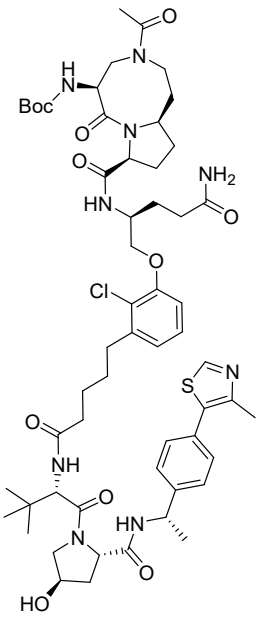
I136		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[2-fluoro-4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1109,65	Se utilizó crudo en la siguiente etapa sin purificación adicional

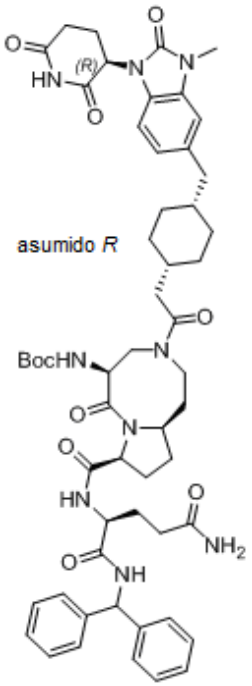
I137		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)-2-metilfenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1105,45	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,89 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 4H), 7,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,05-7,01 (m, 3H), 6,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,12(dd, *J* = 10,9, 3,4 Hz, 1H), 5,02 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,65-4,62 (m, 1H), 4,61-4,53 (m, 2H), 4,49-4,43 (m, 2H), 4,28-4,21 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,89 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 10,9, 4,0 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 6,3, 4,6 Hz, 1H), 3,47 (dd, *J* = 16,7, 11,0 Hz, 1H), 3,18-3,11 (m, 2H), 3,02 (dd, *J* = 16,6, 3,4 Hz, 1H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,33-2,30(m, 4H), 2,28 (td, *J* = 5,3, 3,4 Hz, 3H), 2,25-2,16 (m, 3H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 4H), 1,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H)

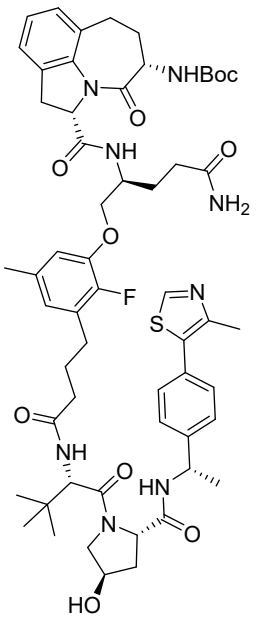
I138		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1079,53	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,89 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,12-6,99 (m, 3H), 5,13 (dd, *J* = 10,9, 3,4 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 4,50 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 4,25 (dd, *J* = 8,3, 3,5 Hz, 1H), 4,03-3,92 (m, 2H), 3,83 (dd, *J* = 11,0, 3,7 Hz, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H),3,51-3,43 (m, 1H), 3,16 (d, *J* = 22,1 Hz, 2H), 3,01 (dd, *J* = 16,6, 3,4 Hz, 1H), 2,65 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,39-2,24 (m, 5H), 2,24-2,14 (m, 3H), 2,02 (dd, *J* = 13,8, 7,8 Hz, 1H), 1,67 (s, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,31 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H)

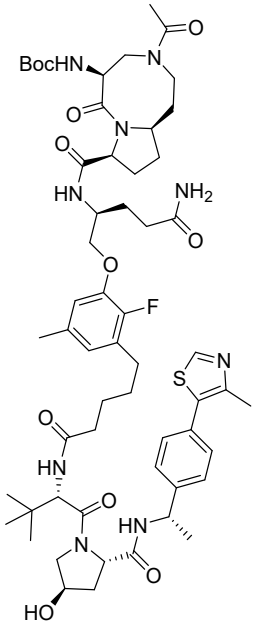
I139		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-(4-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclobutil]butanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1002,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,41-7,18 (m, 11H), 7,11-7,07 (m, 1H), 7,07-6,98 (m, 2H), 6,97-6,90 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,39-5,30 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 2H), 4,12-3,98 (m, 1H), 3,74-3,72 (m, 1H), 3,37-3,34 (m, 3H), 3,33-3,28 (m, 3 H), 3,17-2,99 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,78-2,58 (m, 3H), 2,46-2,43 (m, 2H), 2,39-2,18 (m, 3H), 2,17-1,87 (m, 6H), 1,85-1,42 (m, 8H), 1,42-1,33 (m, 10H).

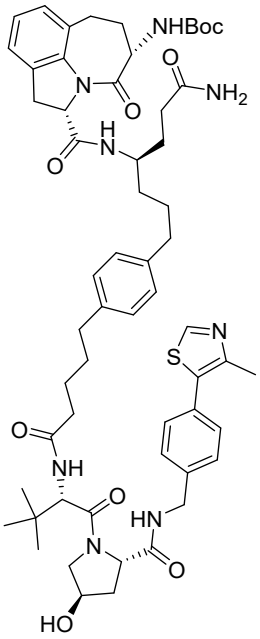
I1 40		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-8-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1090,55	(400 MHz, CD3OD) δ 8,92-8,89 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 4H), 7,04-6,92 (m, 2H), 6,86-6,81 (m, 1H), 5,03-5,01 (m, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 4,46-4,39 (m, 2H), 4,28-4,24 (m, 2H), 4,07-4,05 (m, 1H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,90 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,84-3,74 (m, 2H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,69-2,67 (m, 2H), 2,45-4,42 (m, 2H), 2,36-4,32 (m, 3H), 2,26-2,17 (m, 6H), 2,12-2,06 (m, 3H), 2,02-1,84 (m, 7H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,53 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,07 (s, 9H)

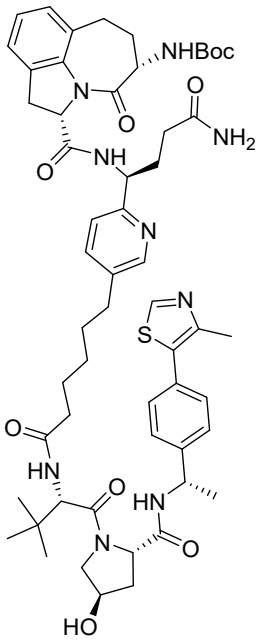
I141		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-8-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1120,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,48-7,30 (m, 4H), 7,24-7,15 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,68-6,58 (m, 1H), 5,11 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,93 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,56-4,37 (m, 3H), 4,37-4,27 (m, 2H), 4,20 (d, *J* = 23,5 Hz, 2H), 4,07 (s, 1H), 4,03-3,09 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,70-3,56 (m, 4H), 3,32 (s, 1H), 3,21-3,17 (m, 1H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,25-2,11 (m, 3H), 2,08 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,91-1,74 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,38 (s, 3H), 1,33-1,22 (m, 2H), 1,19-1,07 (m, 1H), 0,94 (s, 9H)

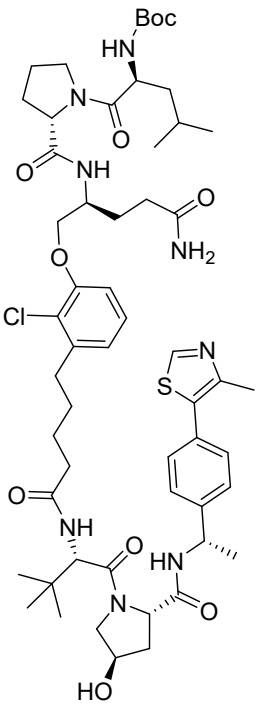
I142		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1016,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,29-8,14 (m, 1H), 7,43-7,16 (m, 11H), 7,06-6,92 (m, 2H), 6,89-6,68 (m, 2H), 6,47 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,49-4,22 (m, 3H), 4,14-3,97 (m, 6H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,21-3,05 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,78-2,55 (m, 5H), 2,47-2,26 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 5H), 2,04-1,87 (m, 1H), 1,87-1,51 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,43-1,30 (m, 8H)

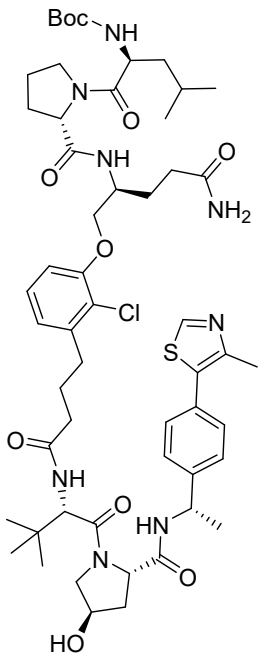
I143		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)-5-metilfenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1081,50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (q, J = 8,4 Hz, 4H), 7,25 (s, 1H), 7,11-6,99 (m, 3H), 6,94 (dd, J = 8,4, 6,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,64-6,56 (m, 1H), 5,15-4,98 (m, 2H), 4,91 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,09-3,86 (m, 4H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,49-3,37 (m, 2H), 3,17-2,93 (m, 3H), 2,85 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,59-2,51 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,20-2,09 (m, 4H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,87-1,60 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,35 (s, 3H), 0,94 (s, 9H)

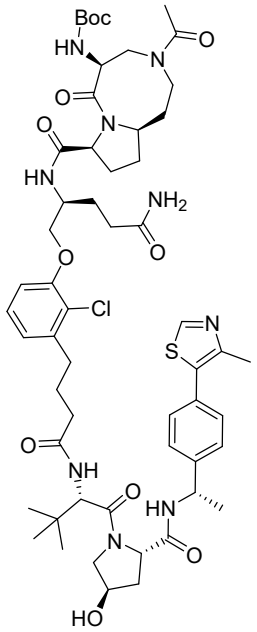
I144		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-8-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)-5-metilfenoxi]butan-2-il]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1118,60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,04-7,93 (m, 1H), 7,80 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,40 (q, J = 8,4 Hz, 4H), 7,17 (s, 1H), 6,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,58 (dd, J = 10,9, 6,5 Hz, 2H), 5,08 (s, 1H), 4,91 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 4,55-4,36 (m, 3H), 4,35-4,24 (m, 2H), 4,21-4,09 (m, 1H), 4,07-3,80 (m, 4H), 3,72-3,51 (m, 4H), 3,37-3,26 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,20-2,09 (m, 4H), 2,04-1,91 (m, 3H), 1,90-1,75 (m, 4H), 1,74-1,56 (m, 4H), 1,55-1,45 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,35 (s, 3H), 0,92 (s, 9H)

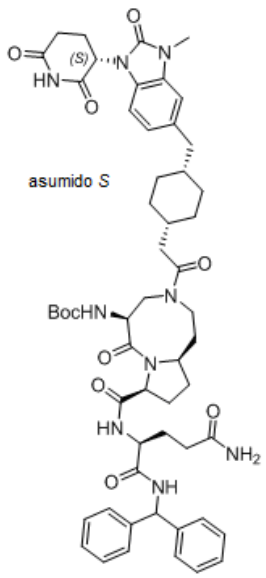
I145		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*R*)-1-carbamoil-6-[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]hexan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1075,60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,91-7,67 (m, 2H), 7,49-7,29 (m, 4H), 7,13-7,00 (m, 9H), 6,69 (s, 1H), 5,11 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,03-4,81 (m, 2H), 4,58-4,35 (m, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,73-3,56 (m, 3H), 3,53-3,37 (m, 3H), 3,15-2,78 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,20-1,91 (m, 6H), 1,86-1,72 (m, 1H), 1,67-1,29 (m, 17H), 1,39 (s, 9H), 0,94 (s, 9H)

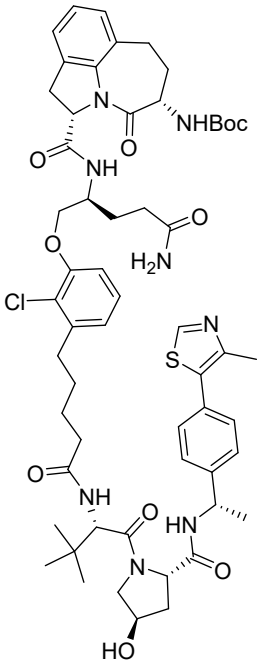
I146		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)piridin-2-il]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1048,60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,66-8,59 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,42-8,33 (m, 2H), 7,81-7,79 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,59-7,56 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,46-7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,40-7,36 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,14-7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,06-7,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,95-6,91 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,12-5,11 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,08-5,06 (dd, *J* = 10,8, 2,8 Hz, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,72-4,66 (m, 1H), 4,53-4,48 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,45-4,41 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,62-3,61 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 3,48-3,41 (m, 1H), 3,11-2,99 (m, 2H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,18-2,03 (m, 3H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,83-1,77 (m, 1H), 1,66-1,61 (m, 2H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,40-1,38 (m, 12H), 1,32-1,25 (m, 2H), 0,94 (s, 9H)

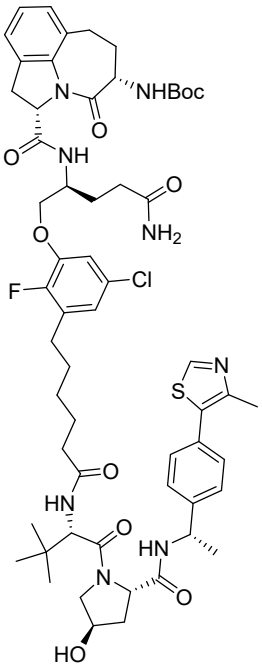
I147		*N*-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]pirrolidin-1-il]-4-metil-1-oxopentan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	1079,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,24-7,13 (m, 2H), 7,00-6,88 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,93 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,32-4,28 (m, 2H), 4,27-4,17 (m, 1H), 4,07-3,87 (m, 3H), 3,69-3,55 (m, 3H), 3,51 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 2,73- 2,65 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,18-2,14 (m, 3H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,91-1,75 (m, 3H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,61-1,42 (m, 4H), 1,41-1,37 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,38-1,34 (m, 2H), 1,33-1,21 (m, 4H), 1,20-1,07 (m, 1H), 0,94 (s, 9H), 0,88-0,84 (m, 6H)

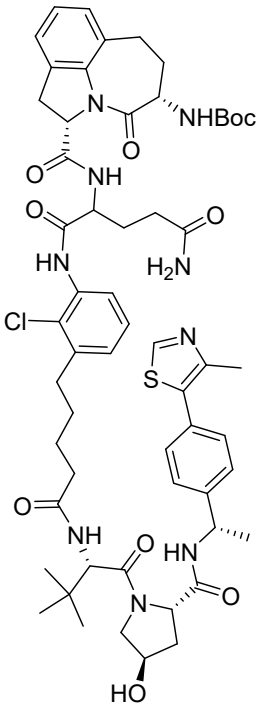
I148		*N*-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]pirrolidin-1-il]-4-metil-1-oxopentan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	1065,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,22-7,15 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,90-6,87 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,31-4,28 (m, 2H), 4,23-4,18 (m, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,91-3,89 (m, 1H), 3,62 (d, *J* = 3,3 Hz, 3H), 3,54-3,46 (m, 3H), 2,67 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 4H), 2,02-1,97 (m, 3H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,81-1,76 (m, 5H), 1,68-1,64 (m, 2H), 1,38-1,34 (m, 12H), 0,95 (s, 9H), 0,88 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H)

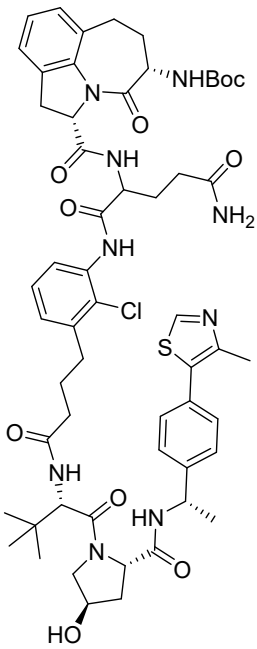
I149		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-8-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1106,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,24-7,17 (m, 2H), 6,99 (dd, *J* = 8,3, 3,2 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 6,68-6,58 (m, 1H), 6,06- 6,01 (m, 2H), 4,92 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,57-4,39 (m, 2H), 4,37-4,25 (m, 2H), 4,25-4,14 (m, 1H), 4,11-3,96 (m, 2H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,62 (d, *J* = 3,4 Hz, 3H), 3,48-3,13 (m, 1H), 2,67-2,65 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,31-2,29 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,08-2,05 (m, 3H), 2,03-1,96 (m, 3H), 1,79-1,77 (m, 2H), 1,73-1,43 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,25-1,22 (m, 2H), 1,18-1,01 (m, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,85-0,82 (m, 3H)

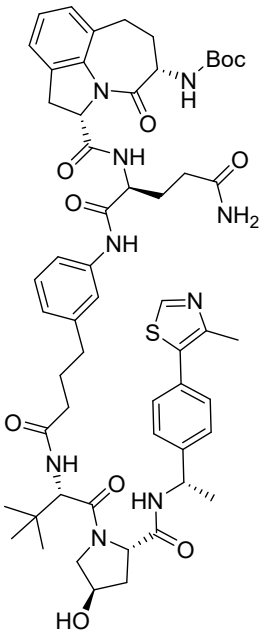
I1 50		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1016,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,76 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,27-8,19 (m, 1H), 7,37-7,20 (m, 10H), 7,04 – 6,93 (m, 2H), 6,87-6,70 (m, 2H), 6,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,54-4,19 (m, 3H), 4,19-3,88 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 2H), 3,37-3,35 (m, 5H), 3,32 (s, 3H), 3,24-3,02 (m, 1H), 2,98-2,82 (m, 1H), 2,77-2,55 (m, 4H), 2,46-2,25 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,05-1,87 (m, 4H), 1,87-1,51 (m, 6H), 1,45-1,41 (m, 13H), 1,38-1,29 (m, 3H)

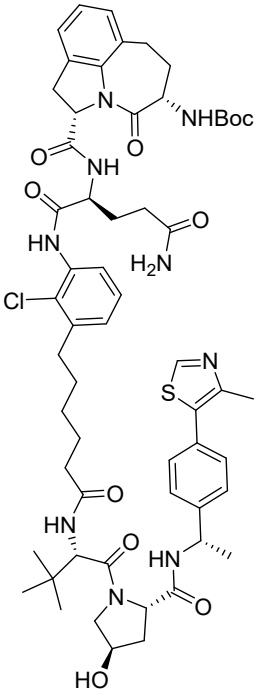
I151		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1097,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,40 (q, *J* = 8,4 Hz, 4H), 7,19 (dd, *J* = 16,2, 8,3 Hz, 2H), 7,12-6,85 (m, 6H), 6,73 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,74 (s, 1H), 5,03 (dd, *J* = 10,6, 2,7 Hz, 1H), 4,90 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,06-3,90 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,70-2,66 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 3H), 2,03 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,86-1,66 (m, 1H), 1,55-1,51 (m, 4H), 1,38-1,34 (m, 2H), 1,26-1,22 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,90-0,76 (m, 7H)

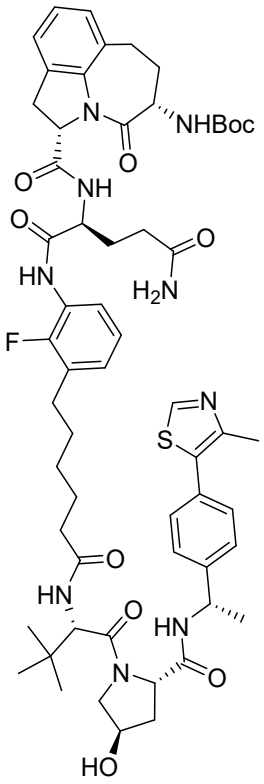
I152		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[5-cloro-2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2S,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1129,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,11 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,03-5,00 (m, 1H), 4,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,07-3,94 (m, 4H), 3,61 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 3,43-3,38 (m, 2H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,85 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 2,57 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,31-2,18 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 3H), 2,06-1,96 (m, 3H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,70-1,68 (m, 1H), 1,53-1,47 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,29-1,25 (m, 3H), 0,93 (s, 9H)

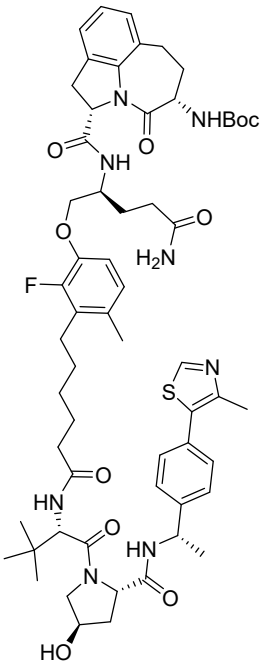
I153		((3S,6S)-6-((5-amino-1-((2-cloro-3-(5-(((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-5-oxopentil)fenil)amino)-1,5-dioxopentan-2-il)carbamoil)-4-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-3-il)carbamato de *terc*-butilo	1110,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,49 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,40 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (dd, *J* = 9,3, 3,5 Hz, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,25 (td, *J* = 7,8, 5,8 Hz, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,14-7,00 (m, 3H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,14 (dt, *J* = 13,9, 3,5 Hz, 1H), 4,93 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,53 (dd, *J* = 9,3, 2,0 Hz, 1H), 4,44 (q, *J* = 9,5, 8,0 Hz, 2H), 4,29 (s, 1H), 4,05 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,06-3,02 (m, 3H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,21-2,17 (m, 2H), 2,07-2,03 (m, 3H), 1,95-1,74 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 5H), 1,42-1,35 (m, 12H), 1,32-1,19 (m, 2H), 0,99-0,91 (m, 9H)

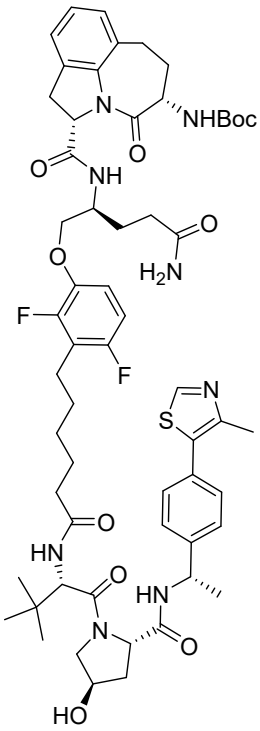
I154		*N*-[(2*S*,11i)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[2-cloro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenil]carbamoil]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1096,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,49 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,40 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 23,2, 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,15-7,02 (m, 4H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,14 (dd, *J* = 14,8, 6,0 Hz, 2H), 4,93 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,31-4,26 (m, 2H), 4,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 3,1 Hz, 2H), 3,51-3,40 (m, 1H), 3,05-3,01 (m, 3H), 2,70-2,66 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,21-2,17 (m, 3H), 2,08 -2,04 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,42-1,35 (m, 12H), 1,27-1,22 (m, 1H), 0,95 (s, 9H)

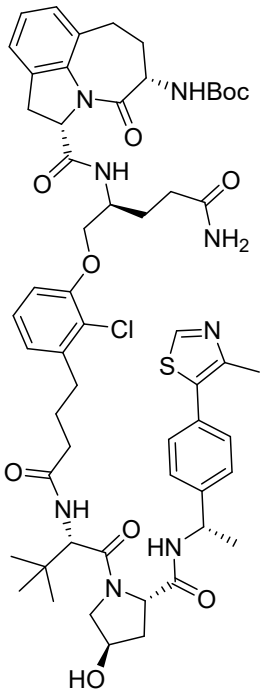
I1 55		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenil]carbamoil]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1062,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,97 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (dt, *J* = 15,3, 8,3 Hz, 6H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,13 (dd, *J* = 10,6, 2,8 Hz, 1H), 4,92 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 7,8, 5,1 Hz, 2H), 4,05-3,78 (m, 2H), 3,62-3,45 (m, 3H), 3,03-2,95 (m, 3H), 2,54-2,51 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,32-1,97 (m, 5H), 1,96-1,70 (m, 2H), 1,65-1,42 (m, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,05-1,01 (m, 6H), 0,95 (s, 9H)

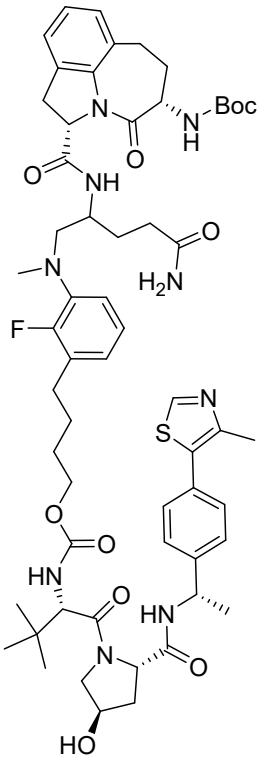
I156		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[2-cloro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]carbamoil]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1124,55	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,48-9,45 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,40 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,42 (q, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,33 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,18-7,02 (m, 3H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,20-5,07 (m, 2H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,09-4,04 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,56-3,38 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,05-2,99 (m, 3H), 2,69 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,35-1,96 (m, 10H), 1,96-1,74 (m, 1H), 1,61-1,48 (m, 3H), 1,41-1,28 (m, 14H), 0,95 (s, 9H)

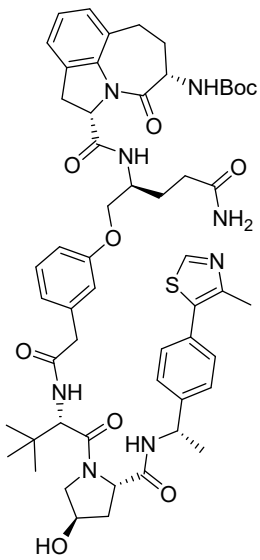
I157		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]carbamoil]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1108,55	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,73 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,47-7,35 (m, 5H), 7,17-6,90 (m, 6H), 6,82 (s, 1H), 5,17-5,12 (m, 2H), 5,03-4,84 (m, 1H), 4,58-4,39 (m, 3H), 4,30 (s, 1H), 4,09-4,04 (m, 1H), 3,52-3,35 (m, 2H), 3,11-2,96 (m, 3H), 2,63-2,58 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,35-1,74 (m, 10H), 1,60-1,51 (m, 5H), 1,42-1,39 (m, 12H), 1,35-1,18 (m, 2H), 0,95 (s, 9H)

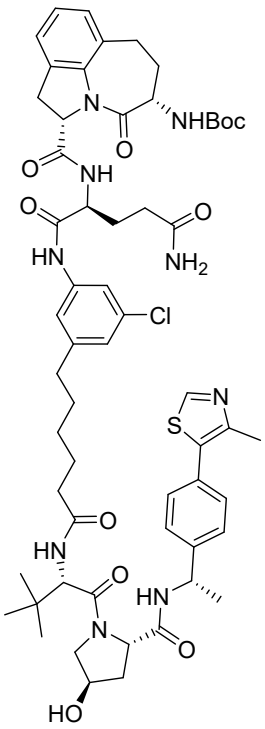
I1 58		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-4-metilfenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1109,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,92-6,84 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,11 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,03 (dd, *J* = 10,8, 2,8 Hz, 1H), 4,92 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,09-4,00 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 2H), 3,48-3,36 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,23-2,95 (m, 3H), 2,87 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,56 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,18-1,97 (m, 4H), 1,89-1,76 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,61-1,42 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,37 (s, 3H), 1,34-1,22 (m, 5H), 1,17-1,05 (m, 1H), 0,94 (s, 9H)

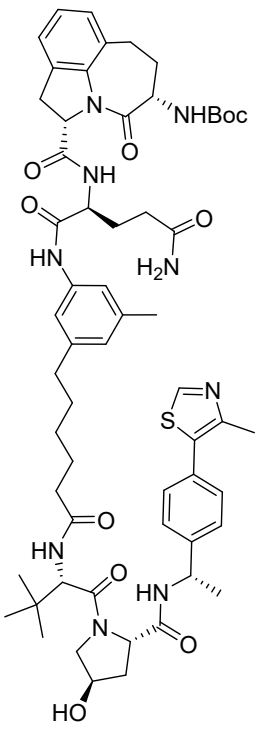
I159		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2,4-difluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1113,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,45-7,31 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,09 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,03 (dd, *J* = 10,7, 2,8 Hz, 1H), 4,98-4,86 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,31-4,21 (m, 1H), 4,11-3,88 (m, 3H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,49-3,35 (m, 1H), 3,12-2,97 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,20-1,96 (m, 6H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,59-1,44 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,37 (s, 3H), 1,33-1,20 (m, 6H), 1,19-1,05 (m, 1H), 0,93 (s, 9H)

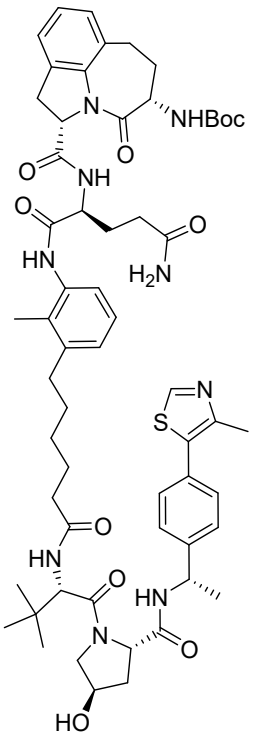
I160		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1083,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,40 (q, *J* = 8,3 Hz, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,24-7,13 (m, 2H), 6,99 (dt, *J* = 17,4, 7,3 Hz, 5H), 6,94-6,84 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,10-4,97 (m, 2H), 4,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,09-3,89 (m, 4H), 3,60 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 3,40 (t, *J* = 14,2 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,93 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 2,67 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,32-2,10 (m, 3H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,90-1,67 (m, 3H), 1,53-1,42 (m, 1H), 1,37 (d, *J* = 6,6 Hz, 12H), 1,23 (s, 1H), 0,95 (s, 9H)

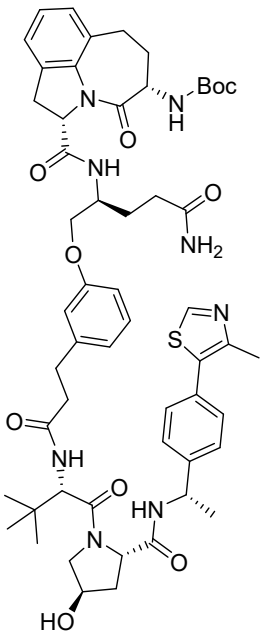
I161		4-[3-[(2-[[(2*S*,11*S*)-11-[(terc-butoxicarbonil)amino]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutil)(metil)amino]-2-fluorofenil]butil *N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato	1110,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 3H), 7,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 6,95-6,91 (m, 2H), 6,77-6,73 (m, 3H), 5,11 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,92 (p, *J* = 12,5 Hz, 2H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,97-3,93 (m, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,17-3,00 (m, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,59-2,55 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 1H), 1,64-1,60 (m, 4H), 1,41-1,37 (m, 2H), 1,41-1,37 (m, 12H), 1,29-1,25 (m, 2H), 0,94 (s, 9H)

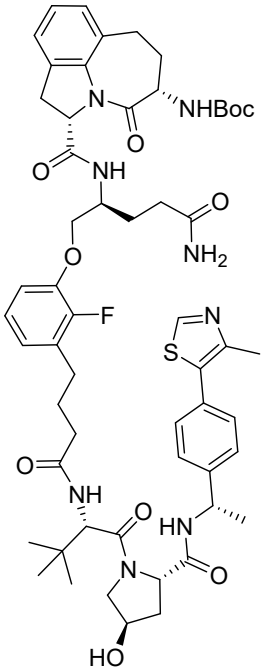
I162		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	[(M - H)]$^-$ = 1019,60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 15,2, 8,8 Hz, 2H), 7,41-7,35 (q, J = 8,4 Hz, 4H), 7,23-6,66 (m, 10H), 5,15-4,86 (m, 3H), 4,54-4,34 (m, 2H), 4,09-3,81 (m, 4H), 3,67-3,53 (m, 3H), 3,41 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,16-2,71 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,18-2,09 (m, 2H), 1,99-1,97 (m, 2H), 1,91-1,61 (m, 4H), 1,40-1,35 (m, 13H), 0,91 (s, 9H)

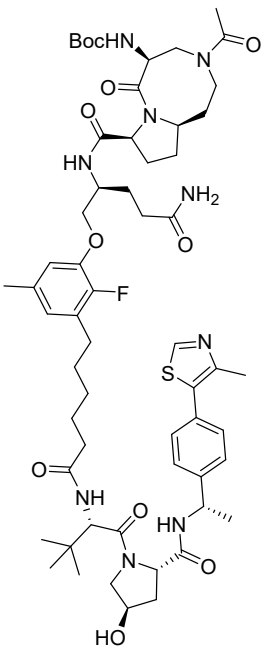
I163		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-cloro-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]carbamoil]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	[(M - 1)]$^-$ = 1122,68	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,04 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,01-6,90 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,13 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 4,99 - 4,88 (m, 1H), 4,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,06 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,45 (t, J = 13,6 Hz, 2H), 3,15-2,93 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,33-2,11 (m, 4H), 2,01-1,73 (m, 5H), 1,66-1,45 (m, 5H), 1,44-1,31 (m, 12H), 1,30-1,22 (m, 2H), 0,94 (s, 9H)

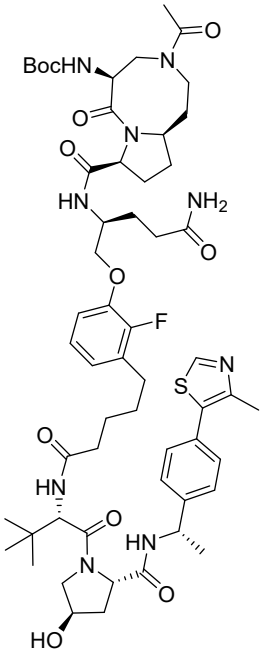
I1 64		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-5-metilfenil]carbamoil]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1104,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 2H),7,36-7,30 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,18-5,03 (m, 2H), 4,92 (p, J = 7,2 Hz,1H), 4,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,33-4,24 (m, 2H), 4,11-4,02 (m, 2H), 3,61 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 3,53-3,40 (m, 2H), 3,15-2,93 (m, 3H), 2,52-2,43 (m, 5H), 2,49-2,41 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,19-1,74 (m, 6H), 1,60-1,45 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,29-1,23 (m, 4H), 0,93 (s, 9H)

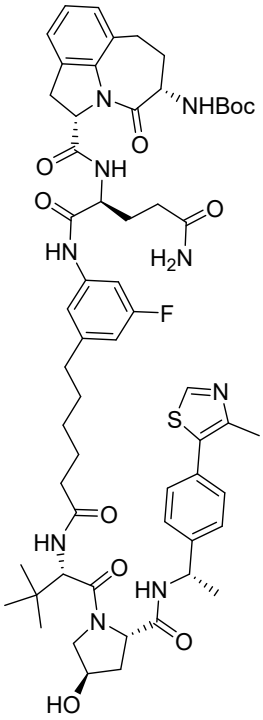
I165		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-2-metilfenil]carbamoil]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1104,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,39 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,16-7,01 (m, 5H), 7,01-6,92 (m, 2H), 6,86-6,77 (m, 1H), 5,21-5,06 (m, 2H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,47-4,23 (m, 6H), 4,13-3,99 (m, 1H), 3,80-3,77 (m, 2H), 3,62 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 3,53-3,39 (m, 1H), 3,38-3,26 (m, 4H), 3,17-2,94 (m, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,34-2,10 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 3H), 1,95-1,68 (m, 1H), 1,68-1,44 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,38 (s, 3H), 1,34-1,19 (m, 2H), 0,94 (s, 9H)

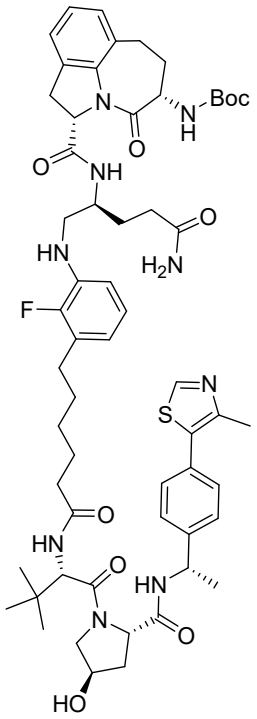
I166		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]etil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1035,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,21-7,01 (m, 3H), 6,97 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,83-6,70 (m, 3H), 5,76 (s, 4H), 5,04 (ddd, *J* = 10,5, 6,5, 2,6 Hz, 2H), 4,93 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,12-3,94 (m, 2H), 3,94-3,86 (m, 2H), 3,62 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 3,46 (ddd, *J* = 32,8, 16,8, 11,1 Hz, 1H), 3,17-2,94 (m, 2H), 2,92-2,74 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,23-1,94 (m, 7H), 1,92-1,67 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,91 (s, 9H)

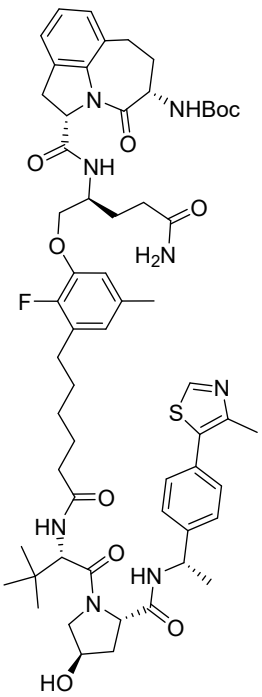
I1 67		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1067,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,06-7,00 (m, 4H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,82-6,81 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,04 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,05-3,97 (m, 4H), 3,63-3,61 (m, 2H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,14-2,96 (m, 2H), 2,87 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,58 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,24-2,11 (m, 3H), 2,09-2,04 (m, 3H), 2,07-1,94 (m, 4H), 1,93-1,63 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 0,95 (s, 9H)

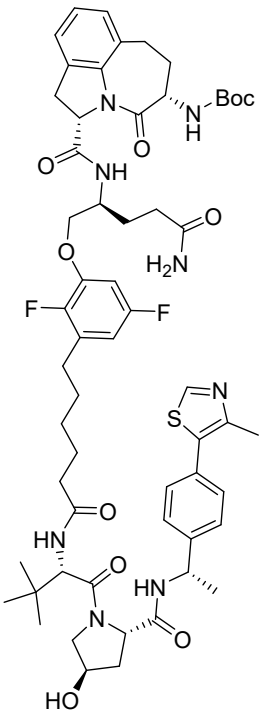
I168		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-8-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-5-metilfenoxi]butan-2-il]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1132,40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,01-7,93 (m, 1H), 7,82-7,74 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,83-6,52 (m, 4H), 5,08 (s, 1H), 4,97-4,83 (m, 1H), 4,51 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,42 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,35-4,11 (m, 4H), 4,09-3,78 (m, 4H), 3,74-3,51 (m, 5H), 3,48-3,10 (m, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,18-2,12 (m, 2H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,89-1,77 (m, 4H), 1,75-1,60 (m, 4H), 1,57-1,43 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,35 (s, 3H), 0,92 (s, 9H)

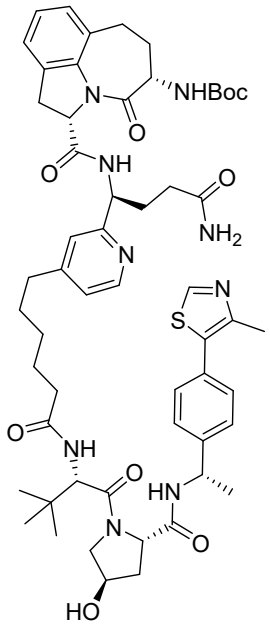
I169		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-acetil-8-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1104,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,05-6,94 (m, 2H), 6,82 (t, *J* = 6,5, 3,1 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,67-6,56 (m, 1H), 5,11 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,93 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,35-4,27 (m, 2H), 4,25-4,12 (m, 2H), 4,09-4,01 (m, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,91-3,89 (m, 1H), 3,70-3,56 (m, 4H), 3,36-3,30 (m, 2H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,60 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,25-2,13 (m, 2H), 2,08 (d, *J* = 3,7 Hz, 3H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,70-1,66 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 4H), 1,42-1,37 (m, 7H), 1,38-1,36 (s, 9H), 0,94 (s, 9H)

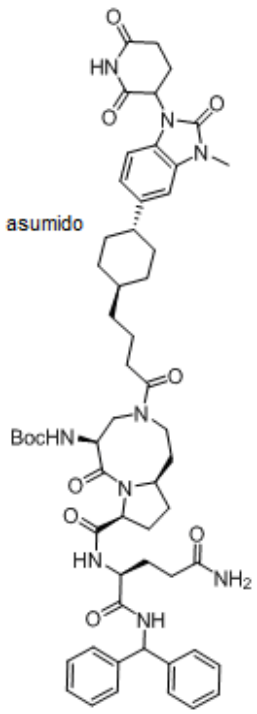
I170		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-fluoro-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]carbamoil]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1108,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,16 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,49-7,36 (m, 5H), 7,34 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,16-7,07 (m, 3H), 7,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,75-6,70 (m, 1H), 5,13-5,11 (m, 2H), 4,96-4,92 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 4,28 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,12-3,99 (m, 1H), 3,79-3,78 (m, 2H), 3,61 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 3,53-3,39 (m, 1H), 3,35 (s, 5H), 3,18-2,91 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,31-2,09 (m, 2H), 2,07-1,75 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,32-1,21 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)

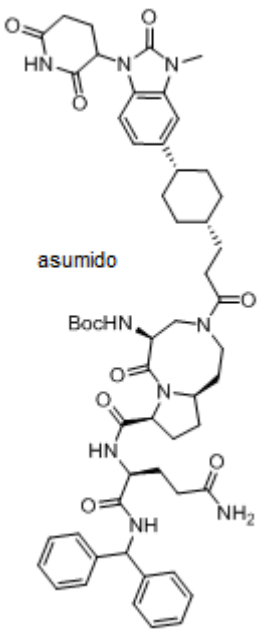
I171		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[(4-carbamoil-1-[[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]amino]butan-2-il)carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1094,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,96 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 3H), 7,01-6,91 (m, 1H), 6,83 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,62 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,03-4,87 (m, 2H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,33-3,29 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 4H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 1H), 2,07-2,03 (m, 5H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,41 -1,37 (m, 2H), 1,27-1,23 (m, 2H), 0,94 (s, 9H)

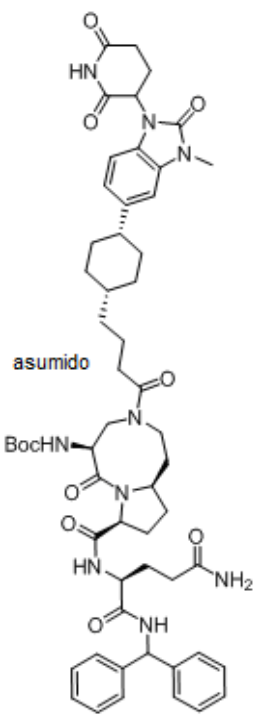
I172		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-5-metilfenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1109,50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (q, J = 8,2 Hz, 4H), 7,22 (s, 1H), 7,11-6,99 (m, 3H), 6,99-6,88 (m, 1H), 6,78 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,65-6,56 (m, 1H), 5,12-4,98 (m, 2H), 4,97-4,85 (m, 1H), 4,51 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 8,0, 6,7 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,08-3,86 (m, 4H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,48-3,25 (m, 5H), 3,17-2,96 (m, 2H), 2,91-2,79 (m, 1H), 2,59-2,51 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,18-2,09 (m, 3H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,60-1,42 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,35 (s, 3H), 0,92 (s, 9H)

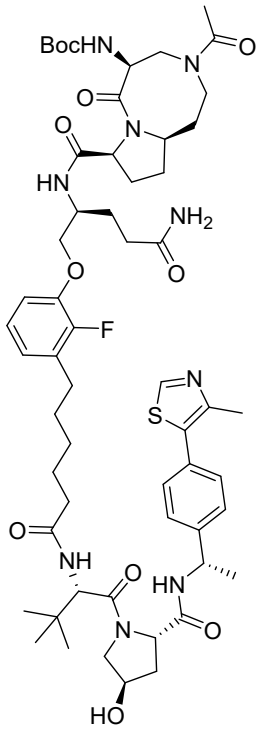
I173		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2,5-difluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1113,55	(400 MHz, CD3OD) δ 8,88 (s, 1H), 7,49-7,35 (m, 4H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,04-6,97 (m, 1H), 6,82-6,74 (m, 1H), 6,61-6,54 (m, 1H), 5,14 (dd, *J* = 11,0, 3,5 Hz, 1H), 5,06-4,99 (m, 1H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,58 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,45 (br, 1H), 4,29-4,21 (m, 2H), 4,10 (dd, *J* = 9,9, 4,6 Hz, 1H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,89 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 2H), 3,06 (dd, *J* = 16,5, 3,5 Hz, 1H), 2,64 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,33-2,16 (m, 5H), 2,11-1,80 (m, 2H), 1,71-1,55 (m, 5H), 1,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,44-1,34 (m, 2H), 1,05 (s, 9H)

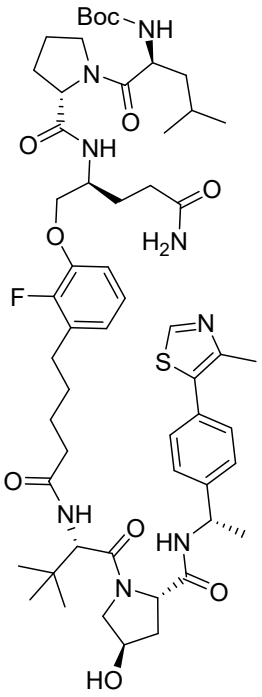
I174		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)piridin-2-il]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1048,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,61-8,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,38-8,34 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,79-7,76 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,47-7,31 (q, J= 8,4 Hz, 4H), 7,22 (s, 1H), 7,16-6,98 (m, 5H), 6,96-6,85 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,10-5,06 (m, 2H), 4,96-4,87 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,68-4,61 (q, *J* = 7,3 Hz,1H), 4,52-4,49 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,45-4,39 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,08-4,02 (d, *J* = 7,7 Hz,1H), 3,61-3,60 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 3,50-3,41 (m, 1H), 3,04-3,02 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,80-2,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H),2,68-2,64 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,24-2,16 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 2H), 2,09-2,03 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 1,92-1,73 (m, 3H), 1,66-1,60 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,30-1,25 (m, 3H), 0,92 (s, 9H)

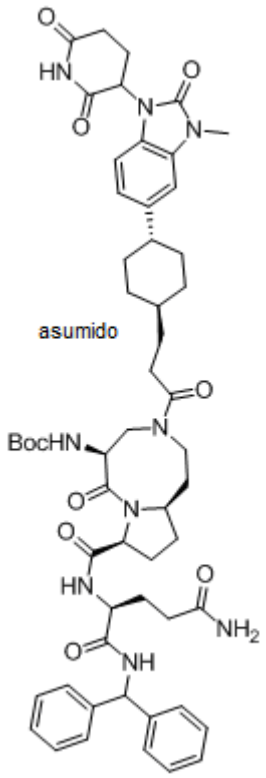
I175		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[4-[(1*r*,4*s*)-4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclohexil]butanoil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1030,55	(300 MHz, CD3OD) δ 8,73 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 10H), 7,08-7,06 (m 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,17-6,11 (m, 1H), 5,33-5,30 (m, 1H), 4,61 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,45-4,41 (m, 2H), 4,25-4,23 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 3H), 2,95-2,75 (m, 3H), 2,64-2,59 (m, 3H), 2,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,20-2,14 (m, 4H), 1,96 (d, J = 9,7 Hz, 3H), 1,78-1,61 (m, 15H), 1,58-1,50 (m, 2H), 1,45 (s, 9H)

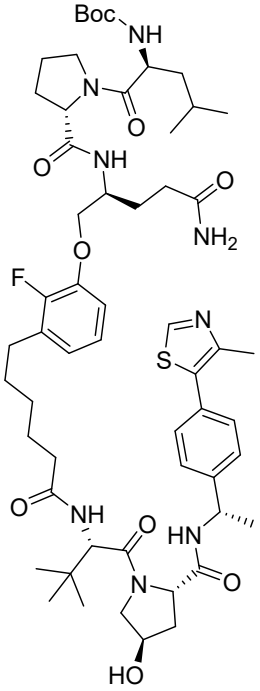
I176		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[3-[(1*s*,4*s*)-4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclohexil]propanoil]-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1016,50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,41-7,20 (m, 10H), 7,09-6,85 (m, 3H), 6,73 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,53-4,24 (m, 3H), 4,15-4,11(m, 2H), 3,74-3,71 (m, 3H), 3,27-3,06 (m, 4H), 2,89-2,58 (m, 4H), 2,15-2,13 (m, 4H), 1,88-1,62 (m, 12H), 1,69-1,45 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,07-1,05 (m, 4H)

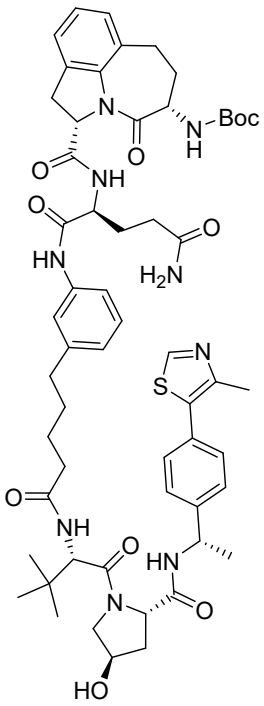
I1 77		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[4-[(1*s*,4*r*)-4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclohexil]butanoil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1030,55	(300 MHz, CD3OD) δ 7,39-7,21 (m, 10H), 7,05-6,97 (m, 3H), 6,14 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,33-5,30 (m, 1H), 4,62 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,46-4,40 (m, 2H), 4,25-4,23 (m, 1H), 3,81-3,77 (m, 2H), 3,41 (m, 3H), 3,10-2,86 (m, 2H), 2,81 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,39-2,36 (m, 2H), 2,28-2,10 (m, 4H), 1,99-1,90 (m, 8H), 1,78-1,74 (m, 3H), 1,57-1,53 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,45-1,05 (m, 7H)

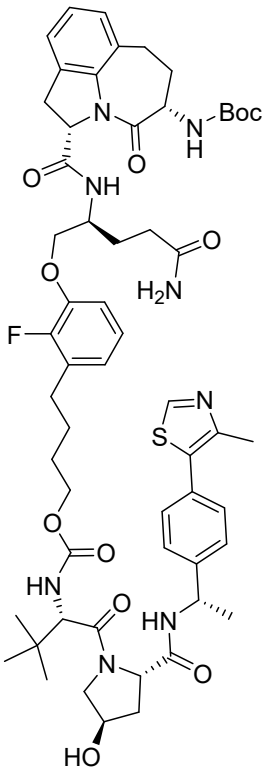
I178		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-8-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1118,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,08-6,96 (m, 2H), 6,86-6,78 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,67-6,56 (m, 1H), 5,10 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,92 (q, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,55-4,39 (m, 2H), 4,37-4,26 (m, 2H), 4,18 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,66 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,52-3,35 (m, 1H), 3,24-3,13 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,18 (m, 2H), 2,17-2,05 (m, 4H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,92-1,76 (m, 3H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,52 -1,48 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,37 (s, 3H), 1,37-1,23 (m, 6H), 0,93 (s, 9H)

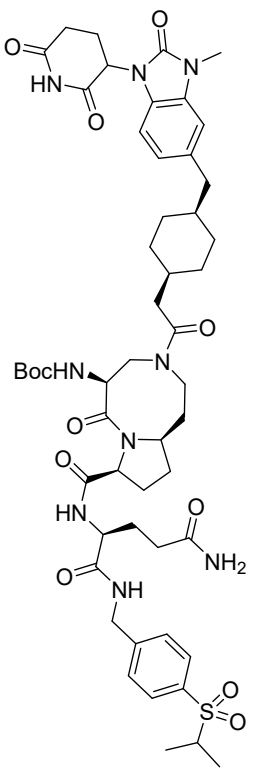
I179		*N*-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]pirrolidin-1-il]-4-metil-1-oxopentan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	1063,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,06-6,88 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,98 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 3,94 - 3,90 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 3H), 3,53-3,49 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,16-2,12 (m, 3H), 2,03-1,98 (m, 3H), 1,92-1,72 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,57-1,43 (m, 5H), 1,37 (s, 9H), 1,33-1,23 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,91-0,82 (m, 9H)

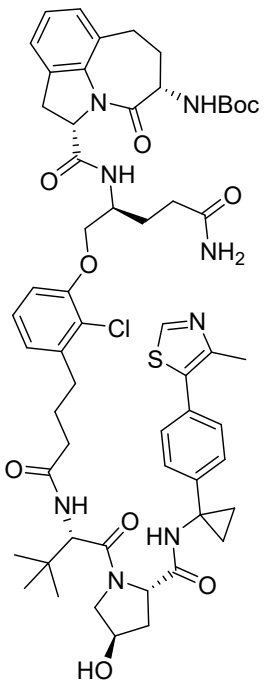
I1 80		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[3-[(1*r*,4*r*)-4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclohexil]propanoil]-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1016,50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,31 (q, *J* = 7,7, 6,8 Hz, 11H), 7,14-6,88 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,47 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,40-5,25 (m, 1H), 4,41 (dd, *J* = 23,7, 14,0 Hz, 3H), 4,15-4,13 (m, 1H), 3,76 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,90-2,84 (m, 4H), 2,79-2,58 (m, 5H), 2,24-1,86 (m, 11H), 1,85-1,53 (m, 13H), 1,39 (s, 9H)

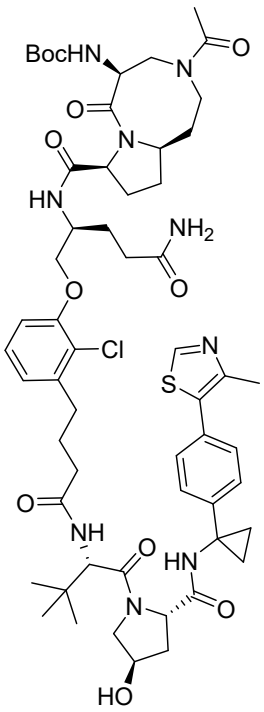
I181		*N*-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]pirrolidin-1-il]-4-metil-1-oxopentan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	1077,15	(300 MHz, CD3OD) δ 8,88 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 4H), 7,00-6,89 (m, 2H), 6,84-6,77 (m, 1H), 5,03-5,00 (m, 1H), 4,64-4,54 (m, 2H), 4,44-4,41 (m, 3H), 4,25-4,21 (m, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,98-3,96 (m, 1H), 3,91-3,80 (m, 2H), 3,77-3,76 (m, 1H), 3,64-3,62 (m, 1H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,40-2,36 (m, 2H), 2,32-2,25 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 3H), 1,66-1,61 (m, 5H), 1,55-1,51 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,41-1,29 (m, 4H), 1,04 (s, 9H), 0,99-0,93 (m, 6H)

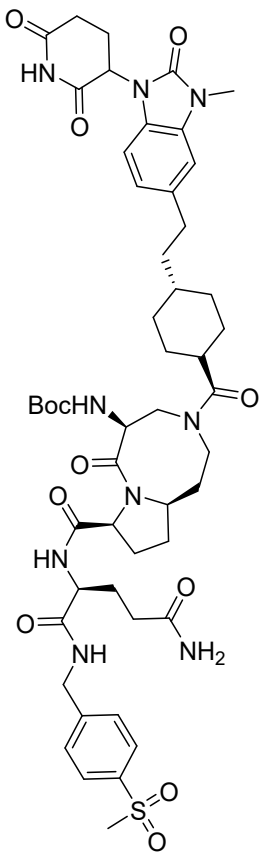
I1 82		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(*1S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]carbamoil]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	1076,60.	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,35 (dd, *J* = 16,5, 7,4 Hz, 2H), 7,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,50-7,35 (m, 6H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16-7,00 (m, 2H), 6,93 (dd, *J* = 25,3, 7,5 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,16-5,10 (m, 2H), 4,96-4,91 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 2H), 4,10-4,04 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,09-2,98 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,20-1,73 (m, 10H), 1,58-1,48 (m, 6H), 1,41-1,36 (m, 14H), 0,95 (s, 9H)

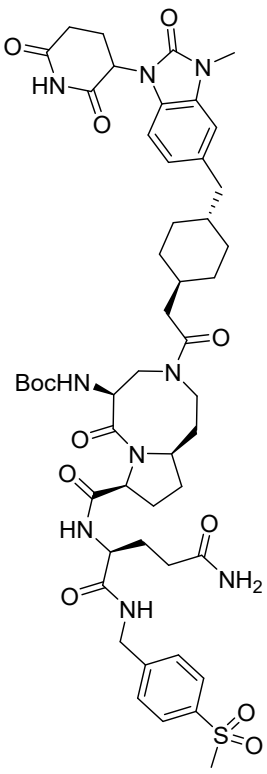
I183		4-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-[(terc-butoxicarbonil)amino]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]butil *N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato	1097,80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,13-6,90 (m, 7H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,98-3,94 (m, 5H), 3,62-3,58 (m, 2H), 2,86 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,16-2,12 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 3H), 1,61-1,57 (m, 5H), 1,41-1,34 (m, 12H), 1,33-1,24 (m, 1H), 1,27-1,23 (m, 2H), 0,94 (s, 9H)

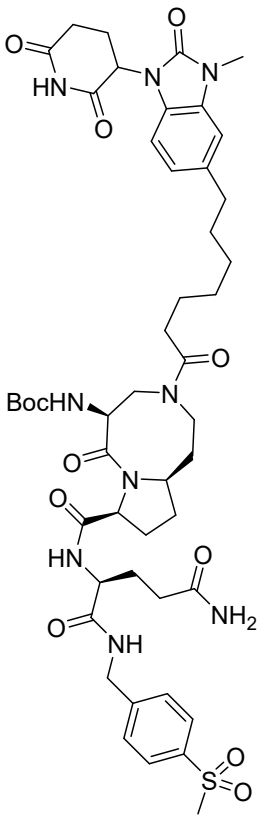
I188		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-([[4-(propano-2-sulfonil)fenil]metil]carbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1046,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,53 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,28 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,53 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,87-6,69 (m, 2H), 6,54 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,47-4,35 (m, 5H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,84-3,72 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,25-2,99 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,77-2,55 (m, 6H), 2,45-2,25 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 4H), 2,04-1,92 (m, 5H), 1,87-1,53 (m, 6H), 1,45-1,32 (m, 12H), 1,16-1,13 (m, 8H)

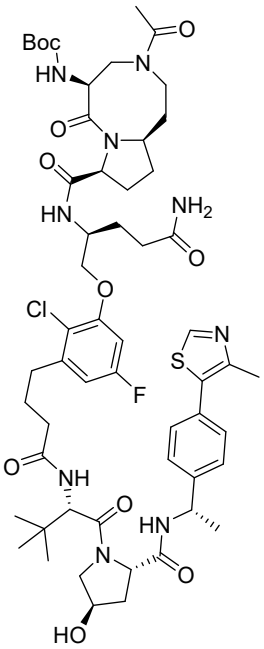
I189		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	[(M - 1)]$^-$ = 1093,50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,86-8,79 (m, 1H), 8,16-8,00 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,25 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,09-7,01(m, 3H), 7,00-6,89 (m, 3H), 6,79-6,73 (m, 1H), 5,09-5,01 (m, 1H), 4,59 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,45-4,38 (m, 2H), 4,08-3,94 (m, 4H), 3,69-3,64 (m, 2H), 3,13-2,90 (m, 4H), 2,76-2,68 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,38-2,31 (m, 1H), 2,26-2,12 (m, 3H), 2,09-1,97 (m, 3H), 1,94-1,72 (m, 6H), 1,40 (s, 9H), 1,27-1,14 (m, 4H), 0,96 (s, 9H)

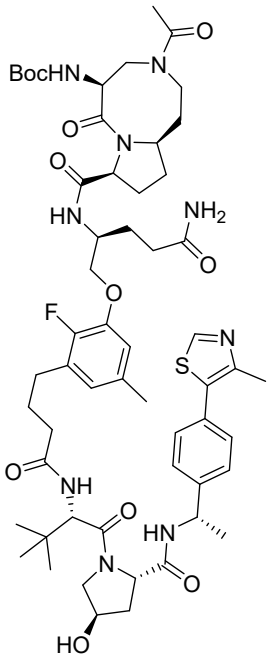
I190		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-8-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1118,60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,85-8,81 (m, 1H), 8,06-7,99 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 4H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,13-6,97 (m, 1H), 6,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,69-6,55 (m, 1H), 4,58 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,41-4,35 (m, 4H), 4,23-4,09 (m, 1H), 4,12-3,98 (m, 2H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 4H), 3,36-3,15 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,76-2,64 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 3H), 2,12-2,07 (m, 3H), 2,03-1,59 (m, 13H), 1,39 (s, 9H), 1,27-1,12 (m, 4H), 0,96 (s, 9H)

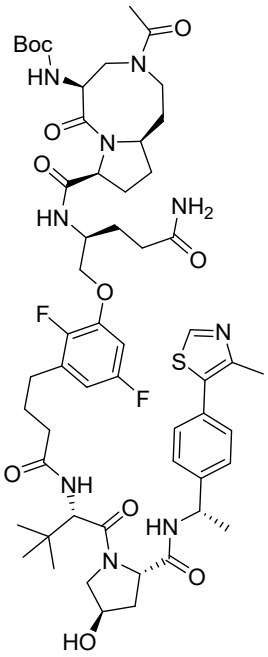
I191		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[(4-metanosulfonilfenil)metil]carbamoil]propil]carbamoil]-3-(4-[2-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]etil]ciclohexanocarbonil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1018,35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,87 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,57 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,35 (dd, *J* = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,40 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 4,29-3,99 (m, 2H), 3,71 (d, *J* = 14,7 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,00-2,72 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 3H), 2,14-2,10 (m, 4H), 2,09-2,05 (m, 6H), 2,04-2,01 (m, 7H), 1,84-1,79 (m, 5H), 1,66-1,61 (m, 2H), 1,49-1,47 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,19-1,15 (m, 3H)

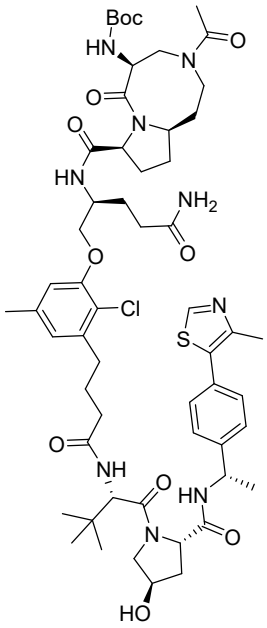
I1 92		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1S)-3-carbamoil-1-[[(4-metanosulfonilfenil)metil]carbamoil]propil]carbamoil]-6-oxo-3-[2-[(1r,4r)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1018,40	(300 MHz, DMSO-*d*6) δ 11,11 (s, 1H), 8,58-8,48 (m, 1H), 8,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,2, 2,9 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,36 (dd, *J* = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 4,49 – 4,33 (m, 4H), 4,27-4,18 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,68 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,16 – 2,82 (m, 3H), 2,81 – 2,58 (m, 3H), 2,50-2,47 (m, 1H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,24-2,11 (m, 4H), 2,07-1,87 (m, 4H), 1,86 – 1,59 (m, 10H), 1,40 (s, 9H), 1,04-0,87 (m, 4H)

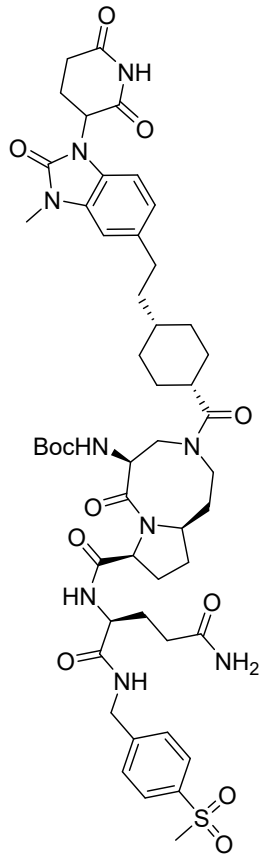
I1 93		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[(4-metanosulfonilfenil)metil]carbamoil]propil]carbamoil]-3-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	992,25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,56-8,47 (m, 1H), 8,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,35 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,54-4,34 (m, 4H), 4,29-4,07 (m, 2H), 3,70 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,15-3,07 (m, 1H), 2,99-2,84 (m, 1H), 2,80-2,55 (m, 4H), 2,49-2,26 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 3H), 2,07-1,91 (m, 3H), 1,90-1,72 (m, 4H), 1,72-1,47 (m, 6H), 1,40 (s, 9H), 1,37-1,28 (m, 4H)

I194		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-8-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-5-fluoro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1123,90	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,91 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,48-7,36 (m, 4H), 7,20-7,00 (m, 2H), 6,78-6,59 (m, 3H), 5,11 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,97-4,89 (m, 1H), 4,54-4,44 (m, 2H), 4,32-4,28 (m, 2H), 4,12-4,10 (m, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,93-3,75 (m, 4H), 2,76-2,60 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,34-2,10 (m, 9H), 2,09-1,60 (m, 13H), 1,39 (s, 9H), 1,36 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H)

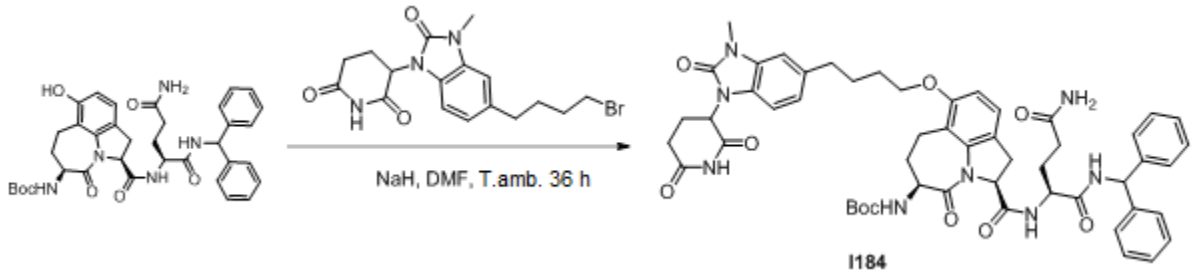
I195		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-8-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)-5-metilfenoxi]butan-2-il]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1104,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,05-7,97 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,67-6,57 (m, 2H), 5,10 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,92 (p, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,37-4,26 (m, 2H), 4,25-4,14 (m, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,97 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,71-3,59 (m, 4H), 3,18 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,34-2,10 (m, 7H), 2,08 (d, *J* = 3,0 Hz, 3H), 2,00 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 1,92-1,77 (m, 4H), 1,75-1,59 (m, 4H), 1,57-1,45 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,37 (s, 3H), 1,32-1,22 (m, 4H), 0,95 (s, 9H)

I196		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-8-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2,5-difluoro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1108,56	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,54-7,41 (m, 4H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,72 (d, J = 28,1 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,94 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,32-4,29 (m, 1H), 4,21-4,19 (m, 1H), 4,05-4,01 (m, 2H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 4H), 2,93-2,91 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,35-1,96 (m, 12H), 1,88-1,65 (m, 9H), 1,39-1,36 (m, 12H), 0,96 (s, 9H)

I197		((5S,8S,10aR)-3-acetil-8-(((S)-5-amino-1-(2-cloro-3-(4-(((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-4-oxobutil)-5-metilfenoxi)-5-oxopentan-2-il)carbamoil)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il)carbamato de *terc*-butilo	1120,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,7, 3,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,50-7,35 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,76-6,72 (m, 2H), 6,69-6,52 (m, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,99-4,89 (m, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,44 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,38-4,25 (m, 1H), 4,12-3,82 (m, 2H), 3,73-3,54 (m, 4H), 3,49-3,17 (m, 12H), 2,63 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,34-2,16 (m, 6H), 2,10 (d, J = 1,3 Hz, 6H), 1,93-1,55 (m, 4H), 1,41-1,38 (d, J = 6,7 Hz, 12H), 0,97 (s, 9H)

I1 98		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[(4-metanosulfonilfenil) metil]carbamoil]propil]carbamoil]-6-oxo-3-[(1*s*,4*s*)-4-[2-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]etil]ciclohexanocarbonil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	1018,45	(300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,36 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 7,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H), 7,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,92 – 6,74 (m, 3H), 6,53 (s, 1H),6,04-5,90 (m, 1H), 5,88-5,67 (m, 1H), 5,29-5,15 (m, 1H), 5,08-4,99 (m, 1H), 4,59-4,40 (m, 4H), 4,12-3,85 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,90-2,69 (m, 2H), 2,68-2,55 (m, 3H), 2,54-2,36 (m, 2H), 2,34-2,09 (m, 6H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,79-1,62 (m, 7H), 1,44 (s, 9H)

_N_-[(2_S_,11_S_)-2-[[(1_S_)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-7-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]butoxi]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio I184)



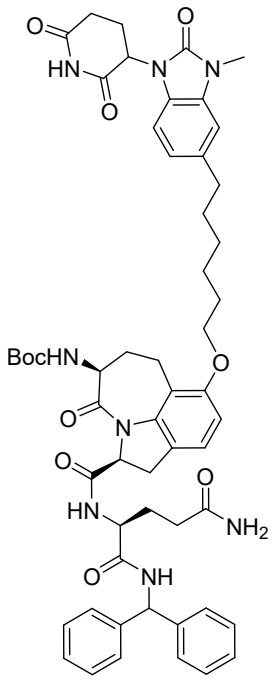
[0001094] _N_-[(2_S_,11_S_)-2-[[(1_S_)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-7-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]butoxi]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo. A una solución de 3-[5-(4-bromobutil)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona (234 mg,

0,59 mmol) en DMF (6 ml) se agregó NaH (48 mg, 1,19 mmol, 60 % en peso en aceite mineral) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 15 min seguido por la adición de 3-[5-(4-bromobutil)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona (234 mg, 0,59 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición NH4Cl de sat. (ac.) (4 ml) a 0 ºC. Se filtró la mezcla resultante. La torta filtrada se lavó con DMF (3 x 1 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash^{TM} C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/L de FA); Eluyente B: ACN; Gradiente: 35 % - 60 % de B en 25 min; Índice de Fluidez: 50 ml/min; Detector: UV 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 50 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir N-[(2S,11S)-2-[[(1S)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-7-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]butoxi]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de terc-butilo (90 mg, 15 %) como un sólido amarillo: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,78-8,72 (m, 1H), 8,35-8,11 (m, 1H), 7,42-7,15 (m, 11H), 7,11-6,84 (m, 5H), 6,83-6,53 (m, 2H), 6,10 (dd, J = 8,5, 3,7Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 12,5, 5,0 Hz, 1H), 5,21-4,92 (m, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 3H), 3,78 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,06-2,58 (m, 6H), 2,20-1,87 (m, 6H), 1,82-1,74 (m,6H), 1,39 (s, 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ =969,40.

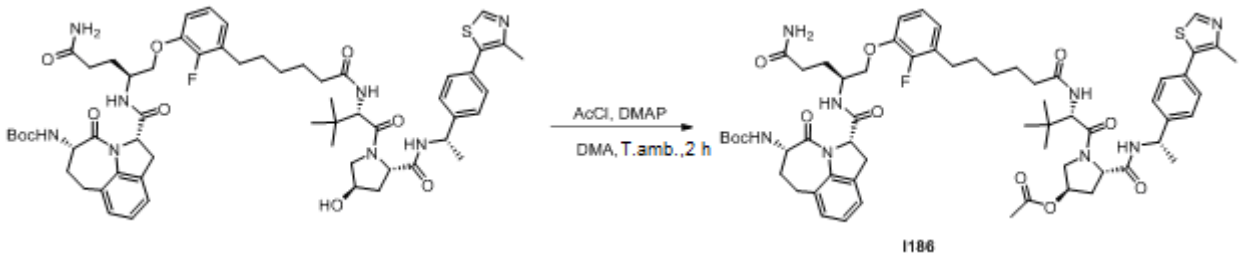
[0001095] Los intermedios en la **Tabla 51** se prepararon de acuerdo con el procedimiento para preparar el Intermedio **I184**

Tabla 51. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**

I185		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-7-([6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexil]oxi)-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	997,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,30-8,24 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 11H), 7,11-6,84 (m, 4H), 6,81-6,50 (m, 2H), 6,10 (dd, J = 8,5, 3,7Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 12,5, 5,0 Hz, 1H), 5,21-4,92 (m, 2H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 4H), 3,78 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,06-2,58 (m, 6H), 2,20-1,87 (m, 6H), 1,82-1,74 (m,6H), 1,39 (s, 9H), 1,28-1,21 (m, 2H)

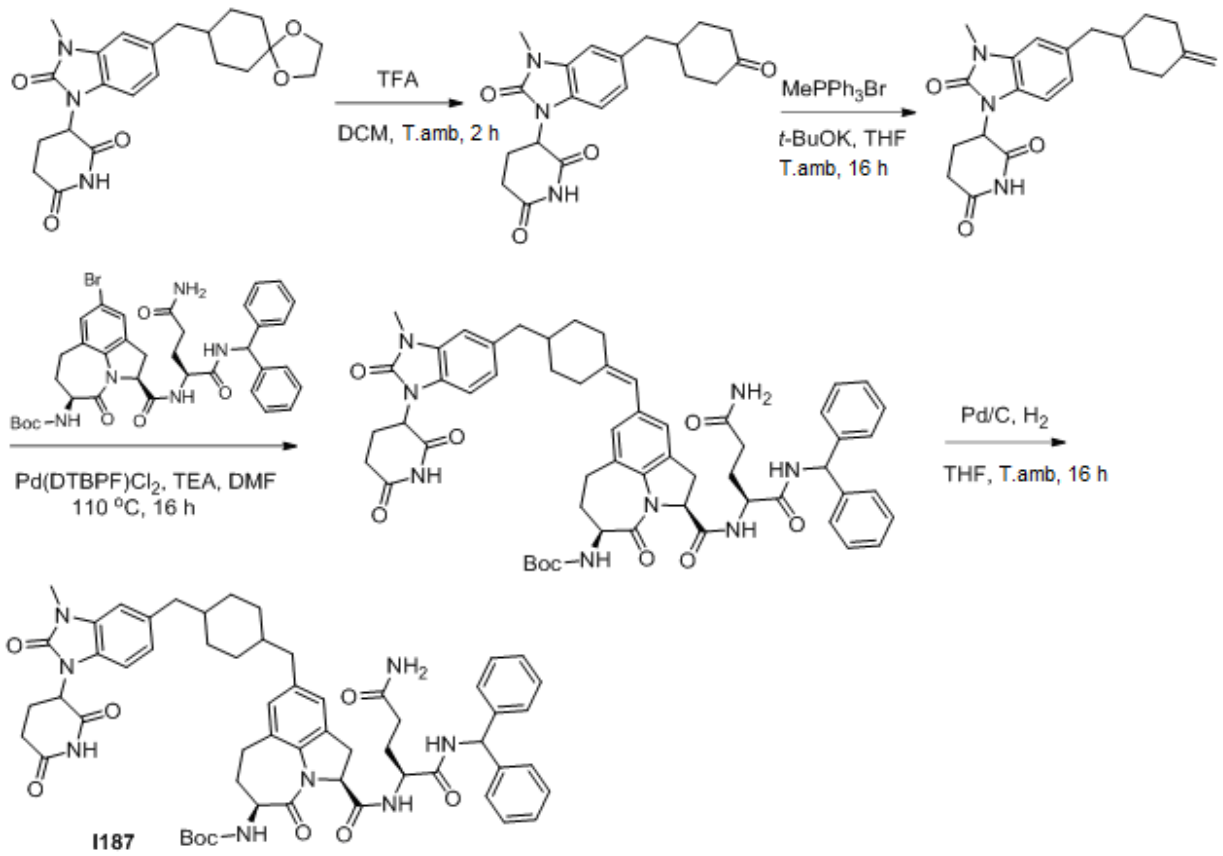
Acetato de (3*R*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-[(terc-butoxicarbonil)amino]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-5-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-3-ilo (Intermedio I186)



[0001096] Acetato de (3*R*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-5-[[(1*S*)-1-[4-

(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-3-ilo. A una solución agitada de N-[(2S,11S)-2-[[(2S)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(5-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de terc-butilo (800 mg, 0,73 mmol), TEA (185 mg, 1,83 mmol) y DMAP (8,92 mg, 0,073 mmol) en DMA (1 ml) se agregó cloruro de acetilo (287 mg, 3,65 mmol) en DMA (1 ml) en forma de gotas a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitación durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: columna, Columna Spherical C18, 20-40 um, 330 g; Fase móvil A: Agua (más 10 mmol/L de NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Gradiente: 30 % a 50 % de B en 20 min; Detector: UV 254/220 nm. Las fracciones deseadas se recolectaron a 43 % de B, se concentró bajo presión reducida y se liofilizaron para producir acetato de (3R,5S)-1-[(2S)-2-(6-[3-[(2S)-2-[[(2S,11S)-11-[(terc-butoxicarbonil)amino]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-5-[[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-3-ilo (755 mg, 91 %) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,13-7,02 (m, 3H), 7,02-6,91 (m, 3H), 6,84-6,80 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,06-5,02 (m, 1H), 4,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,47 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,00-3,96 (m, 5H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,08 (s, 1H), 3,01 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,59-2,55 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 2H), 2,12 (dd, *J* = 14,8, 7,7 Hz, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,84 (s, 1H), 1,71 (s, 1H), 1,53-1,49 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,34-1,23 (m, 6H), 1,15-1,11 (m, 1H), 0,95 (s, 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 1137,50.

***N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-[(4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil)metil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio I187)**



[0001097] Etapa 1: 3-[3-metil-2-oxo-5-[(4-oxociclohexil)metil]-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de 3-(5-[1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilmetil]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il)piperidina-2,6-diona (1 g, 2,42 mmol) en DCM (40 ml) se agregó TFA (4 ml, 53,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones (Columna: Columna Spherical C18, 20-40 um, 120 g; Fase móvil A: Agua (más TFA al 0,1 %), Fase móvil B: ACN; Índice de Fluidez: 60 ml/min; Gradiente: 30 % de B a 50 % de B en 25 min; Detector: UV 254/220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se recolectaron a 40 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir 3-[3-metil-2-oxo-5-[(4-oxociclohexil)metil]-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona (570 mg, 64 %) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (300 MHz, CD3OD) δ 7,02 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,34-5,31 (m, 1H), 4,88-4,86 (m, 2H), 3,45-3,41 (m 3H), 3,32-3,31 (m, 1H), 2,98-2,76 (m, 2H), 2,60 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,61 (d, J = 11,0 Hz, 3H), 1,28-1,25 (m, 3H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 370,20.

[0001098] Etapa 2: 3-[3-metil-5-[(4-metilidenociclohexil)metil]-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona. A una solución agitada de bromuro de metiltrifenilfosfanio (2,27 g, 6,36 mmol) en THF (10 ml) se agregó t-BuOK (713 mg, 6,36 mmol) en porciones a 0 ºC bajo atmósfera de nitrógeno y agitación durante 30 min. A la mezcla anterior se agregó 3-[3-metil-2-oxo-5-[(4-oxociclohexil)metil]-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona (470 mg, 1,27 mmol) en THF (5 ml) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 1 h adicional a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH 6 con HCl 1 N. Se filtró la mezcla resultante, la torta filtrada se lavó con DCM (3 x 20 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: Columna Spherical C18, 20-40 um, 120 g; Fase móvil A: Agua (más 0,1 % FA), Fase móvil B: ACN; Índice de Fluidez: 60 ml/min; Gradiente: 50 % de B a 80 % de B en 25 min Detector: UV 254/220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se recolectaron a 70 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir 3-[3-metil-5-[(4-metilidenociclohexil)metil]-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona (410 mg, 88 %) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (300 MHz, CDCl3) δ 8,05 (d, J = 26,4 Hz, 1H), 6,90-6,81 (m, 2H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,38-5,17 (m, 2H), 4,65-4,58 (m, 1H), 3,46-3,43 (m, 3H), 3,00-2,70 (m, 3H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,31-2,29 (m, 2H), 2,01-1,99 (m 2H), 1,80 (d, J = 14,0 Hz, 3H), 1,28-1,26 (m, 1H), 1,12-1,10 (m 1H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 368,25.

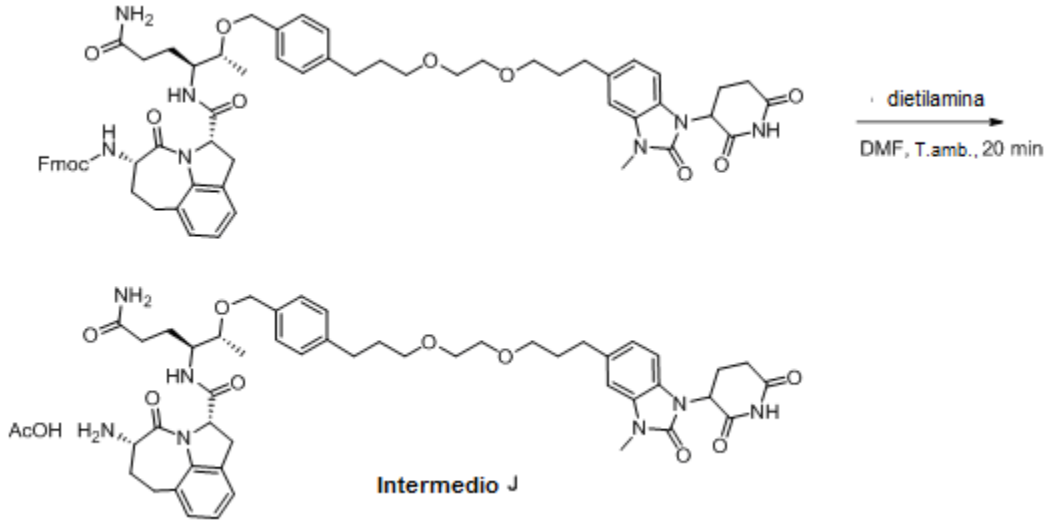
[0001099] Etapa 3: N-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-[(4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexilideno)metil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 3-[3-metil-5-[(4-metilidenociclohexil)metil]-2-oxo-1,3-benzodiazol-1-il]piperidina-2,6-diona (200 mg, 0,55 mmol) y N-[(2S,11S)-6-bromo-2-[[(1S)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de terc-butilo (783 mg, 1,09 mmol) en DMA (5 ml) se agregaron Pd(DTBPF)Cl2 (36 mg, 0,054 mmol) y TEA (165 mg, 1,63 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 a 110 ºC bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: Columna Spherical C18, 20-40 um, 120 g; Fase móvil A: Agua (más 0,1 % HOAc), Fase móvil B: ACN; Índice de Fluidez: 60 ml/min; Gradiente:

40 % de B a 60 % de B en 20 min; Detector: UV 254/220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se recolectaron a 56 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir N-[(2S,11S)-2-[[(1S)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-[(4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexilideno)metil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de terc-butilo (100 mg, 19 %) como un sólido marrón: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,22-8,15 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 11H), 7,02-6,68 (m, 4H), 6,86-6,84 (m, 3H), 6,77-6,74 (m, 1H), 6,30-6,05 (m, 2H), 5,35-5,33 (m, 1H), 5,09 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,04 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,94-2,89 (m, 5H), 2,70-2,67 (m, 3H), 2,44-2,41 (m, 1H), 2,33-2,30 (m, 1H), 2,26-1,84 (m, 9H), 1,80-1,76 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,30-0,81 (m, 4H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 1005,40.

[0001100] Etapa 4: N-[(2S,11S)-2-[[(1S)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-[(4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil)metil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de terc-butilo. A una solución agitada N-[(2S,11S)-2-[[(1S)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-[(4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexilideno)metil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de de terc-butilo (200 mg, 0,20 mmol) en THF (8 ml) se agregó Pd/C (50 mg, 10 % en peso) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (1,5 atm). Se filtró la mezcla resultante, la torta filtrada se lavó con MeOH (5 x 25 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: Columna Spherical C18, 20-40 um, 120 g; Fase móvil A: Agua (más 0,1 % HOAc v/v), Fase móvil B: ACN; Índice de Fluidez: 60 ml/min; Gradiente: 30 % de B a 50 % de B en 25 min; Detector: UV 254/220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se recolectaron a 40 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir N-[(2S,11S)-2-[[(1S)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-[(4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil)metil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato terc-butilo (170 mg, 85 %) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,75-8,73 (m, 1H), 8,31-8,12 (m, 1H), 7,36-7,19 (m, 11H), 7,08-6,94 (m, 3H), 6,89-6,75 (m, 3H), 6,11-6,04 (m, 1H),

5,38-5,30 (m, 1H), 5,08-5,06 (m, 1H), 4,35-4,29 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 3,09-2,82 (m, 4H), 2,76-2,54 (m, 4H), 2,38-2,36 (m, 1H), 2,13-1,96 (m, 5H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,79-1,77 (m, 1H), 1,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,47-1,40(m, 3H)1,38 (s, 9H), 1,30-1,03 (m, 6H), 0,96-0,75 (m, 3H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 1007,45.

Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)propil]fenil]metoxi)hexanamida (Intermedio J)



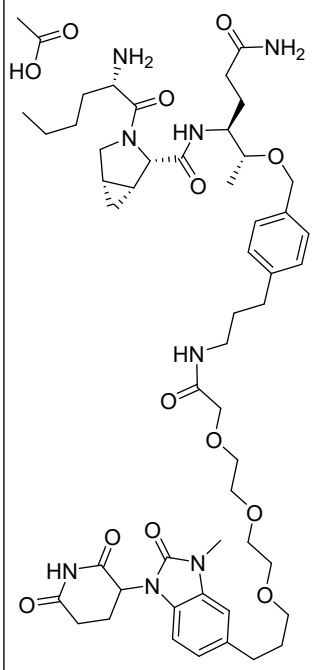
[0001101] Una solución de *N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (200 mg, 0,18 mmol) en DMF (3,50 ml) se trató con dietilamina (0,70 ml) durante 20 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se acidificó a pH = 5 con AcOH. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/L de AcOH); Eluyente B: ACN; Gradiente: 15 % - 35 % de B en 20 min; Índice de Fluidez: 50 ml/min; Detector: UV 220/200 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 28 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (85 mg, 54 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,15-7,09 (m, 2H), 7,06-6,97 (m, 4H), 6,96-6,84 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,33 (dd, *J* = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,41 (s,

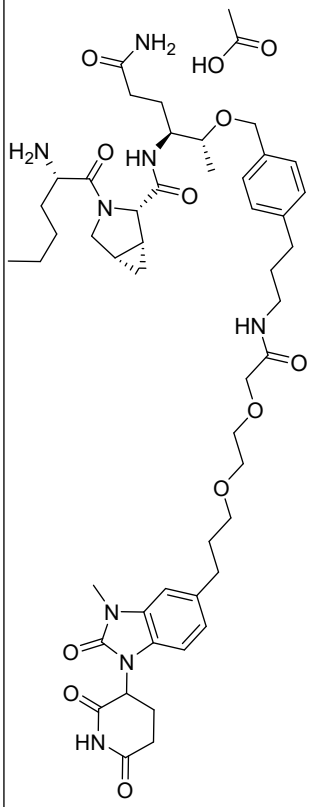
2H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,46-3,35 (m, 4H), 3,06-2,95 (m, 2H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,73-2,57 (m, 5H), 2,47-2,37 (m, 3H), 2,12-1,93 (m, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,89-1,70 (m, 5H), 1,62-1,47 (m, 2H), 1,08 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 866,50.

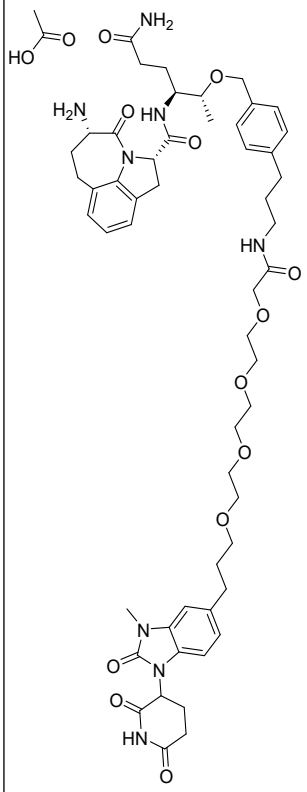
[0001102] Los siguientes intermedios en la **Tabla 52** se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento para preparar el Intermedio J.

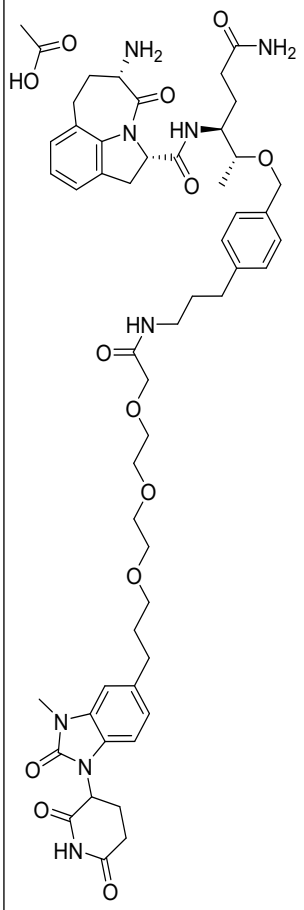
Tabla 52. Datos de caracterización para intermedios preparados de acuerdo con anterior.

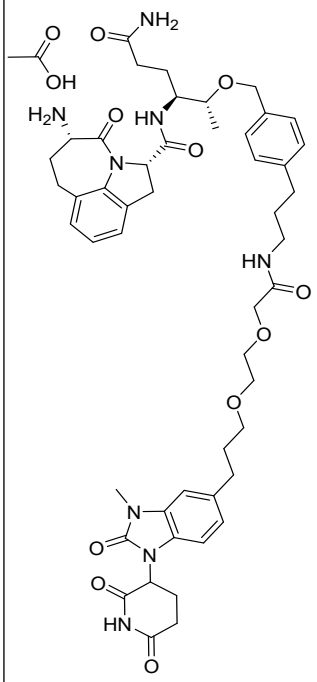
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H RMN**

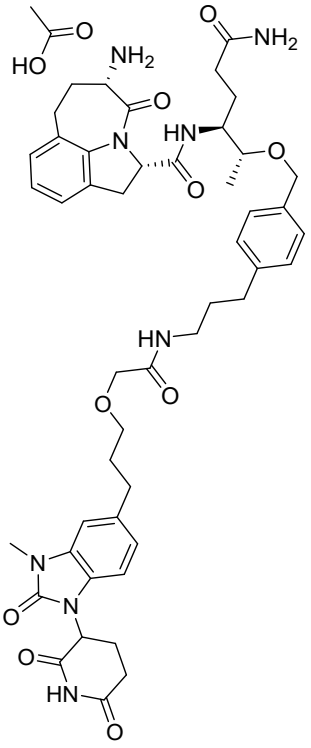
J1		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(1*R*,2*S*,5*S*)-3-[(2*S*)-2-aminohexanoil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il]formamido]-5-[[4-(3-[2-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)etoxi]acetamido]propil)fenil]metoxi]hexanamida	961,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,18-7,11 (m, 2H), 7,10-6,97 (m, 3H), 6,87 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 4,52-4,33 (m, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,83 (dd, *J* = 9,8, 5,3 Hz, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,60-3,49 (m, 8H), 3,53-3,37 (m, 3H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,11 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,77-2,52 (m, 8H), 2,19-2,07 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,56-1,40 (m, 2H), 1,29-1,20 (m, 5H), 1,10 (dd, *J* = 12,7, 6,2 Hz, 3H), 0,89-0,81 (m, 3H), 0,70 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 0,55 (s, 1H).

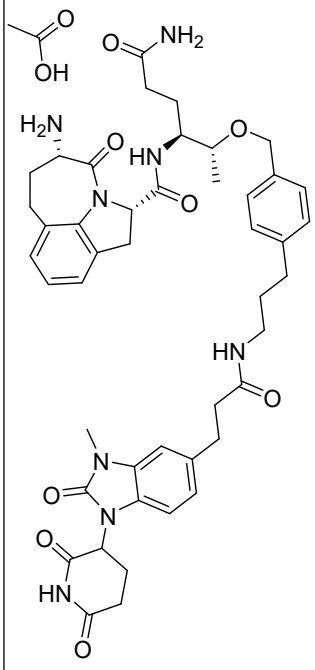
J2		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(1*R*,2*S*,5*S*)-3-[(2*S*)-2-aminohexanoil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il]formamido]-5-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)acetamido]propil]fenil)metoxi]hexanamida	917,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 7,9, 3,8 Hz, 2H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,88 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,50-4,33 (m, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,83 (dd, *J* = 9,9, 5,3 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* = 6,1, 3,4 Hz, 2H), 3,58-3,51 (m, 3H), 3,49-3,30 (m, 4H), 3,12 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,99-2,84 (m, 2H), 2,76-2,58 (m, 4H), 2,57-2,52 (m, 4H), 2,20-1,95 (m, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,60-1,39 (m, 1H), 1,37-1,16 (m, 6H), 1,10 (dd, *J* = 12,6, 6,2 Hz, 3H), 0,85 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,71 (q, *J* = 4,4 Hz, 1H), 0,55 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H).

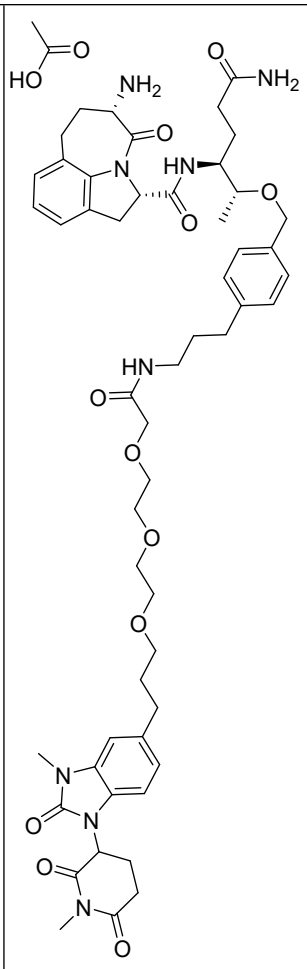
J3		*Acetato de N*-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propil]-15-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]-3,6,9,12-tetraoxapentadecanamida	1011,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,04-6,99 (m, 3H), 6,93 (dd, J = 8,1, 6,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,34 (dd, J = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 4,47-4,35 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,57 (s, 4H), 3,53 (m, 5H), 3,50-3,45 (m, 2H), 3,43-3,32 (m, 8H), 3,15-3,09 (m, 2H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,86 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 2,73-2,61 (m, 2H), 2,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,13-1,85 (m, 10H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 1H), 1,09 (dd, J = 9,1, 6,7 Hz, 3H).

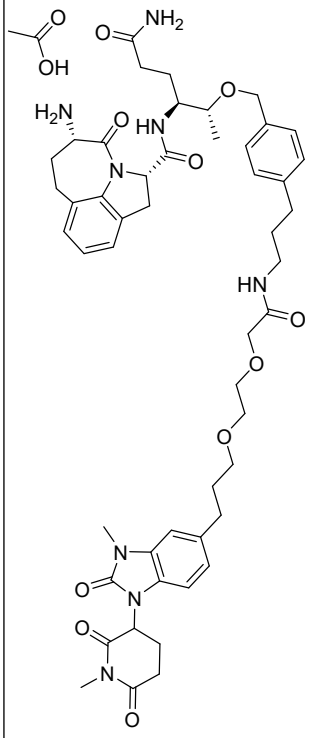
J4		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[[4-(3-[2-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)etoxi]acetamido]propil)fenil]metoxi]hexanamida	967,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91-7,76 (m, 1H), 7,71 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,04-6,95 (m, 4H), 6,91 (dd, J = 8,2, 6,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,32 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 5,04 (dd, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 4,44-4,34 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,84-3,72 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 6H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,45-3,34 (m, 11H), 3,11 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,90-2,78 (m, 2H), 2,75-2,57 (m, 4H), 2,56-2,50 (m, 2H), 2,10-1,94 (m, 3H), 1,93-1,86 (m, 4H), 1,85-1,63 (m, 4H), 1,61-1,49 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,06 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

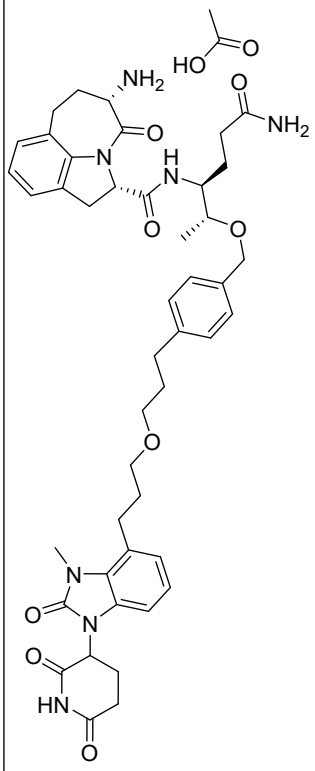
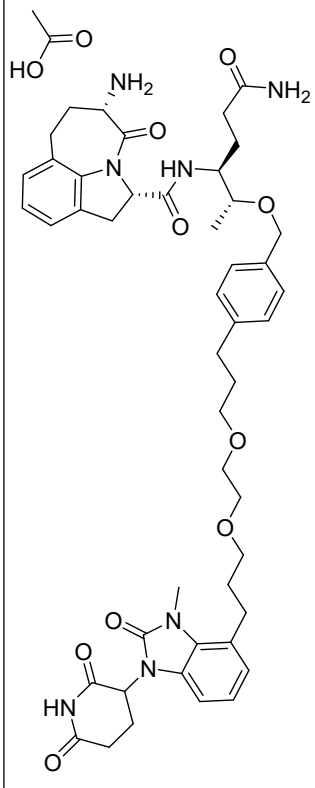
J5		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)acetamido]propil]fenil)metoxi]hexanamida	923,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,05-6,97 (m, 4H), 6,92 (dd, *J* = 8,2, 6,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,61 (dd, *J* = 6,0, 3,4 Hz, 2H), 3,56 (dd, *J* = 5,8, 3,2 Hz, 2H), 3,49-3,37 (m, 4H), 3,37-3,28 (m, 8H), 3,13 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,98-2,78 (m, 2H), 2,76-2,60 (m, 4H), 2,57-2,50 (m, 2H), 2,15-1,93 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,88-1,67 (m, 4H), 1,56 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

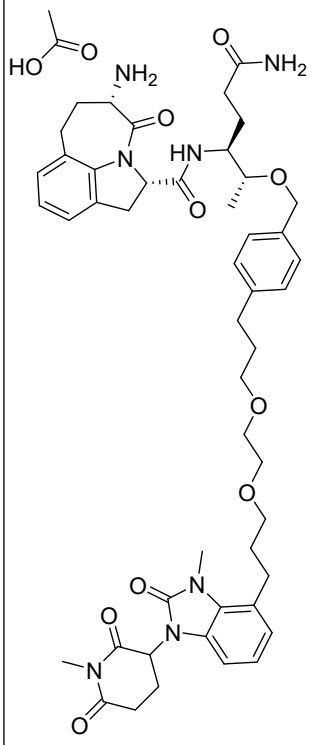
J6		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]acetamido)propil]fenil]metoxi)hexanamida	879,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,22-7,09 (m, 5H), 7,08-6,96 (m, 4H), 6,95-6,84 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 4,46-4,37 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,82-3,71 (m, 1H), 3,50-3,32 (m, 9H), 3,13 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 16,2 Hz, 2H), 2,78-2,58 (m, 4H), 2,56-2,50 (m, 2H), 2,13-1,94 (m, 5H), 1,93-1,83 (m, 5H), 1,73 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,61-1,45 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

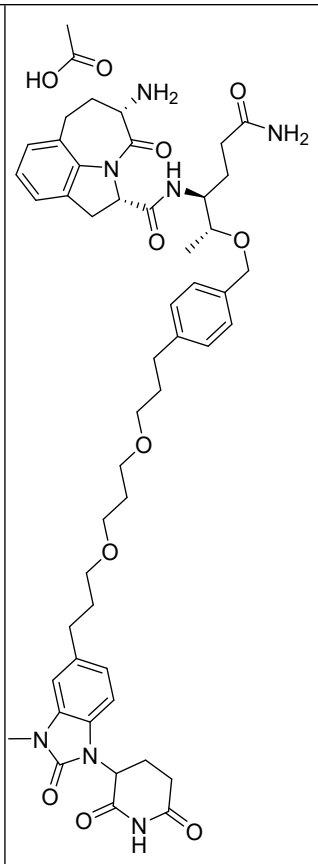
J7		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[[4-(3-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propanamido]propil)fenil]metoxi]hexanamida	835,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90-7,80 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,06-6,98 (m, 4H), 6,97-6,88 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 4,48-4,33 (m, 2H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,52-3,32 (m, 9H), 3,09-2,99 (m, 4H), 2,92-2,82 (m, 4H), 2,75-2,56 (m, 2H), 2,41 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,12-1,87 (m, 7H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,72-1,43 (m, 3H), 1,09 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

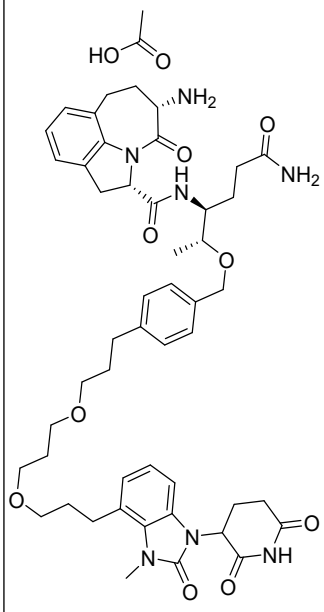
J8		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[[4-(3-[2-[2-(2-[3-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)etoxi]acetamido]propil)fenil]metoxi]hexanamida	981,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,21-7,08 (m, 5H), 7,06-6,97 (m, 4H), 6,92 (dd, *J* = 8,2, 6,6 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,40 (dd, *J* = 13,0, 5,3 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 4,46-4,35 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,83-3,70 (m, 1H), 3,62-3,53 (m, 6H), 3,53-3,34 (m, 10H), 3,32 (s, 3H), 3,12 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,89-2,70 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 3H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,12-1,94 (m, 3H), 1,91 (s, 6H), 1,87-1,67 (m, 4H), 1,62-1,48 (m, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

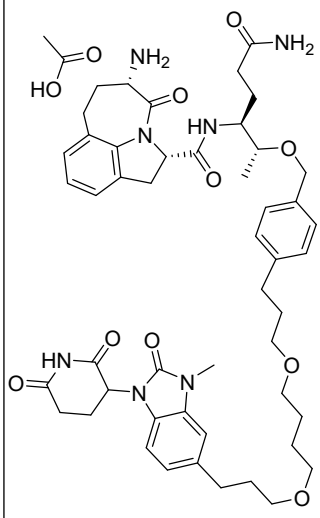
J9		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[(4-[3-[2-(2-[3-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)acetamido]propil]fenil)metoxi]hexanamida	937,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,06-6,98 (m, 4H), 6,92 (dd, *J* = 8,2, 6,6 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,40 (dd, *J* = 13,0, 5,3 Hz, 1H), 5,05 (dd, *J* = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 4,46-4,35 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,61 (dd, *J* = 6,1, 3,4 Hz, 2H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,47-3,39 (m, 4H), 3,38-3,28 (m, 3H), 3,13 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,07-2,90 (m, 6H), 2,89-2,78 (m, 2H), 2,77-2,61 (m, 4H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,08-1,94 (m, 5H), 1,91 (s, 3H), 1,89-1,68 (m, 5H), 1,62-1,48 (m, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

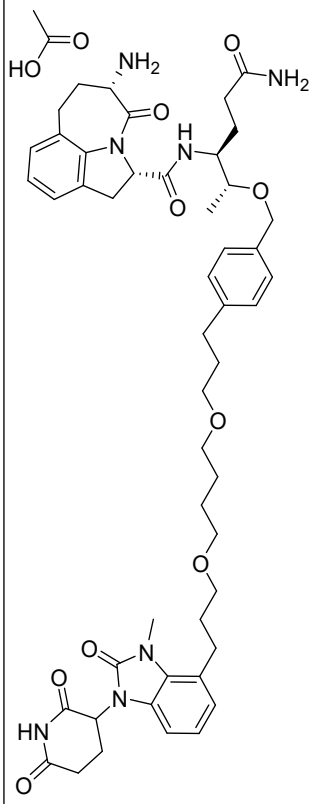
J10		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[[4-(3-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]propil)fenil]metoxi]hexanamida	822,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,16-7,10 (m, 3H), 7,04-6,95 (m, 4H), 6,94-6,85 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,83-3,70 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,46-3,35 (m, 6H), 3,02-2,93 (m, 3H), 2,93-2,80 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 4H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,07-1,93 (m, 6H), 1,90 (s, 3H), 1,87-1,73 (m, 5H), 1,61-1,48 (m, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).
J11		(Acetato de 4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]etoxi)propil]fenil]metoxi)hexanamida	866,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,22-7,10 (m, 6H), 7,01 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,98-6,89 (m, 3H), 6,88 (dt, *J* = 5,5, 3,4 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,36 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 5,05 (dd, *J* = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 3,82-3,73 (m, 1H), 3,58-3,30 (m, 20H), 3,07-2,80 (m, 5H), 2,76-2,57 (m, 3H), 2,12-1,92 (d, *J* = 14,5 Hz, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,86-1,73 (m, 4H), 1,61-1,49 (m, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

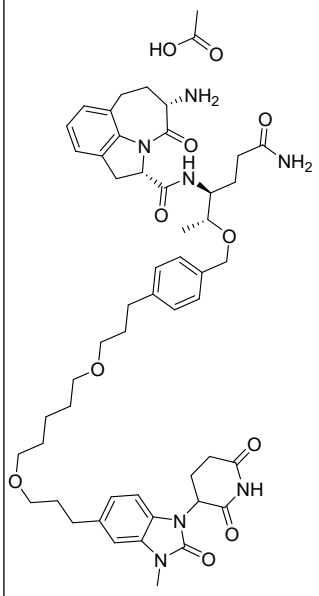
J12		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-([4-[3-(2-[3-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]etoxi)propil]fenil]metoxi)hexanamida	880,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,21-7,08 (m, 3H), 7,04-6,90 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,43 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,44-4,35 (m, 2H), 3,84-3,69 (m, 1H), 3,56 (d, *J* = 3,4 Hz, 3H), 3,50-3,43 (m, 3H), 3,48-3,27 (m, 9H), 3,03 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,88-2,77 (m, 2H), 2,73 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,61 (s, 2H), 2,05-1,94 (m,4H), 1,89 (s, 3H), 1,86-1,68 (m, 4H), 1,61-1,46 (m, 1H), 1,07 (dd, *J* = 6,4, 2,9 Hz, 3H).

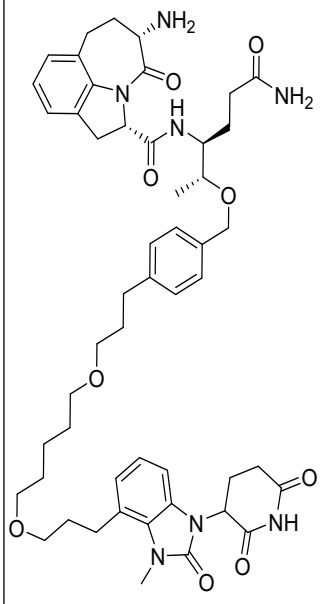
J13		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-Amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-([4-[3-(3-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]propoxi)propil]fenil]metoxi)hexanamida	880,5	Crudo para la siguiente etapa sin purificación adicional

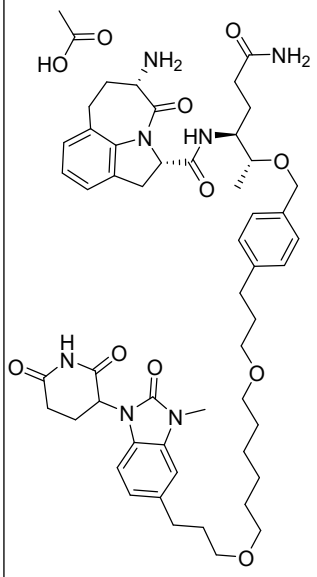
J14		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-([4-[3-(3-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]propoxi)propil]fenil]metoxi)hexanamida	880,6	Crudo para la siguiente etapa sin purificación adicional

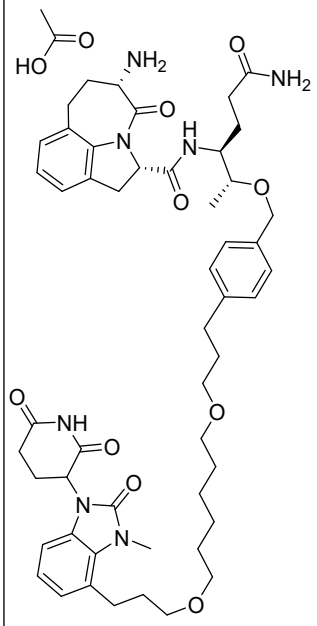
J15		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-Amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-([4-[3-(4-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]butoxi)propil]fenil]metoxi) hexanamid acetate	894,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,21-7,09 (m, 5H), 7,05-6,97 (m, 4H), 6,97-6,89 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,85-3,72 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 1H), 3,48-3,30 (m, 15H), 3,02 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,96-2,80 (m, 2H), 2,76-2,57 (m, 6H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,08 (dd, J = 10,6, 4,9 Hz, 1H), 2,07-1,91 (m, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,87-1,72 (m, 5H), 1,60-1,53 (m, 5H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

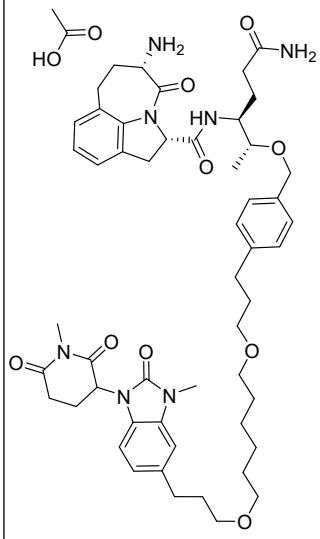
J16		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-([4-[3-(4-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]butoxi)propil]fenil]metoxi)hexanamida	894,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,22-7,09 (m, 5H), 7,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,99 -6,88 (m, 3H), 6,86 (dd, *J* = 5,6, 3,3 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,37 (dd, *J* = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 4,46-4,35 (m, 2H), 3,79 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,46-3,32 (m, 13H), 3,07-2,80 (m, 6H), 2,72 (td, *J* = 12,8, 4,4 Hz, 1H), 2,65-2,54 (m, 3H), 2,13-1,93 (m, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,86-1,71 (m, 5H), 1,64-1,48 (m, 5H), 1,08 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

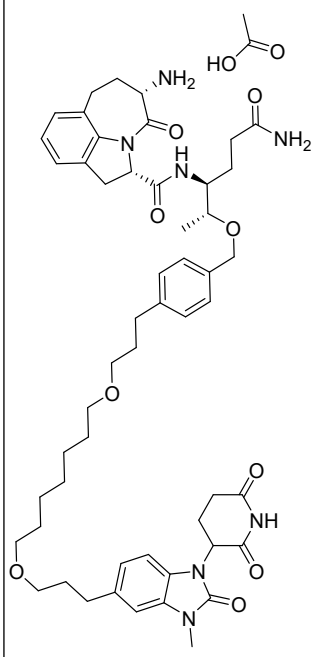
J17		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]hexil)oxi]propil]fenil)metoxi]hexanamida	908,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,05-6,97 (m, 4H), 6,92 (dd, *J* = 8,1, 6,7 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 5,05 (dd, *J* = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 2H), 3,43-3,29 (m, 13H), 3,07-2,98 (m, 2H), 2,95-2,79 (m, 2H), 2,77-2,55 (m, 7H), 2,13-1,93 (m, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,85-1,73 (m, 5H), 1,61-1,46 (m, 5H), 1,43-1,31 (m, 2H), 1,08 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

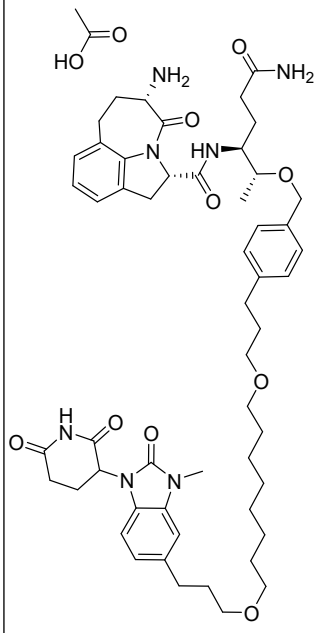
J18		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[(4-[3-[(5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]pentil)oxi]propil]fenil)metoxi]hexanamida	908,7	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,10-6,99 (m, 4H), 6,99-6,91 (m, 2H), 5,38-5,27 (m, 1H), 5,13 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,73 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,69-3,62 (m, 4H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,53-3,40 (m, 6H), 3,40-3,26 (m, 6H), 3,16 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,10-2,87 (m, 4H), 2,80 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,37-2,20 (m, 2H), 2,20-2,07 (m, 2H), 1,96-1,83 (m, 7H), 1,77-1,58 (m, 4H), 1,52 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

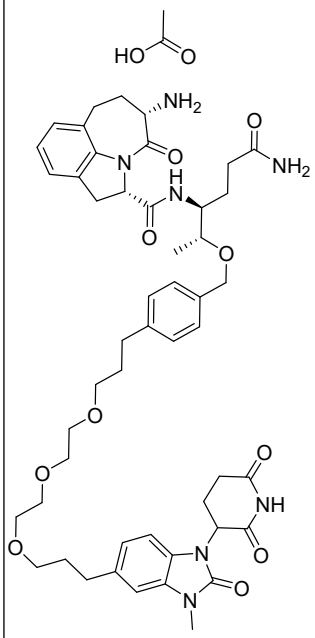
J19		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]hexil)oxi]propil]fenil)metoxi]hexanamida	922,4	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,24 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,17-7,01 (m, 6H), 7,01 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,01-6,93 (m, 1H), 5,31 (dd, *J* = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 5,15 (dd, *J* = 10,9, 3,6 Hz, 1H), 4,56-4,44 (m, 2H), 4,01 (dt, *J* = 11,2, 3,7 Hz, 1H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,58 (p, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,51-3,38 (m, 11H), 3,36-3,29 (m, 6H), 3,18 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,01 (dd, *J* = 16,7, 3,6 Hz, 1H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,84-2,72 (m, 4H), 2,68 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,36-2,20 (m, 2H), 2,17 (dd, *J* = 11,3, 5,7 Hz, 1H), 2,01 (dd, *J* = 13,1, 7,2 Hz, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,97-1,81 (m, 4H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 1H), 1,50-1,38 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

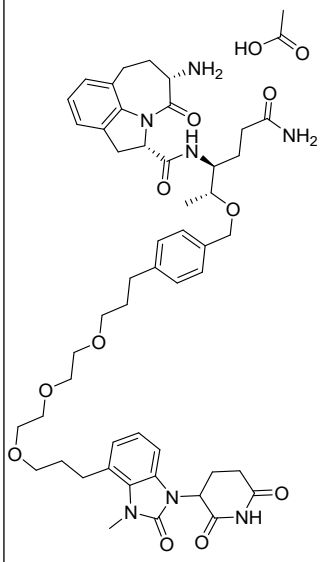
J20		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]hexil)oxi]propil]fenil)metoxi]hexanamida	[(M/2 + 1)]$^+$ = 462,0	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,99-6,88 (m, 3H), 6,86 (dd, *J* = 5,5, 3,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,37 (dd, *J* = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 4,46-4,35 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,49-3,25 (m, 12H), 3,07-2,78 (m, 6H), 2,72 (td, *J* = 12,8, 4,4 Hz, 1H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,13-2,05 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,88-1,71 (m, 6H), 1,56-1,47 (m, 6H), 1,40-1,30 (m, 4H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

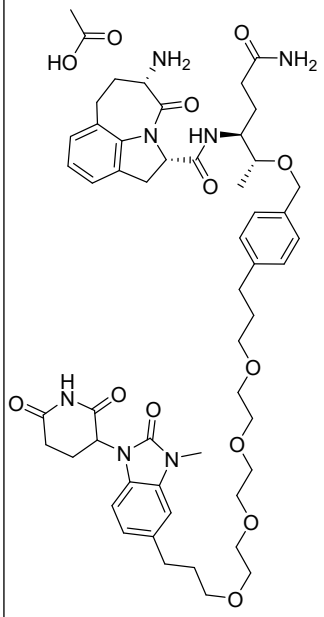
J21		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[(4-[3-[(6-[3-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]hexil)oxi]propil]fenil)metoxi]hexanamida	936,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,27-7,08 (m, 5H), 7,07-6,99 (m, 4H), 6,92 (dd, *J* = 8,2, 6,7 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,40 (dd, *J* = 13,0, 5,3 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 4,47-4,36 (m, 2H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,40-3,25 (m, 16H), 3,06-2,91 (m, 4H), 2,88-2,71 (m, 2H), 2,70-2,56 (m, 4H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,12-1,95 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,86-1,73 (m, 5H), 1,60-1,46 (m, 6H), 1,37-1,30 (m, 4H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

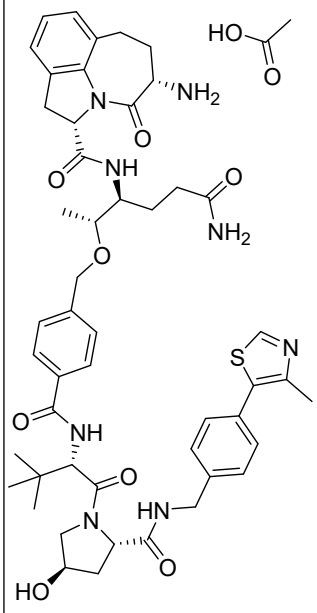
J22		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[(4-[3-[(7-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]heptil)oxi]propil]fenil)metoxi]hexanamida	936,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,23-7,15 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,06-6,97 (m, 4H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,49-3,31 (m, 12H), 3,03 (q, *J* = 5,9, 5,2 Hz, 2H), 2,87 (td, *J* = 16,5, 4,0 Hz, 2H), 2,76-2,55 (m, 6H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,85-1,70 (m, 5H), 1,61-1,44 (m, 5H), 1,37-1,22 (m, 6H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

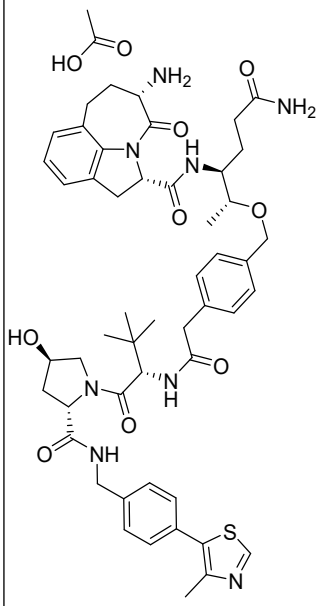
J23		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[(4-[3-[(8-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]octil)oxi]propil]fenil)metoxi]hexanamida	950,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 8,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,21-7,13 (m, 3H), 7,13-7,02 (m, 4H), 7,05-6,96 (m, 3H), 6,86 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,34 (dd, J = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 11,0, 3,0 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,11-3,94 (m, 3H), 3,81 (s, 1H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,43-3,29 (m, 11H), 3,14 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,87 (dd, J = 16,7, 9,7 Hz, 2H), 2,67-2,53 (m, 6H), 2,19 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,15-1,96 (m, 2H), 1,85-1,69 (m, 5H), 1,67-1,43 (m, 6H), 1,29 (s, 9H), 1,09 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

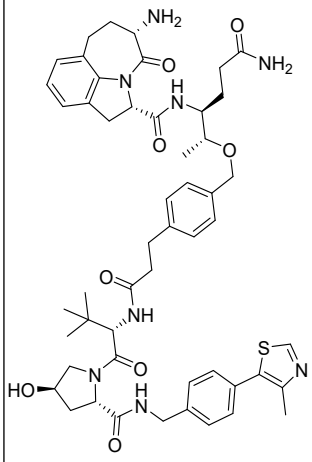
J24		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)etoxi]propil]fenil)metoxi]hexanamida	[(M/2 + 1)]$^+$ = 456,0	Utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional

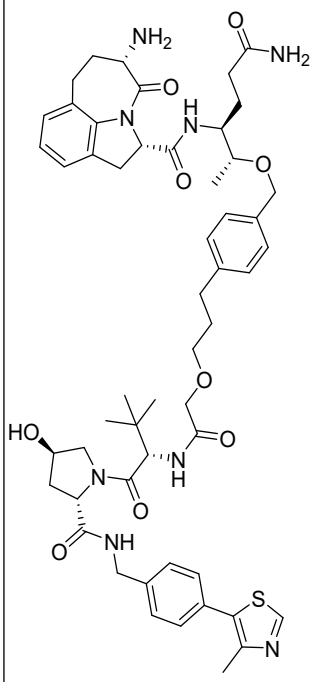
J25		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-Amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]etoxi)etoxi]propil]fenil)metoxi]hexanamida	910,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,25-7,07 (m, 5H), 7,02 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,98-6,95 (m, 2H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,87 (dd, *J* = 5,8, 3,1 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,36 (dd, *J* = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 4,47-4,35 (m, 2H), 3,83-3,71 (m, 1H), 3,61-3,42 (m, 16H), 3,41-3,33 (m, 3H), 3,06-2,80 (m, 6H), 2,76-2,55 (m, 4H), 2,13-1,94 (m, 4H), 1,91 (s, 3H), 1,86-1,73 (m, 5H), 1,61-1,50 (m, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

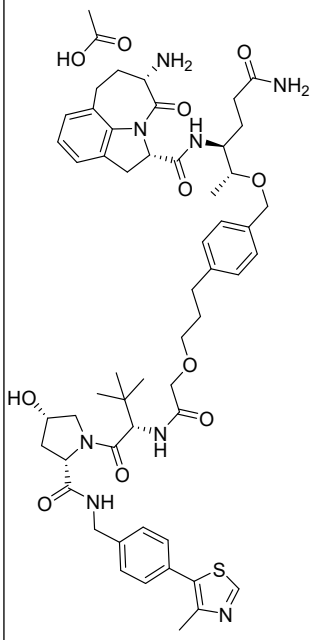
J26		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[(4-[16-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]-4,7,10,13-tetraoxahexadecan-1-il]fenil)metoxi]hexanamida	954,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,07 -6,97 (m, 4H), 6,93 (dd, *J* = 8,2, 6,7 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,58-3,32 (m, 22H), 3,04 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 2,93-2,80 (m, 2H), 2,78-2,53 (m, 6H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,13-1,94 (m, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,84-1,70 (m, 5H), 1,62-1,49 (m, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

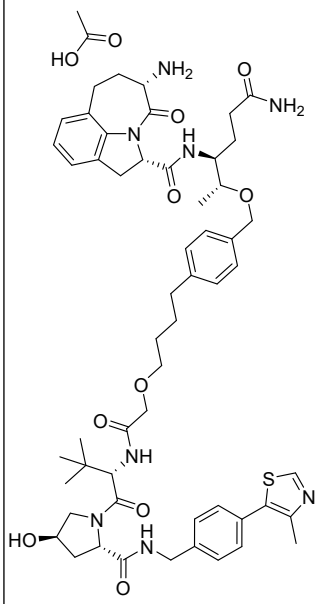
J27		Acetato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	921,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,60 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,86-7,76 (m, 3H), 7,47-7,33 (m, 6H), 7,17 (s, 1H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,96 –6,88 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,30-4,21 (m, 1H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,51-3,39 (m, 2H), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,84 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,13-2,02 (m, 3H), 2,00-1,94 (m, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,64-1,50 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H).

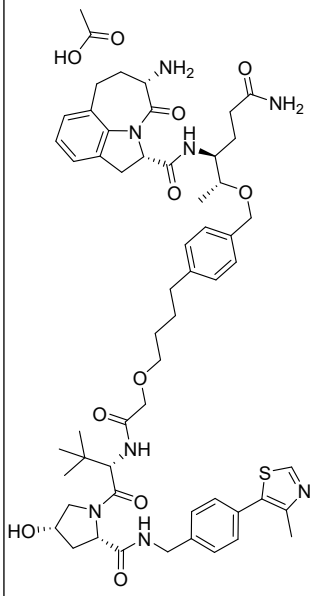
J28		Acetato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	[M/2 + 1]$^+$ = 468,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,59 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,47-7,34 (m, 4H), 7,28-7,14 (m, 5H), 7,02 (dd, J = 7,2, 4,6 Hz, 2H), 6,97-6,89 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,06 (dd, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,49-4,37 (m, 4H), 4,37-4,32 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 15,9, 5,4 Hz, 1H), 3,84-3,72 (m, 1H), 3,71-3,59 (m, 4H), 3,49-3,31 (m, 6H), 3,08-2,99 (m, 2H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,13-1,93 (m, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,92 (s, 9H).

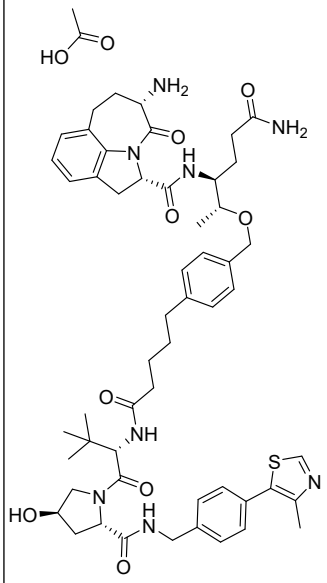
J29		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-Amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	949,7	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 7,39-7,29 (m, 5H), 7,19 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,09 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,73-4,52 (m, 4H), 4,43 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 15,1, 4,4 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 2H), 3,52 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 3,27 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,14-3,01 (m, 2H), 2,86 (dt, *J* = 13,4, 6,3 Hz, 2H), 2,63-2,51 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,27-1,97 (m, 5H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).

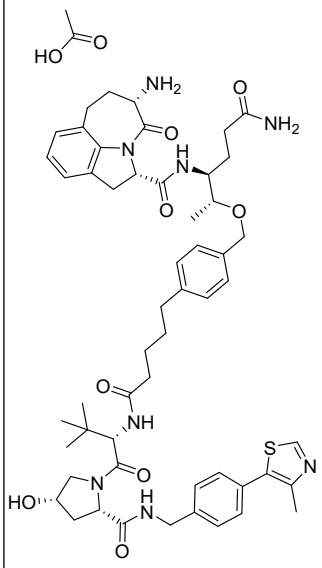
J30		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-Amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propoxi]acetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	993,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,47-7,35 (m, 5H), 7,22-7,10 (m, 5H), 7,01 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,92 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,16 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,46 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 442-4,32 (m, 4H), 4,31-4,18 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,84-3,72 (m, 1H), 3,72-3,58 (m, 2H), 3,53-3,38 (m, 4H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,85 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,71-2,60 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,17-1,70 (m, 9H), 1,62-1,44 (m, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).

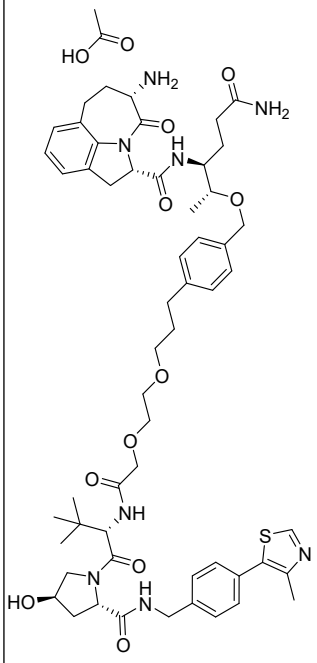
J31		Acetato de (2*S*,4*S*)-1-[(2*S*)-2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propoxi]acetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	993,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,68 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 5H), 7,23-7,07 (m, 5H), 7,01 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,92 (dd, *J* = 8,1, 6,7 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,05 (dd, *J* = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,47-4,35 (m, 4H), 4,33-4,18 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,60-3,30 (m, 8H), 3,02 (q, *J* = 5,9, 5,3 Hz, 2H), 2,85 (dd, *J* = 16,9, 3,2 Hz, 1H), 2,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,11 -1,94 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,87-1,70 (m, 4H), 1,64-1,46 (m, 1H), 1,07 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).

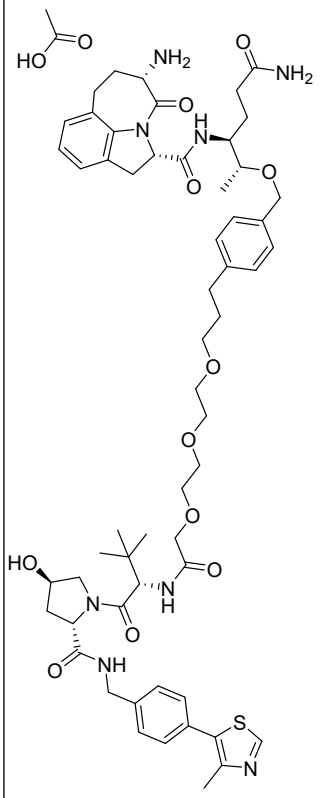
J32		Acetato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[4-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-Amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]butoxi]acetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	1007,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 5H), 7,20-7,09 (m, 5H), 7,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,95-6,88 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,05 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,48-4,34 (m, 5H), 4,28 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,83-3,74 (m, 1H), 3,73-3,56 (m, 1H), 3,51 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,47-3,39 (m, 2H), 3,38-3,30 (m, 2H), 3,08-2,97 (m, 2H), 2,84 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 2,58 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,12-2,00 (m, 2H), 2,00-1,82 (m, 6H), 1,68-1,48 (m, 5H), 1,07 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).

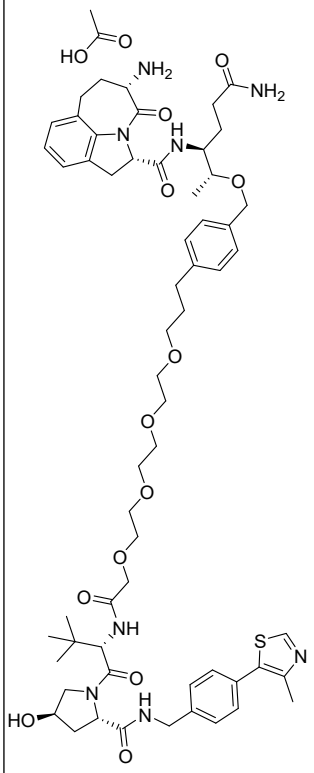
J33		Acetato de (2*S*,4*S*)-1-[(2*S*)-2-(2-[4-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]butoxi]acetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	1007,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,67 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,48-7,32 (m, 4H), 7,20-7,08 (m, 5H), 7,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,92 (dd, *J* = 8,1, 6,7 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,05 (dd, *J* = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,47-4,36 (m, 4H), 4,34-4,17 (m, 2H), 3,94-3,83 (m, 3H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,51-3,26 (m, 9H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,85 (dd, *J* = 16,8, 3,2 Hz, 1H), 2,59 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,12-1,92 (m, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,75 (dt, *J* = 12,3, 6,0 Hz, 1H), 1,63-1,49 (m, 4H), 1,07 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).

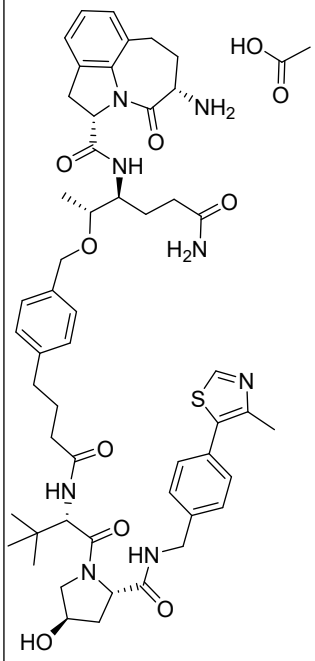
J34		Acetato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	977,9	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,11-7,06 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 5,16 (dd, *J* = 10,9, 3,7 Hz, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 4,55-4,43 (m, 3H), 4,39-4,32 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,90 (t, *J* = 10,6 Hz, 2H), 3,82 (dd, *J* = 10,9, 4,0 Hz, 1H), 3,65-3,54 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 2H), 3,06 (d, *J* =7,3 Hz, 1H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,38-2,15 (m, 6H), 2,10 (ddd, *J* = 13,3, 9,0, 4,5 Hz, 1H), 2,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,76-1,58 (m, 6H), 1,32 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,20 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,04 (s, 9H).

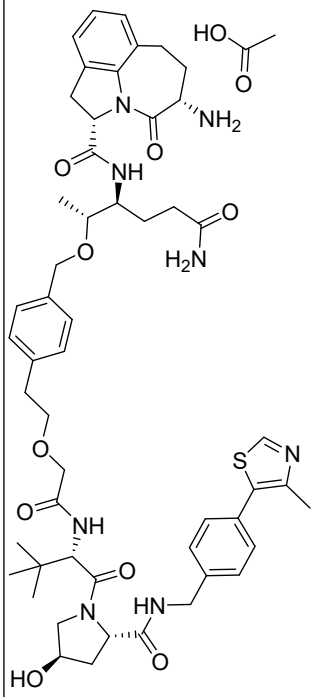
J35		Acetato de (2*S*,4*S*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	[(M/2 + 1)]$^+$ = 489,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,62 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,23-7,16 (m, 3H), 7,15-7,06 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,93 (dd, *J* = 8,1, 6,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,06 (dd, *J* = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 4,50-4,32 (m, 5H), 4,31-4,15 (m, 2H), 3,94 (dd, *J* = 10,2, 5,7 Hz, 1H), 3,78 (q, *J* = 7,7, 5,2 Hz, 1H), 3,50-3,32 (m, 5H), 3,02 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,86 (dd, *J* = 16,8, 3,3 Hz, 1H), 2,55 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,37-2,23 (m, 2H), 2,21-1,93 (m, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,85-1,69 (m, 2H), 1,63-1,45 (m, 6H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,96-0,92 (m, 9H).

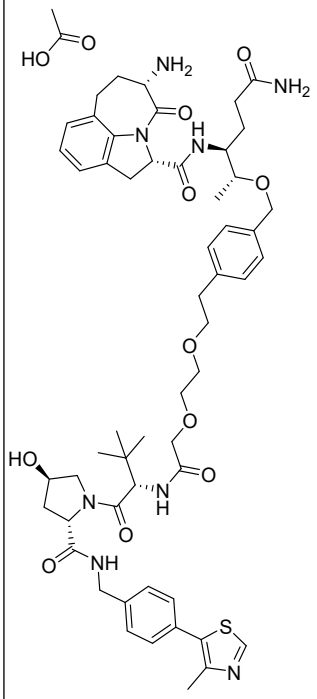
J36		Acetato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-[2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-Amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propoxi]etoxi)etoxi]acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	1037,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,59 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,46-7,33 (m, 5H), 7,21-7,14 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,96-6,88 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,05 (dd, *J* = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,48-4,33 (m, 5H), 4,25 (dd, *J* = 15,7, 5,6 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,71-3,59 (m, 4H), 3,54 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 3,48-3,28 (m, 6H), 3,03 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,59 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,13-2,00 (m, 3H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,84-1,70 (m, 3H), 1,62-1,45 (m, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).

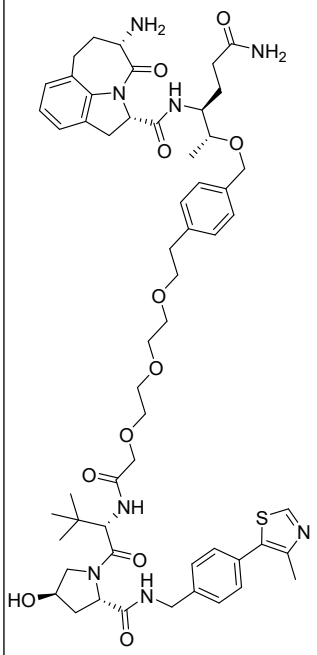
J37		Acetato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-[2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-Amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propoxi]etoxi)etoxi]acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	1081,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,60 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 5H), 7,22-7,08 (m, 4H), 7,02 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,06 (dd, *J* = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,48-4,33 (m, 5H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,85-3,73 (m, 1H), 3,70-3,56 (m, 6H), 3,50 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,40-3,25 (m, 9H), 3,04 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 2,86 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,58 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,12-1,90 (m, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 1H), 1,09 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).

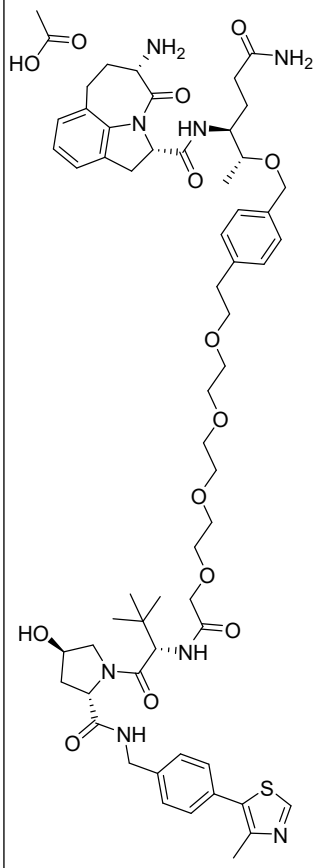
J38		Acetato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[15-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]-3,6,9,12-tetraoxapentadecanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	1125,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,85-7,77 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 5H), 7,21-7,14 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,01 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 6,93 (dd, *J* = 11,8, 7,6 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,06 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,49-4,34 (m, 5H), 4,30-4,16 (m, 1H), 3,96 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,64-3,43 (m, 16H), 3,40-3,30 (m, 6H), 3,11-2,96 (m, 2H), 2,85 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 2,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,12-1,94 (m, 4H), 1,91 (s, 3H), 1,84-1,68 (m, 2H), 1,61-1,47 (m, 1H), 1,08 (dd, *J* = 6,2, 2,8 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).

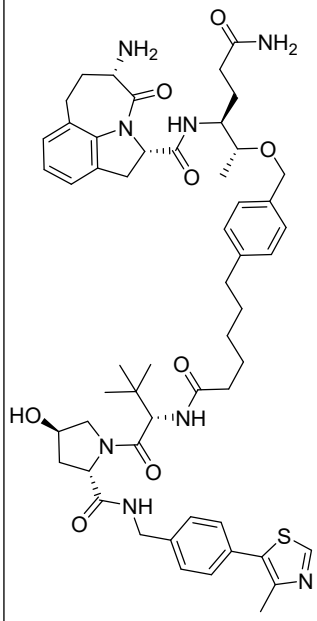
J39		Acetato de (3*S*,6*S*)-3-Amino-*N*-((2*R*,3*S*)-6-amino-2-((4-(4-((((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-((4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-4-oxobutil)bencil)oxi)-6-oxohexan-3-il)-4-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-6-carboxamida	[M/2 + 1]$^+$ = 482,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,56 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 4H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,97-6,89 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 5,05 (dd, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,49-4,30 (m, 5H), 4,22 (dd, J = 15,7, 5,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,47-3,40 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 4H), 3,02 (s, 2H), 2,85 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 2,17 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 2,05 (s, 2H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,84-1,69 (m, 2H), 1,62-1,45 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).

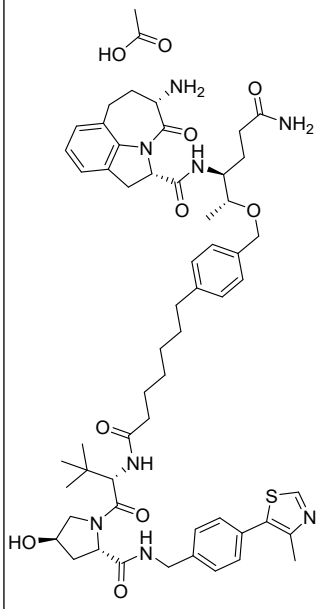
J40		Acetato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]etoxi]acetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	979,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,61 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,48-7,33 (m, 5H), 7,20 (s, 4H), 7,15 (s, 1H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,97-6,88 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,05 (dd, *J* = 10,8, 3,3 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,50-4,34 (m, 5H), 4,26 (dd, *J* = 15,9, 5,6 Hz, 1H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,74-3,58 (m, 4H), 3,48-3,31 (m, 4H), 3,03 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 2,90-2,80 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,09-2,03 (m, 3H), 2,01-1,86 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,79 (s, 1H), 1,59-1,51 (m, 1H), 1,07 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H).

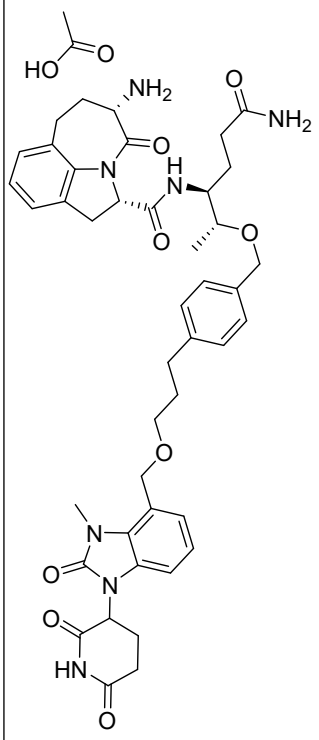
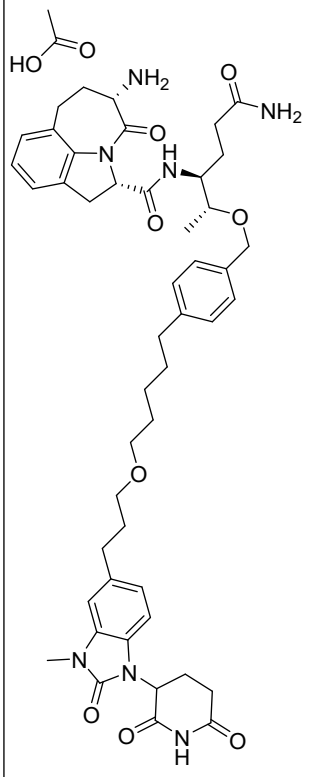
J41		Acetato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-(2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]etoxi]etoxi)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	1023,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,59 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,49-7,35 (m, 5H), 7,21-7,15 (m, 4H), 7,02 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,93 (dd, *J* = 8,2, 6,7 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,06 (dd, *J* = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,51-4,35 (m, 5H), 4,26 (dd, *J* = 15,8, 5,7 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,73-3,54 (m, 9H), 3,50-3,41 (m, 2H), 3,37 (dd, *J* = 16,9, 11,1 Hz, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,90-2,78 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,15-2,03 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,58 (dd, *J* = 15,0, 9,7 Hz, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).

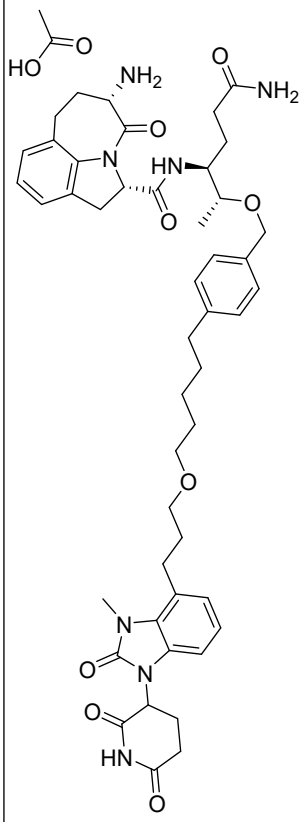
J42		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[15-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]-3,6,9,12-tetraoxapentadecanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	1067,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 5H), 7,19-7,10 (m, 5H), 7,01 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,92 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,05 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,49-4,31 (m, 6H), 4,25 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,70-3,49 (m, 13H), 3,48-3,30 (m, 3H), 3,01 (s, 2H), 2,84 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 2,76 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,12-1,92 (m, 4H), 1,89 (s, 3H), 1,85-1,71 (m, 1H), 1,62-1,48 (m, 1H), 1,07 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,95 (m, 9H).

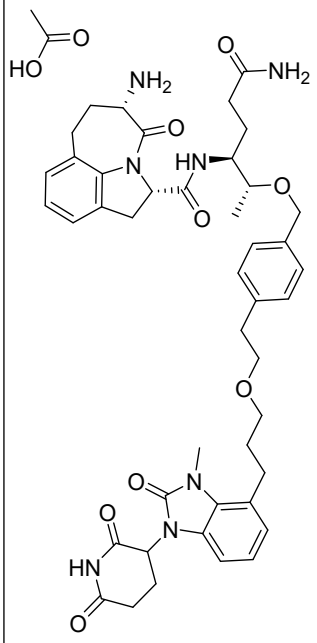
J43		Acetato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[14-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-Amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]-3,6,9,12-tetraoxatetradecanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	1111,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,61 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 5H), 7,18 (t, *J* = 6,6 Hz, 5H), 7,02 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,93 (dd, *J* = 8,0, 6,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,07 (dd, *J* = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 4,49-4,34 (m, 6H), 4,25 (dd, *J* = 15,8, 5,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,68 (dd, *J* = 10,7, 3,9 Hz, 1H), 3,65-3,50 (m, 16H), 3,44 (dd, *J* = 12,4, 6,5 Hz, 2H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,03 (q, *J* = 5,9, 5,0 Hz, 2H), 2,85 (dd, *J* = 16,6, 3,2 Hz, 1H), 2,82-2,75 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,15-1,97 (m, 4H), 1,92 (td, *J* = 8,6, 4,3 Hz, 2H), 1,79 (ddd, *J* = 10,0, 6,7, 3,5 Hz, 1H), 1,62-1,51 (m, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).

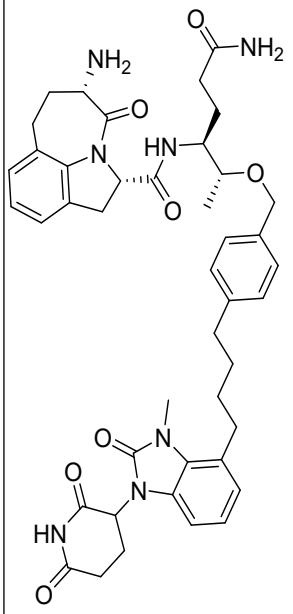
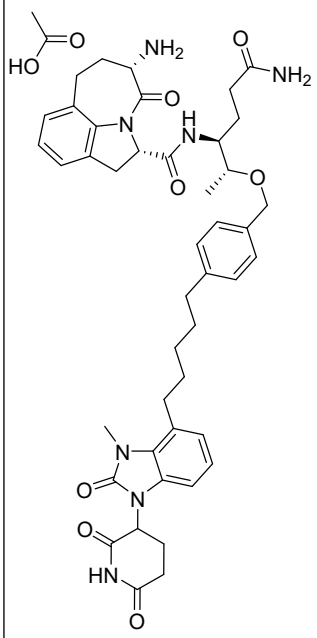
J44		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[6-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-Amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]hexanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	991,3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,40-7,33 (m, 4H), 7,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,09-6,99 (m, 4H), 6,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,14 (dd, *J* = 9,8, 3,2 Hz, 1H), 4,70 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,65-4,50 (m, 4H), 4,41-4,31 (m, 2H), 4,11 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,66-3,54 (m, 3H), 3,38-3,21 (m, 2H), 3,05 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,61 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,50-2,44 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 4H), 2,09-1,91 (m, 6H), 1,74 (dt, *J* = 18,2, 6,7 Hz, 1H), 1,66-1,56 (m, 4H), 1,31 (p, *J* = 7,7, 7,2 Hz, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).

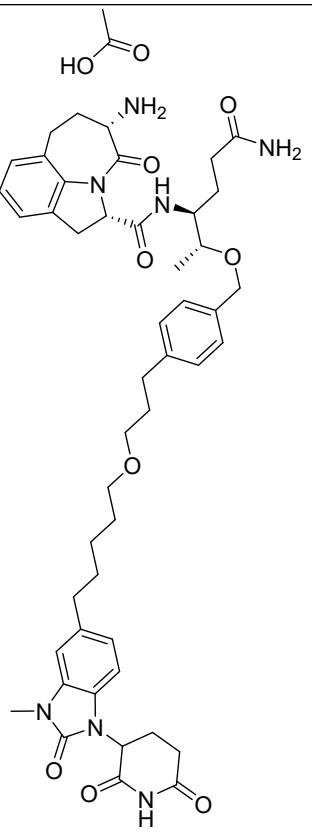
J45		Acetato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[7-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]heptanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	1005,8	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,87 (s, 1H), 7,49-7,37 (m, 4H), 7,21 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,14-6,94 (m, 5H), 5,12 (dd, *J* = 11,0, 3,7 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,60-4,42 (m, 7H), 4,34 (d, *J* = 15,4 Hz, 2H), 3,98 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,89 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,49-3,37 (m, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,04-2,94 (m, 1H), 2,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,31-1,99 (m, 5H), 1,90 (s, 3H), 1,78-1,53 (m, 5H), 1,44-1,30 (m, 4H), 1,18 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,03 (s, 9H).

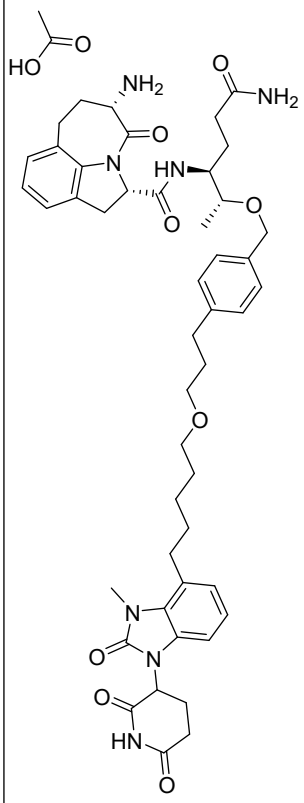
J46		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[[4-(3-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]metoxi]propil)fenil]metoxi]hexanamida	794,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,20-7,12 (m, 3H), 7,10 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,04-6,95 (m, 4H), 6,95-6,86 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,40 (dd, *J* = 12,9, 5,5 Hz, 1H), 5,05 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,46-4,35 (m, 2H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,52-3,39 (m, 4H), 3,35-3,30 (m, 3H), 3,01 (s, 2H), 2,86 (t, *J* = 16,2 Hz, 2H), 2,72 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,64 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 2,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,11-1,91 (m, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,87-1,72 (m, 2H), 1,61-1,46 (m, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).
J47		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[[4-(5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]pentil)fenil]metoxi]hexanamida	850,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,21-7,09 (m, 5H), 7,05-6,97 (m, 4H), 6,92 (dd, *J* = 8,2, 6,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,46-3,40 (m, 2H), 3,35-3,30 (m, 7H), 3,02 (s, 2H), 2,97-2,80 (m, 2H), 2,78-2,53 (m, 8H), 2,13-1,94 (m, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,86-1,75 (m, 3H), 1,62-1,50 (m, 5H), 1,35 (dt, *J* = 11,2, 6,6 Hz, 2H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

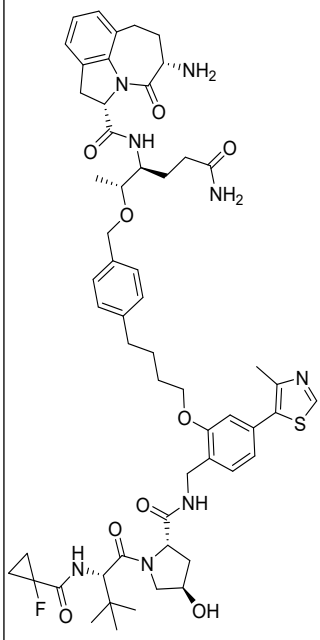
J48		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[[4-(5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]pentil)fenil]metoxi]hexanamida	850,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,22-7,16 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,01-6,89 (m, 3H), 6,86 (dd, *J* = 5,8, 3,1 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,37 (dd, *J* = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 4,45-4,34 (m, 2H), 3,78 (p, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,70-,360 (m, 5H), 3,50-3,40 (m, 7H), 3,03 (q, *J* = 6,1, 5,2 Hz, 2H), 2,98-2,87 (m, 3H), 2,84 (dd, *J* = 12,3, 4,5 Hz, 1H), 2,72 (td, *J* = 12,9, 4,3 Hz, 1H), 2,66-2,53 (m, 3H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,99 (qd, *J* = 11,9, 10,4, 6,9 Hz, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,87-1,73 (m, 3H), 1,65-1,50 (m, 5H), 1,35 (h, *J* = 7,4, 6,3 Hz, 2H), 1,08 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).

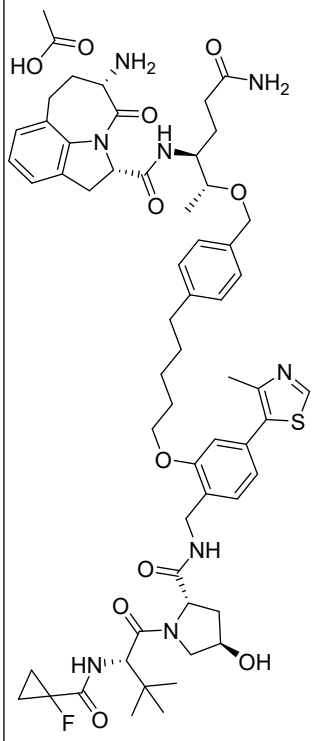
J49		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[[4-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]eti)fenil]metoxi]hexanamida	809,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 4H), 7,16 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,98-6,88 (m, 3H), 6,81 (dd, *J* = 6,5, 2,4 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,36 (dd, *J* = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 5,05 (dd, *J* = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 4,48-4,37 (m, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,60 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,57-3,52 (m, 7H), 3,50-3,40 (m, 4H), 3,37 (dd, *J* = 16,8, 10,9 Hz, 1H), 3,03 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,85-2,78 (m, 2H), 2,73-2,58 (m, 2H), 2,12-1,93 (m, 4H), 1,91 (s, 3H), 1,86-1,75 (m, 3H), 1,55 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

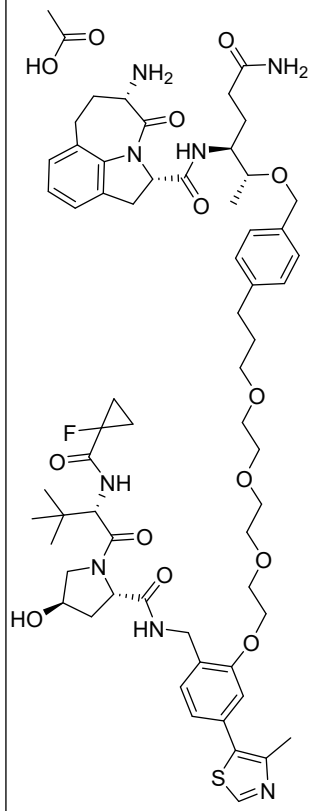
J50		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-Amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[(4-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]butil]fenil)metoxi]hexanamida	778,4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34-7,27 (m, 2H), 7,16 (dd, *J* = 7,9, 4,9 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,05-6,94 (m, 3H), 6,92-6,86 (m, 1H), 6,73-6,66 (m, 1H), 6,49-6,34 (m, 1H), 5,52-5,35 (m, 1H), 5,19 (td, *J* = 10,0, 9,6, 4,3 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 11,5, 8,4 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,67-3,57 (m, 2H), 3,53-3,48 (m, 3H), 3,37-3,26 (m, 2H), 3,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,98-2,86 (m, 3H), 2,85-2,74 (m, 2H), 2,70 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,27-1,95 (m, 7H), 1,84-1,62 (m, 4H), 1,23 (dd, *J* = 6,4, 2,0 Hz, 3H).
J51		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[(4-[5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]pentil]fenil)metoxi]hexanamida	792,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,02 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,98-6,82 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 5,36 (dd, *J* = 12,5, 5,3 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 4,47-4,36 (m, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,43 (dd, *J* = 12,7, 7,4 Hz, 2H), 3,39-3,32 (m, 6H), 3,02 (s, 2H), 2,95-2,80 (m, 4H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,12-1,90 (m, 4H), 1,91 (s, 3H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,67-1,52 (m, 5H), 1,46-1,37 (m, 2H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

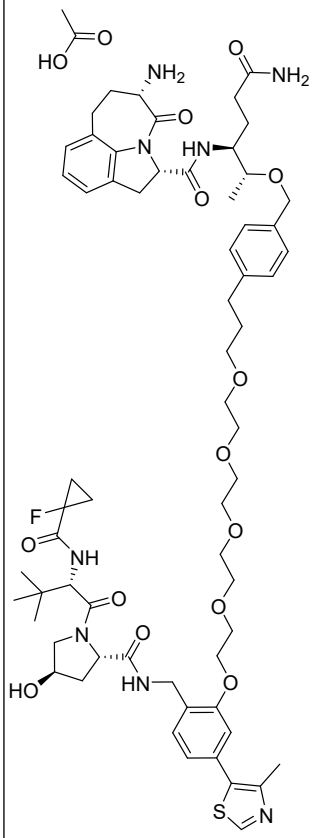
J52		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-([4-[3-([5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]pentil]oxi)propil]fenil]metoxi)hexanamida	850,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,22-7,08 (m, 5H), 7,05-7,00 (m, 4H), 6,96 -6,83 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 12,9, 5,2 Hz, 1H), 5,09-5,01 (m, 1H), 4,41 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,50-3,38 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 13H), 3,01 (s, 2H), 2,86 (t, J = 13,9 Hz, 2H), 2,70-2,55 (m, 4H), 2,12-1,95 (m, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,85-1,75 (m, 3H), 1,65-1,50 (m, 5H), 1,36 (s, 2H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

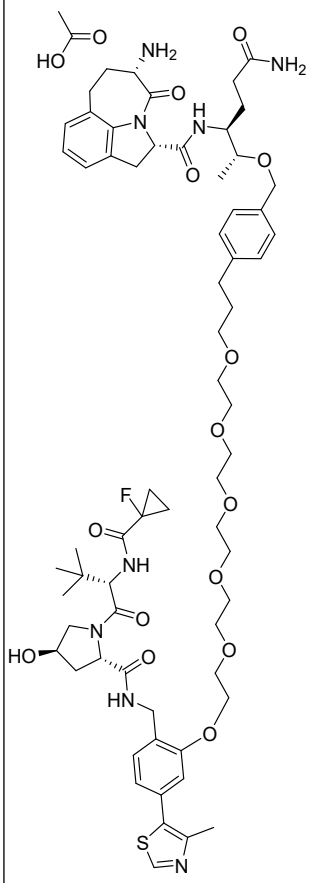
J53		Acetato de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-([4-[3-([5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]pentil]oxi)propil]fenil]metoxi)hexanamida	850,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,99-6,88 (m, 3H), 6,87 (dd, J = 5,5, 3,4 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,36 (dd, J = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 10,7, 3,1 Hz, 1H), 4,47-4,36 (m, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,36-3,30 (m, 6H), 3,02 (s, 2H), 2,95-2,86 (m, 4H), 2,75-2,56 (m, 4H), 2,06-1,93 (m, 4H), 1,91 (s, 3H), 1,82-1,74 (m, 3H), 1,68-1,55 (m, 5H), 1,45 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,09 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

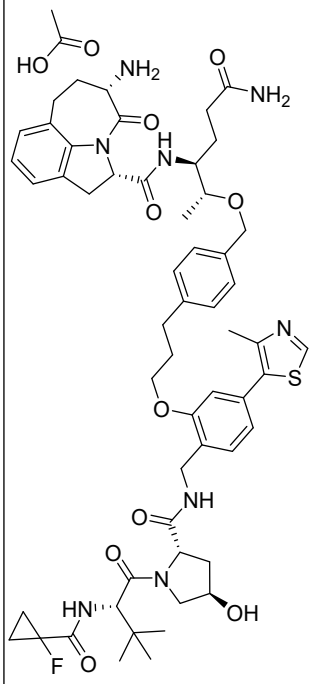
J54		(2*S*,4*R*)-*N*-[(2-[4-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]butoxi]-4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil)metil]-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida	1051,7	Se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional

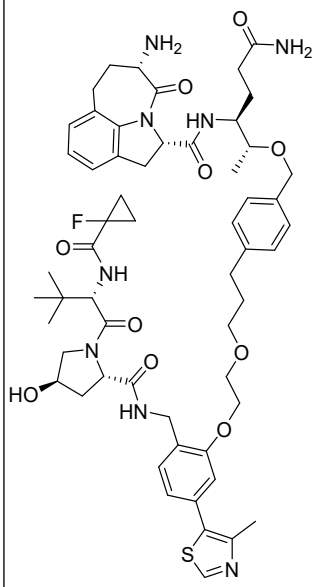
J55		Acetato de (2*S*,4*R*)-*N*-[[2-([5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentil]oxi)-4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida	[(M + 18)]$^+$ = 1083,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,49 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,22-7,11 (m, 5H), 7,04-6,98 (m, 3H), 6,95 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 6,95-6,87 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,05 (dd, *J* = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,53 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,46-4,39 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,30 (dd, *J* = 16,5, 6,0 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J* = 16,6, 5,5 Hz, 1H), 4,05 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,71-3,57 (m, 2H), 3,48 -3,31 (m, 4H), 3,01 (s, 2H), 2,85 (dd, *J* = 16,6, 3,2 Hz, 1H), 2,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,86-1,76 (m, 3H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,69-1,53 (m, 2H), 1,50 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,43-1,31 (m, 2H), 1,23 (dd, *J* = 8,6, 3,4 Hz, 2H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H).

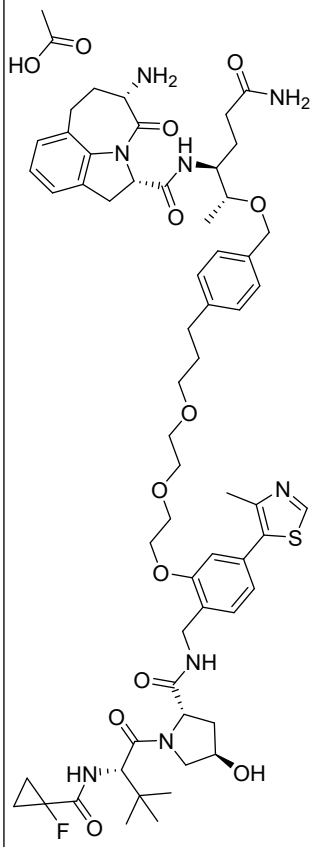
J56		Acetato de (2*S*,4*R*)-*N*-[(2-[2-[2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propoxi]etoxi)etoxi]etoxi]-4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil)metil]-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida	[(M/2 + 1]$^+$ = 585,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,23-7,14 (m, 3H), 7,11 (d, J = 7,9Hz, 2H), 7,06-6,99 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,92 (dd, J = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,05 (dd, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,30 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,25-4,15 (m, 3H), 3,85-3,75 (m, 3H), 3,70-3,62 (m, 3H), 3,60-3,51 (m, 4H), 3,50-3,40 (m, 3H), 3,41-3,30 (m, 5H), 3,02 (s, 2H), 2,85 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 2,58 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,12-2,05 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,81-1,72 (m, 3H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,45-1,34 (m, 2H), 1,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).

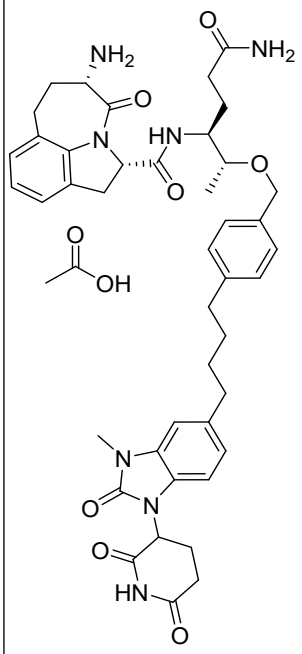
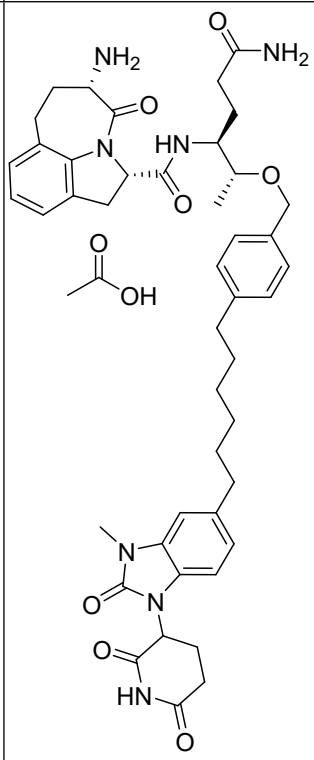
J57		Acetato de (2*S*,4*R*)-*N*-[[2-([15-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-1-il]oxi)-4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida	1213,9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,06-6,88 (m, 5H), 6,67 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,25-4,15 (m, 3H), 3,85-3,76 (m, 3H), 3,66-3,60 (m, 3H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,54-3,50 (m, 6H), 3,49-3,41 (m, 4H), 3,40-3,30 (m, 8H), 3,02 (s, 2H), 2,85 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,59 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,08 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,81-1,73 (m, 3H), 1,37 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 1,22 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).

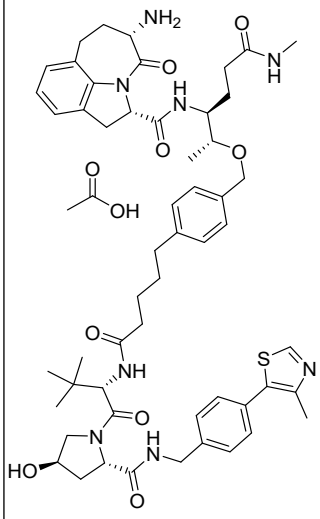
J58		Acetato de (2*S*,4*R*)-*N*-[[2-([18-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-1-il]oxi)-4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,23-7,09 (m, 5H), 7,08-6,99 (m, 3H), 6,97 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,2, 6,7 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,05 (dd, *J* = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,52 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 4,38-4,26 (m, 2H), 4,26-4,15 (m, 3H), 3,79 (m, 3H), 3,70-3,59 (m, 3H), 3,58-3,31 (m, 22H), 3,02 (s, 2H), 2,90-2,81 (m, 1H), 2,59 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,77 (m, 3H), 1,55 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 1,43-1,31 (m, 2H), 1,26-1,19 (m, 2H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).

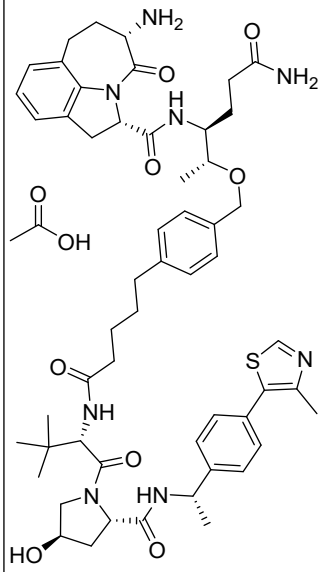
J59		Acetato de (2*S*,4*R*)-*N*-[(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propoxi]-4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil)metil]-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida	1037,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,52 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 5H), 7,03-6,93 (m, 4H), 6,89 (dd, *J* = 8,1, 6,7 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,05 (dd, *J* = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,53 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,35-4,25 (m, 2H), 4,06 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,70-3,57 (m, 2H), 3,44 (dd, *J* = 9,1, 3,3 Hz, 2H), 3,36-3,30 (m, 4H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,14-1,95 (m, 5H), 1,90 (s, 3H), 1,81-1,74 (m, 1H), 1,55 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 1,43-1,29 (m, 2H), 1,22 (dd, *J* = 8,2, 3,4 Hz, 2H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H).

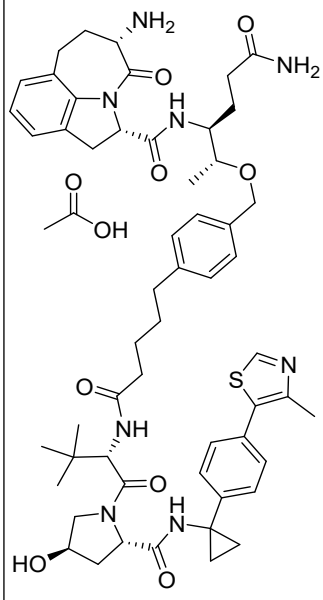
J60		(2*S*,4*R*)-*N*-[[2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-Amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propoxi]etoxi)-4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida	1081,7	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,12-7,05 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,27-5,17 (m, 1H), 4,66 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,62-4,54 (m, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,43 (m, 3H), 4,22 (dq, *J* = 9,2, 4,8, 3,7 Hz, 2H), 3,98 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,94-3,79 (m, 3H), 3,71-3,54 (m, 5H), 3,40-3,26 (m, 2H), 3,08 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,34 (ddd, *J* = 12,8, 7,8, 4,7 Hz, 1H), 2,14-2,02 (m, 5H), 1,96 (m, 2H), 1,81 (dd, *J* = 12,5, 7,1 Hz, 1H), 1,36-1,31 (m, 2H), 1,29 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H).

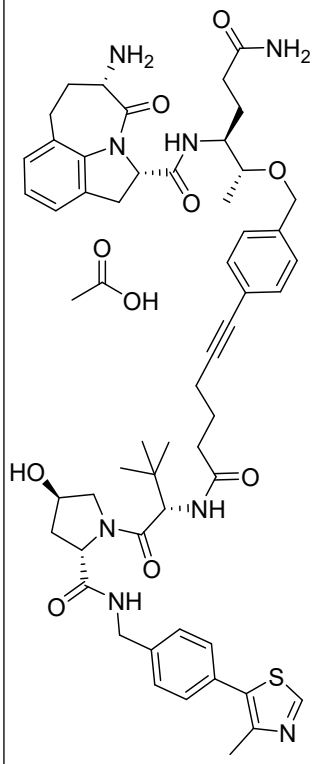
J61		Acetato de (2*S*,4*R*)-*N*-([2-[2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propoxi]etoxi)etoxi]-4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida	1125,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,10 (d, *J* =7,8 Hz, 2H), 7,07-6,87 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 5,05 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,51 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,42-4,38 (m, 2H), 4,32 (d, *J* = 15,8 Hz, 2H), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,85-3,73 (m, 3H), 3,69-3,56 (m, 3H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 6H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,84 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 2,63-2,53 (m, 3H), 2,52-2,41 (m, 5H), 2,12-2,00 (m, 3H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,83-1,70 (m, 3H), 1,61-1,46 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 16,1 Hz, 2H), 1,22 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 1,07 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).

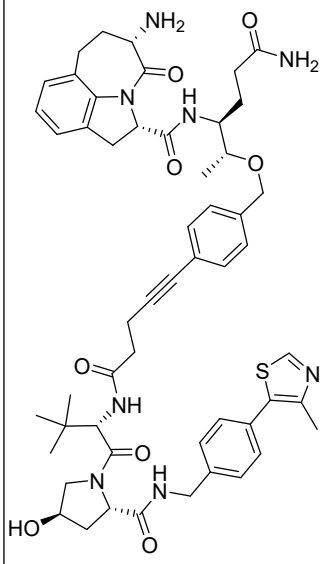
J62		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[(4-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]butil]fenil)metoxi]hexanamida; ácido acético	778,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,22-7,08 (m, 4H), 7,05-6,96 (m, 3H), 6,90-6,80 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 13,1, 5,3 Hz, 1H), 5,12-5,01 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,59-3,35 (m, 7H), 3,01 (s, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,75-2,55 (m, 5H), 2,13-1,72 (m, 9H), 1,68-1,48 (m, 4H), 1,08 (d, J = 6,3 H, 3H).
J63		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[(4-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexil]fenil)metoxi]hexanamida; ácido acético	806,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,21-7,07 (m, 4H), 7,04-6,97 (m, 3H), 6,94-6,82 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 3,90-3,74 (m, 1H), 3,45-3,32 (m, 11H), 3,01 (dt, J = 9,8, 5,2 Hz, 2H), 2,93-2,79 (m, 2H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,59 (m, 3H), 2,17-1,92 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 1,78 (ddd, J = 10,4, 6,8, 3,4 Hz, 1H), 1,56 (q, J = 10,9 Hz, 4H), 1,41-1,25 (m, 3H), 1,07 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

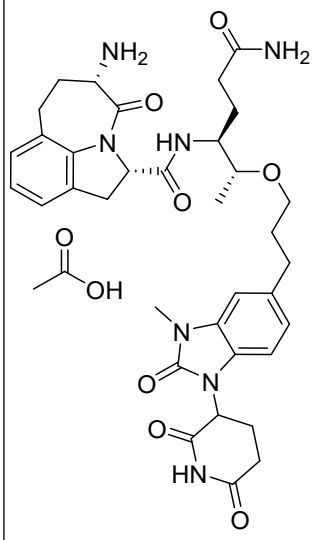
J64		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-(metilcarbamoil)pentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida; ácido acético	991,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,41 (q, *J* = 8,4 Hz, 4H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,02 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,97-6,85 (m, 2H), 5,05 (dd, *J* = 11,0, 3,3 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,49-4,32 (m, 5H), 4,22 (dd, *J* = 15,8, 5,1 Hz, 1H), 3,81-3,65 (m, 2H), 3,69-3,59 (m, 4H), 3,60 (dq, *J* = 4,1, 1,5 Hz, 1H), 3,53-3,32 (m, 3H), 3,03 (s, 2H), 2,92-2,79 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 2,32 (s, 1H), 2,19 (s, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,81-1,73 (m, 3H), 1,59-1,48 (m, 5H), 1,08 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).

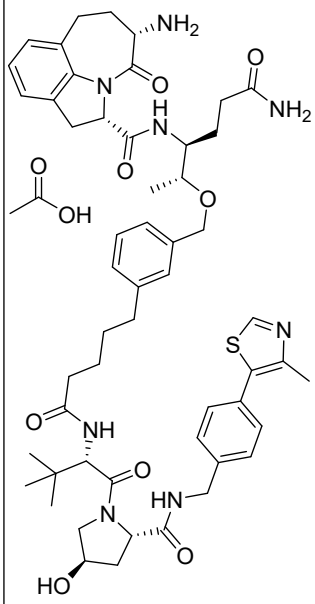
J65		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida; ácido acético	991,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 9,3, 3,8 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,45-7,29 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,98-6,89 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,92 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,47-4,39 (m, 3H), 4,28 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 2H), 3,49-3,35 (m, 2H), 3,34-3,30 (m, 5H), 3,03 (s, 2H), 2,90-2,81 (m, 1H), 2,56 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,20-1,98 (m, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,79 (ddd, J = 13,0, 6,8, 3,4 Hz, 2H), 1,70-1,43 (m, 7H), 1,41-1,34 (m, 3H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).

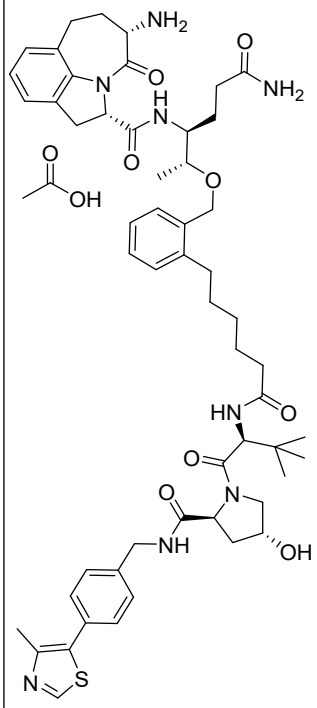
J66		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]pirrolidina-2-carboxamida; ácido acético	1004,3	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,87 (s, 1H), 7,45-7,30 (m, 4H), 7,23 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,17-7,08 (m, 3H), 7,05 (dd, *J* = 13,7, 6,5 Hz, 2H), 5,51 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,21-5,13 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,57 (q, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,54-4,45 (m, 3H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,91 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* = 11,1, 3,8 Hz, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 1H), 3,22 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,64 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,41-2,27 (m, 5H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,80-1,60 (m, 4H), 1,41-1,25 (m, 5H), 1,20 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H).

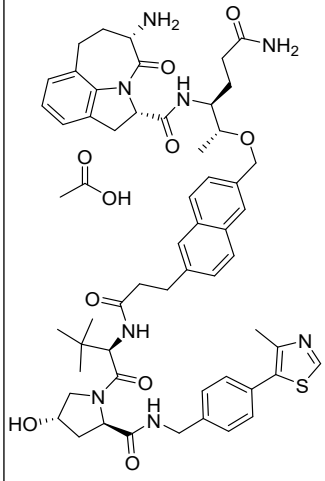
J67		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[6-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]hex-5-inamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida; ácido acético	987,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,58 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,47-7,28 (m, 7H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 6,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,77 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,46 (m, 3H), 4,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,23 (dd, *J* = 15,8, 5,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,37 (dd, *J* = 16,6, 11,0 Hz, 1H), 3,03 (s, 2H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,44 (d, *J* = 11,4 Hz, 6H), 2,31 (dd, *J* = 15,0, 7,5 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,06-1,92 (m, 5H), 1,91 (s, 3H), 1,82-1,75 (m, 3H), 1,57 (s, 1H), 1,09 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).

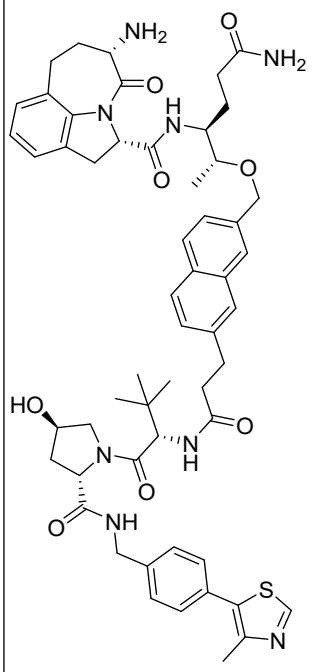
J68		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pent-4-inamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	[M/2 + 1]$^+$ = 487,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,91-7,83 (m, 1H), 7,45-7,21 (m, 8H), 7,10-6,94 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,60 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,50-4,33 (m, 4H), 4,22 (dd, J = 15,8, 5,3 Hz, 1H), 3,84-3,62 (m, 2H), 3,45 (s, 1H), 2,88-2,33 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,20-1,50 (m, 14H), 1,10 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).

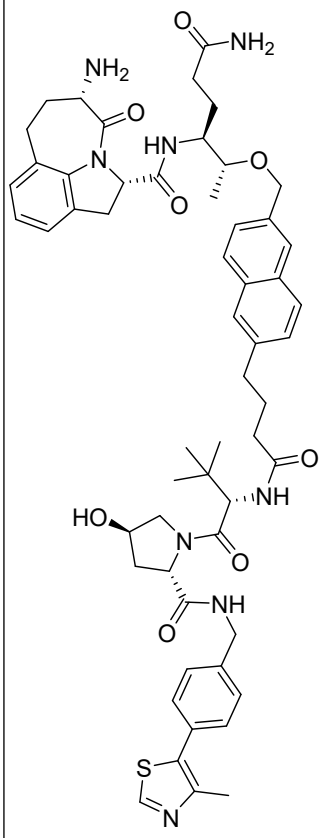
J69		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]hexanamida; ácido acético	674,5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,11-6,93 (m, 6H), 5,16 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,55-3,38 (m, 5H), 3,19 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,85-2,71 (m, 4H), 2,36-2,20 (m, 8H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,93-1,80 (m, 4H), 1,70 (s, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

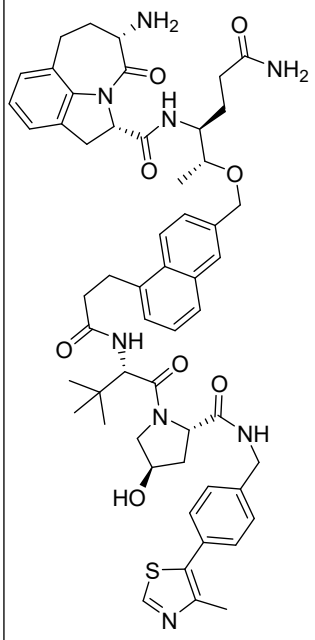
J70		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[3-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida; ácido acético	977,4	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,26-7,14 (m, 2H), 7,16-6,99 (m, 5H), 5,16 (dd, *J* = 11,0, 3,7 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,62-4,46 (m, 4H), 4,37 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,82 (dd, *J* = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 3,63-3,53 (m, 1H), 3,48 (dd, *J* = 16,7, 10,8 Hz, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,11-2,97 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,38-2,18 (m, 4H), 2,15-1,99 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,70-1,65 (m, 5H), 1,32 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,04 (s, 9H).

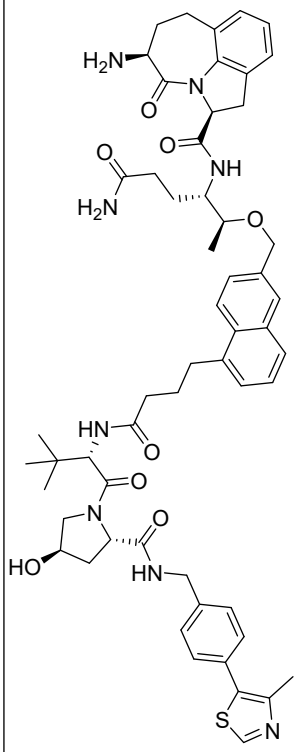
J71		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[6-[2-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]hexanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida; ácido acético	991,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,58 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (q, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,24 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,6, 7,0 Hz, 2H), 7,17-7,07 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,96-6,85 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,05 (dd, *J* = 11,0, 3,3 Hz, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,45-4,37 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,22 (dd, *J* = 15,8, 5,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,52-3,30 (m, 6H), 3,01 (s, 2H), 2,84 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,56 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (dt, *J* = 14,7, 7,5 Hz, 1H), 2,15-1,90 (m, 5H), 1,89 (s, 3H), 1,56-1,46 (m, 4H), 1,38-1,22 (m, 4H), 1,08 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H).

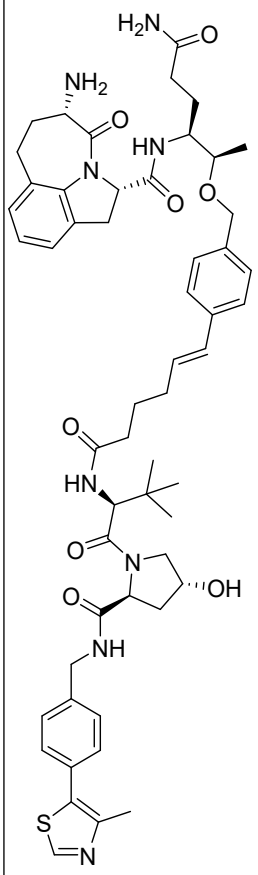
J72		(2*R*,4*S*)-1-[(2*R*)-2-[3-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)naftalen-2-il]propanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida; ácido acético	999,7	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,51-7,36 (m, 6H), 7,07 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 11,0, 3,6 Hz, 1H), 4,76-4,51 (m, 5H), 4,50 (s, 1H), 4,35 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 4,03 (dd, *J* = 9,7, 5,5 Hz, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,77 (dd, *J* = 10,9, 4,0 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 6,4, 4,5 Hz, 1H), 3,19 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,15-3,06 (m, 2H), 3,09-2,99 (m, 1H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,82-2,62 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,40-2,22 (m, 3H), 2,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,07 (ddd, *J* = 13,2, 8,9, 4,5 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,36-1,24 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,22 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,91 (s, 9H).

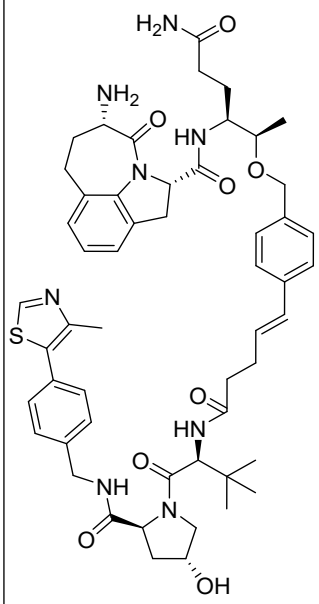
J82		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[3-[7-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)naftalen-2-il]propanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	999,50	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,57 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,46-7,33 (m, 6H), 7,17 (s, 1H), 7,00 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,97-6,86 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,05 (dd, J = 11,0, 3,3 Hz, 1H), 4,67-4,52 (m, 3H), 4,50-4,46 (m, 3H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,24-4,21 (m, 1H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,68-3,66 (m, 2H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,35-3,33 (m, 1H), 3,07-2,87 (m, 2H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,77-2,67 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,94-1,92 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 5H), 1,61-1,59 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,88 (s, 9H)

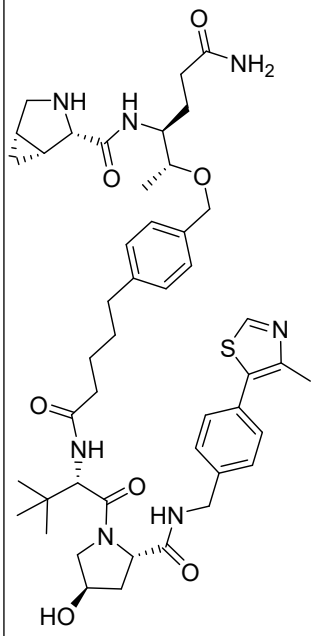
J83		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[4-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)naftalen-2-il]butanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	1013,75	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,91 (s, 1H), 7,79-7,71 (m, 3H), 7,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,52-7,35 (m, 6H), 7,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,14 (dd, *J* = 11,0, 3,6 Hz, 1H), 4,74-4,66 (m, 2H), 4,62-4,50 (m, 3H), 4,36 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 6,3, 4,5 Hz, 1H), 3,24 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,90-2,78 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,43 (s, 0H), 2,41-2,31 (m, 3H), 2,29-2,20 (m, 2H), 2,04 (dd, *J* = 14,9, 7,6 Hz, 3H), 1,75 (s, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,06 (s, 9H)

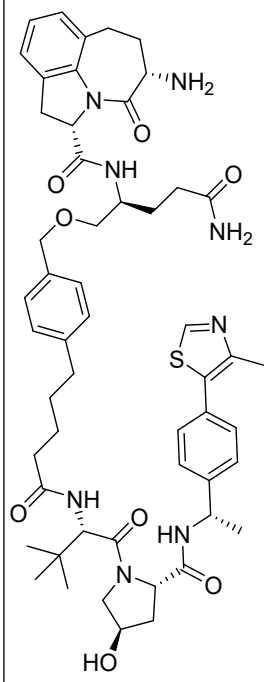
J84		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[3-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)naftalen-1-il]propanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	999,30	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,58 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46-7,39 (m,, 7H), 7,19 (s, 1H), 7,01 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,97-6,87 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,06 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,66-4,55 (m, 3H), 4,50-4,34 (m, 3H), 4,23 (dd, J = 15,6, 5,1 Hz, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,59-3,41 (m, 2H), 3,34-3,30 (m, 6H), 3,04 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,69 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 2,51-2,49 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,10-2,06 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 1H), 1,59-1,57 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).

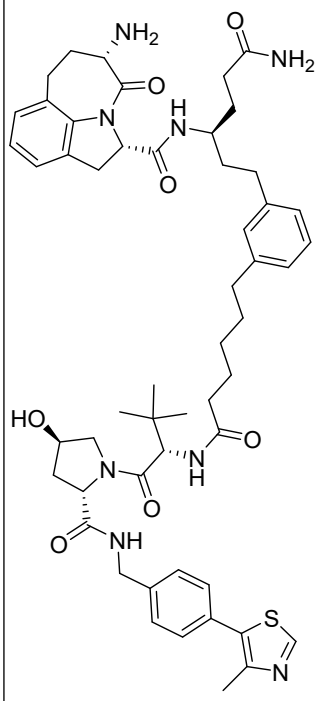
J85		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[4-[6-([[(2*S*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)naftalen-1-il]butanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	1013,20	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 13,5, 9,1 Hz, 2H), 7,91-7,77 (m, 3H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52-7,29 (m, 6H), 7,18 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 6,8, 2,3 Hz, 1H), 6,96-6,84 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,05 (dd, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 4,64-4,59 (m, 3H), 4,46-4,42 (m, 2H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,24-4,15 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 2H), 3,69 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,54-3,49 (m, 1H), 3,37-3,62 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 2H), 2,86-2,66 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,42-2,24 (m, 2H), 2,18-2,00 (m, 2H), 1,92-1,88 (m, 10H), 1,62-1,60 (m, 1H), 1,20-1,03 (m, 3H), 0,96 (s, 9H).

J86		(2*S*,4*R*)-1-[(2S)-2-[(5*E*)-6-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]hex-5-enamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	989,65	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,60 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,41 (q, *J* = 8,2 Hz, 5H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H), 7,03 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,95 (dd, *J* = 8,2, 6,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,38 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 6,34-6,23 (m, 1H), 5,07 (dd, *J* = 11,2, 3,2 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,49-4,39 (m, 4H), 4,37 (s, 1H), 4,22 (dd, *J* = 15,9, 5,3 Hz, 1H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,70-3,66 (m, 2H), 3,47-3,36 (m, 6H), 3,08-3,05 (m, 2H), 2,82 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,37-2,33 (m, 1H), 2,24 - 2,14 (m, 3H), 2,12-1,97 (m, 3H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).

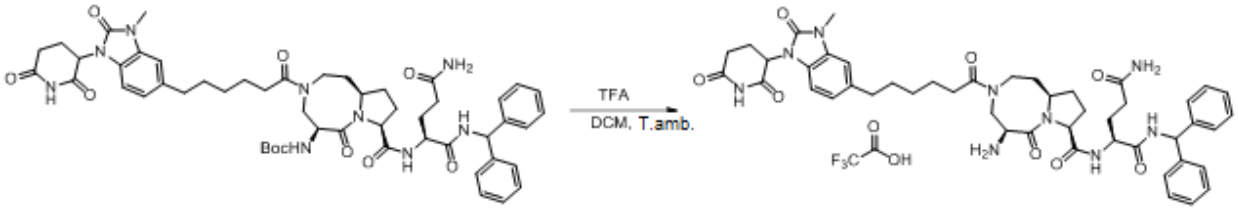
J87		(2*S*,4*R*)-1-[(2S)-2-[(4*E*)-5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pent-4-enamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	975,45	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,41 (q, J = 8,2 Hz, 4H), 7,28 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,23-7,15 (m, 3H), 7,02 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,41 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,31-6,21 (m, 1H), 5,14 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,49-4,39 (m, 4H), 4,36 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 16,0, 5,3 Hz, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,69-3,66 (m, 2H), 3,46-3,42 (m, 1H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,83 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,68 (p, J = 1,9 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,33 (p, J = 1,9 Hz, 3H), 2,09-2,01 (m, 4H), 1,91 (s, 4H), 1,58-1,55 (m, 1H), 1,15 (s, 1H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 4H), 0,93 (s, 9H)

J88		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(1*R*,2*S*,5*S*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-ilformamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	858,35	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,59 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,92-7,83 (m, 2H), 7,72 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,46-7,32 (m, 5H), 7,29 -7,18 (m, 2H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,51-4,38 (m, 4H), 4,36 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 15,9, 5,3 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,66 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 1H), 3,00-2,89 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,71 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 2,56 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,37-2,26 (m, 1H), 2,15 (dt, J = 13,9, 6,7 Hz, 1H), 2,03 (tdd, J = 14,7, 9,4, 4,0 Hz, 2H), 1,91 (ddd, J = 13,1, 8,7, 4,6 Hz, 1H), 1,63-1,43 (m, 4H), 1,35 (td, J = 7,3, 3,8 Hz, 1H), 1,15-1,06 (m, 4H), 0,94 (s, 9H), 0,33 (q, J = 4,2 Hz, 1H), 0,25 (td, J = 7,7, 4,6 Hz, 1H)

J89		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-(4-[[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-Amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]metil]fenil)pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	977,35	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (td, *J* = 15,3, 14,3, 8,6 Hz, 2H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,24-7,12 (m, 4H), 7,11-6,89 (m, 4H), 6,71 (s, 1H), 5,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,01 (dt, *J* = 11,0, 3,4 Hz, 1H), 4,92 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 3,9 Hz, 3H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,61 (dd, *J* = 15,8, 11,7 Hz, 2H), 3,53-3,42 (m, 1H), 3,14-2,64 (m, 5H), 2,56 (d, *J* = 10,0 Hz, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,37-2,21 (m, 1H), 2,21-1,85 (m, 5H), 1,79 (ddt, *J* = 13,2, 9,5, 4,5 Hz, 2H), 1,68-1,42 (m, 6H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,25 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 1,14-1,03 (m, 1H), 0,94 (s, 9H)

J146		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(3*R*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentil]fenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	961,40	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 10,9, 9,1 Hz, 2H), 7,41 (q, J = 8,4 Hz, 4H), 7,21-7,10 (m, 2H), 7,07 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,05-6,88 (m, 5H), 6,69 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 5,07-4,97 (m, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,49-4,39 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 15,9, 5,4 Hz, 1H), 3,72-3,61 (m, 3H), 3,51-3,39 (m, 3H), 3,02 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,91 (dd, J = 16,7, 3,5 Hz, 1H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,32-2,19 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 3H), 2,05 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 2,00-1,86 (m, 3H), 1,75-1,59 (m, 4H), 1,58-1,41 (m, 5H), 1,27 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 0,94 (s, 9H)

(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-amino-3-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida; ácido trifluoroacético (Intermedio J73)

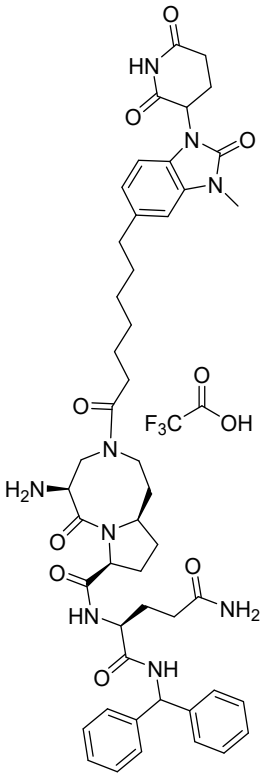


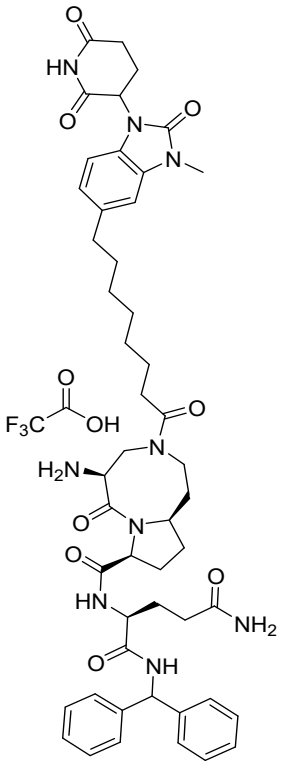
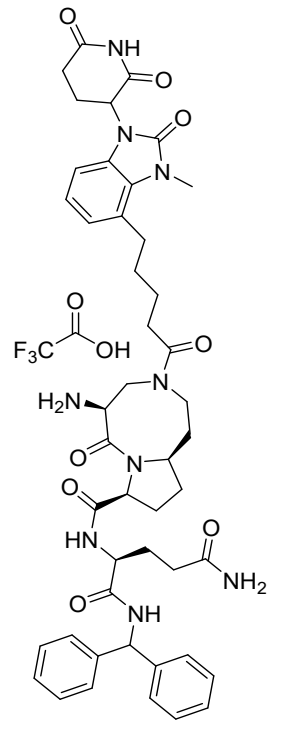
[0001103] El compuesto del título se preparó de acuerdo con la Etapa 4 para preparar el Intermedio G. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,86 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,40-8,25 (m, 4H), 7,38-7,21 (m, 11H), 7,07-6,97 (m, 2H), 6,87 (dt, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,56-4,31 (m, 4H), 4,19 (dd, J = 11,3,

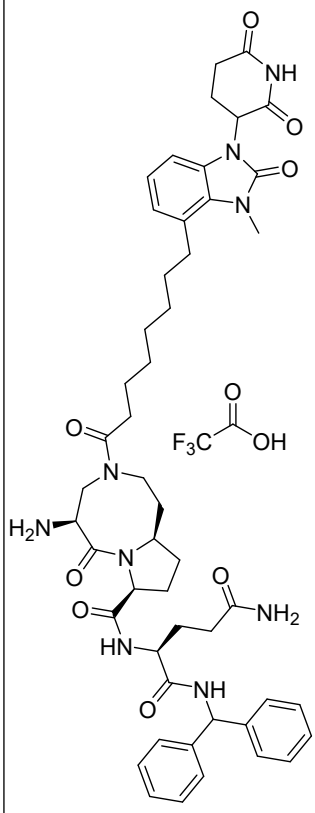
5,7 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,50-3,35 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,25-3,08 (m, 1H), 3,05-2,81 (m, 2H), 2,77-2,56 (m, 5H), 2,46-2,26 (m, 1H), 2,25-1,44 (m, 12H), 1,45-1,18 (m, 2H); MS (ESI, *m/z*): $[(M - 1)]^-$ = 874,10.

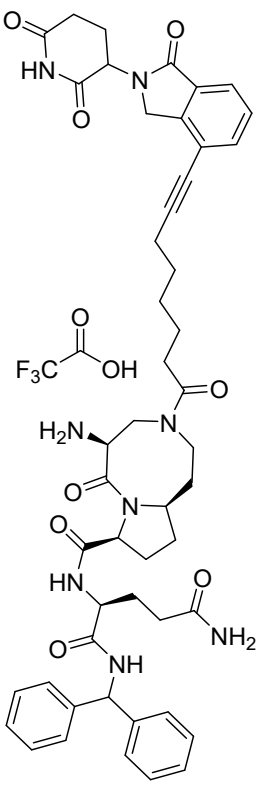
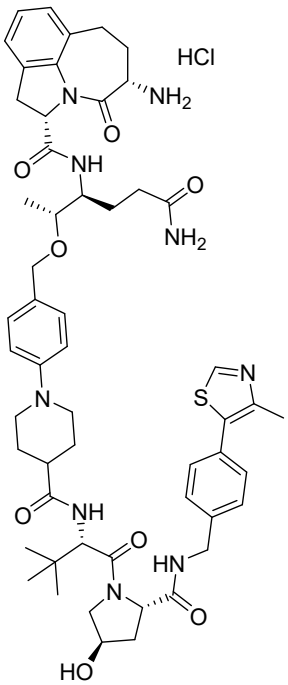
[0001104] Los siguientes intermedios en la **Tabla 53** se prepararon de acuerdo con el procedimiento de la Etapa 4 del procedimiento para preparar el Intermedio G.

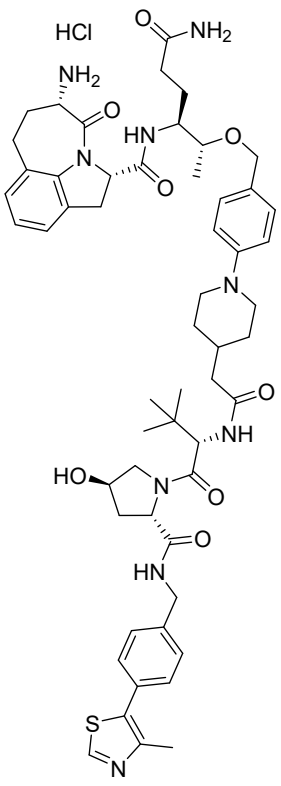
Tabla 53. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

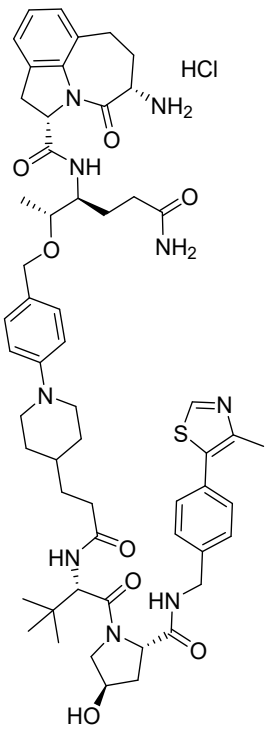
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H RMN**
J74		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-amino-3-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida; ácido trifluoroacético	890,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,85 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,39-8,21 (m, 3H), 7,39-7,18 (m, 11H), 7,07-6,94 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,53-4,30 (m, 4H), 4,18 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 3,81 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,56-3,33 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,28-3,08 (m, 1H), 3,04-2,83 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,68-2,57 (m, 4H), 2,50-2,24 (m, 2H), 2,25-2,05 (m, 3H), 2,05-1,85 (m, 3H), 1,85-1,65 (m, 4H), 1,65-1,43 (m, 4H), 1,34 (m, 4H).

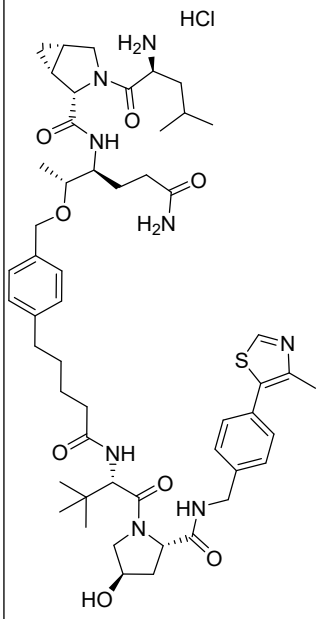
J75		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-amino-3-[8-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]octanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida; ácido trifluoroacético	904,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,85 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 8,31 (m, 3H), 7,40-7,29 (m, 4H), 7,26 (m, 7H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,54-4,25 (m, 4H), 4,25-4,20 (m, 2H), 4,03-3,71 (m, 1H), 3,52-3,36 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,27-3,05 (m, 1H), 3,05-2,83 (m, 1H), 2,83-2,57 (m, 4H), 2,46-1,64 (m, 13H), 1,60-1,45 (m, 4H), 1,35-1,25 (m, 6H).
J76		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-amino-3-[5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]pentanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida; ácido trifluoroacético	862,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,84 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 8,36-5,24 (m, 4H), 7,39-7,17 (m, 11H), 7,04-6,93 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 12,6, 5,5 Hz, 1H), 4,51-4,33 (m, 4H), 4,26-4,12 (m, 1H), 3,96 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,51-3,38 (m, 1H), 3,27-3,06 (m, 1H), 3,03-2,82 (m, 5H), 2,79-2,51 (m, 3H), 2,50-2,31 (m, 2H), 2,25-2,05 (m, 2H), 1,96-1,59 (m, 9H).

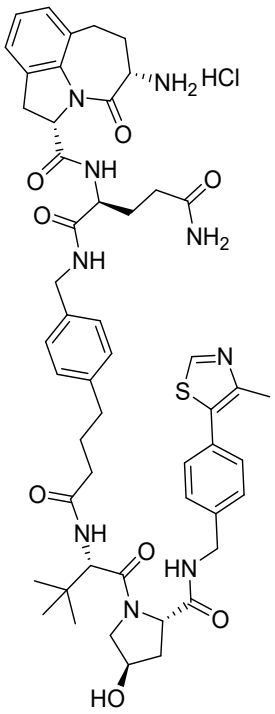
J77		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-amino-3-[8-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]octanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida; ácido trifluoroacético	904,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,86 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,37-8,23 (m, 4H), 7,40-7,19 (m, 11H), 7,04-6,93 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 5,7, 3,3 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 4,56-4,33 (m, 4H), 4,28-4,10 (m, 1H), 4,07-3,91 (m, 1H), 3,81 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,47 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,27-3,08 (m, 1H), 3,05-2,82 (m, 4H), 2,78-2,57 (m, 2H), 2,50-2,30 (m, 2H), 2,24-2,05 (m, 2H), 2,05-1,47 (m, 8H), 1,45-1,27 (m, 6H).

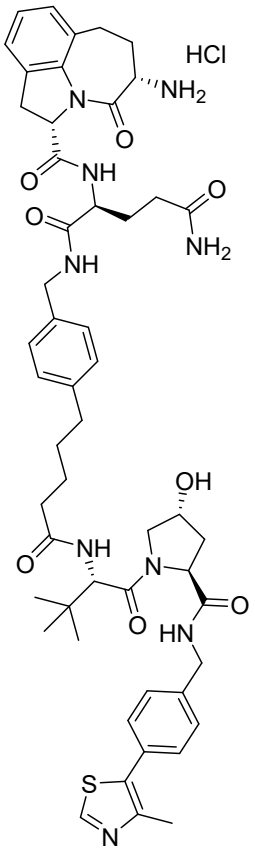
J78		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-amino-3-[8-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3*H*-isoindol-4-il]oct-7-inoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida; ácido trifluoroacético	885,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,01 (s, 1H), 8,85 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,30 (m, 4H), 7,72 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,53 (td, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,37-7,20 (m, 12H), 6,79 (s, 1H), 6,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,16 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,52-4,28 (m, 5H), 4,19 (dq, *J* = 16,2, 5,5, 4,8 Hz, 2H), 3,96 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,82 (t, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,46 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,27-3,06 (m, 1H), 3,06-2,83 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,50-2,27 (m, 2H), 2,27-1,39 (m, 16H).
J90		Clorhidrato de 1-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]-*N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-	1041,72	Utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional

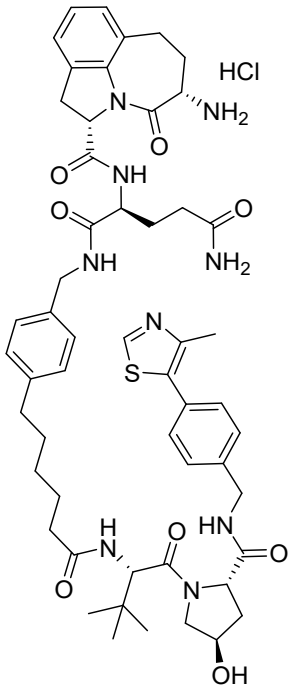
		metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]piperidina-4-carboxamida		
J91		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[1-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]piperidin-4-il]acetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	1018,51	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,59 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 16,6 Hz, 3H), 8,07 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 6H), 7,23 (s, 1H), 7,10 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,14 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,50-4,41 (m, 5H), 4,35 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H), 4,25-4,19 (m, 5H) 3,84 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,54-3,41 (m, 6H), 3,15 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,86 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,23 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 2,23-2,03 (m, 6H), 1,97-1,71 (m, 6H), 1,61 (s, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H)

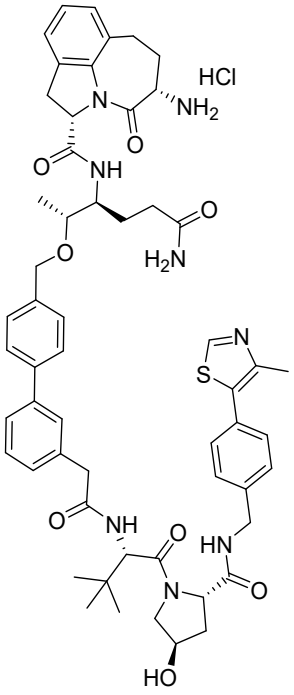
J92		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(3-[1-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]piperidin-4-il]propanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	1032,80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,60 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,53-8,47 (m, 3H), 8,07 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,41 (q, *J* = 8,4 Hz, 7H), 7,16-6,96 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 5,14 (dd, *J* =10,9, 3,1 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,53-4,40 (m, 3H), 4,39-4,31 (m,1H), 4,30-4,17 (m, 6H), 3,90-3,77 (m, 2H), 3,72-3,66 (m, 2H), 3,54-3,42 (m, 2H), 3,17-3,13 (m, 1H), 2,86 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,41-2,18 (m, 4H), 2,20-1,97 (m, 4H), 1,97-1,71 (m, 5H), 1,71-1,44 (m, 5H), 1,11 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H)

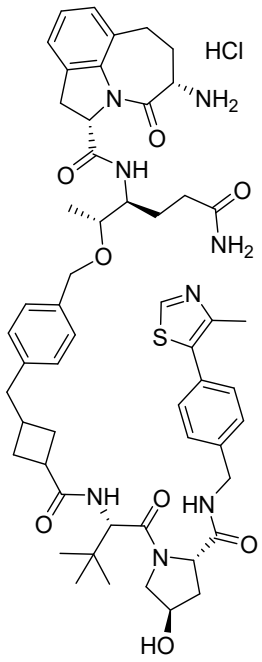
J93		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(1*R*,2*S*,5*S*)-3-[(2*S*)-2-amino-4-metilpentanoil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	971,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,59 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,22-8,18 (m, 2H), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,41 (q, J = 8,3 Hz, 4H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,54 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,50-4,39 (m, 4H), 4,34-4,30 (m, 4H), 3,94-3,92 (m, 2H), 3,79-3,61 (m, 2H), 3,47 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 3,43-3,35 (m, 2H), 2,56 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,39-2,25 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 3H), 1,96-1,73 (m, 2H), 1,55-1,50 (m, 7H), 1,18-1,05 (m, 4H), 0,93-0,87 (m, 16H), 0,68-0,65 (m, 1H), 0,63-0,56 (m, 1H).

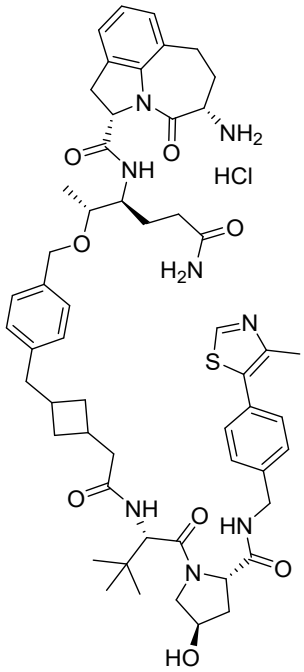
J94		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-*N*-[[4-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenil]metil]pentanodiamida	962,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,33 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,43-7,38 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 7,15-7,07 (m, 4H), 7,06-7,02 (m, 2H), 6,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,15-5,06 (m, 2H), 4,56 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,26-4,17 (m, 4H), 4,11 (q, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 3,46 (dd, *J* = 9,5, 2,6 Hz, 1H), 3,33-3,29 (m, 2H), 3,17 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,04 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 3H), 1,82-1,72 (m, 3H), 0,95 (s, 9H)

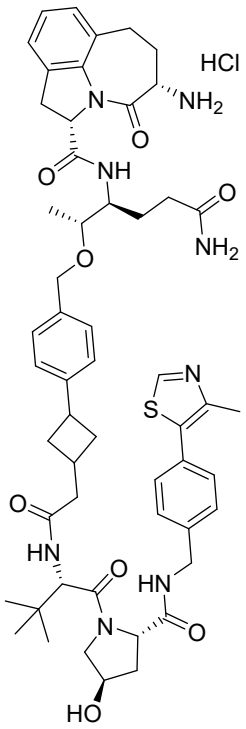
J95		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-N-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metil]pentanodiamida	976,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,59 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 14,8 Hz, 3H), 8,44-8,36 (m, 1H), 7,89 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (q, J = 8,4 Hz, 4H), 7,31 (s, 1H), 7,13-7,05 (m, 6H), 7,01 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,17 (dd, J = 11,0, 3,0 Hz, 1H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,46-4,43 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,25-4,17 (m, 6H), 3,53-3,41 (m, 1H), 3,41-3,39 m, 1H), 3,14 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,35-2,03 (m, 7H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,80-1,75 (m, 1H), 1,53-1,48 (m, 4H), 0,93 (s, 9H)

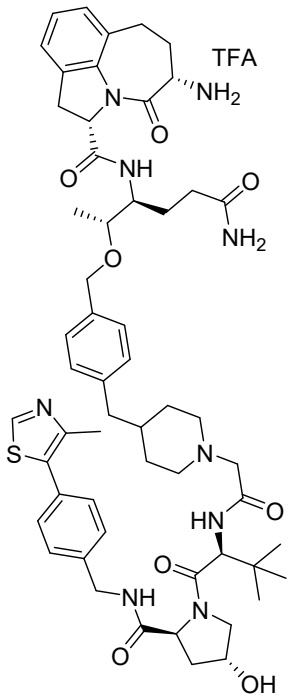
J96		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-*N*-[[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]metil]pentanodiamida	990,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,58 (m, J = 6,1 Hz, 1H), 8,51-8,38 (m, 4H), 7,86 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (m, J = 8,3 Hz, 4H), 7,31 (s, 1H), 7,13-7,06 (m, 6H), 7,01-6,99 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,17 (dd, J = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,47-4,40 (m, 2H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,24-4,198 (m, 4H), 3,71-3,61 (m, 2H), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,14 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,96-2,94 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,36-2,00 (m, 9H), 1,91-1,89 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,53-1,48 (m, 4H), 1,29-1,22 (m, 3H), 0,93 (s, 9H)

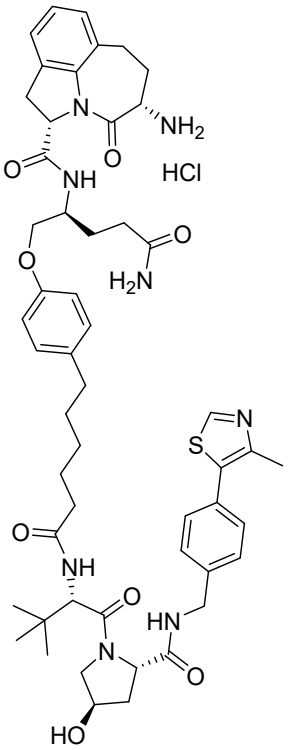
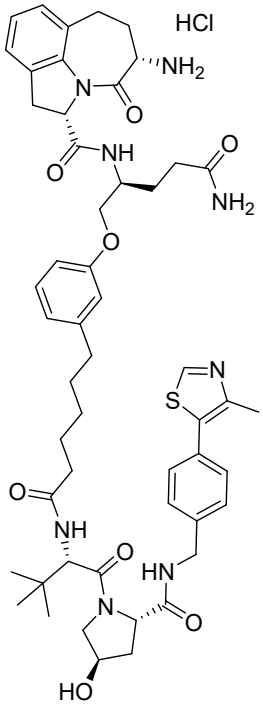
J97		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-[1,1-bifenil]-3-il]acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	1011,47	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,61 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,51 (m, 3H), 8,19 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 6H), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,76(s, 1H), 5,15 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 4,50-4,46 (m, 4H), 4,43 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,25 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,21 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,77 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 3,68-3,63 (m, 2H), 3,14 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,88 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,24 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,15-2,13 (m, 1H), 2,07-2,03 (m, 4H), 1,92-1,89 (m, 1H), 1,82-1,79 (m, 1H), 1,64-1,62 (m, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)

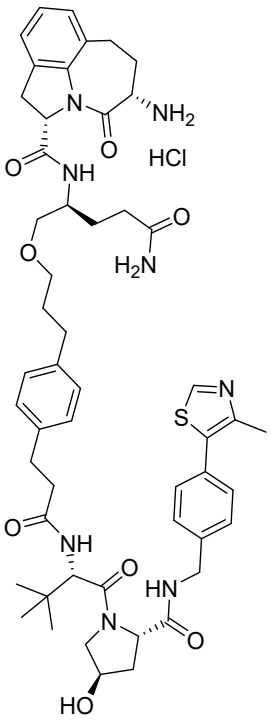
J98		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-3,3-dimetil-2-[[(1*r*,3*r*)-3-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]metil]ciclobutil]formamido]butanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	1089,54	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 4H), 7,19 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 7,10-7,00 (m, 6H), 6,74 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 5,06 (dd, J = 10,8, 2,7 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,48-4,32 (m, 5H), 4,22 (dd, J = 15,9, 5,5 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,50-3,36 (m, 2H), 3,11-2,95 (m, 2H), 2,86 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,65 (dd, J = 33,6, 7,6 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,22-1,97 (m, 3H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,78 (q, J = 9,5 Hz, 2H), 1,58-1,54 (m, 1H), 1,40-1,38 (m, 2H), 1,25-1,23 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H)

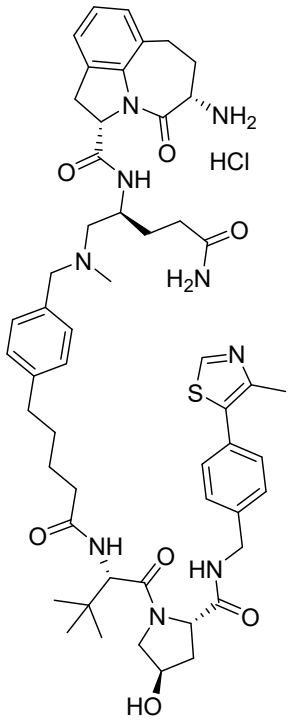
J99		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-(3-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]metil]ciclobutil)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	1003,35	(400 MHz, CD_3OD) δ 9,96 (s, 1H), 7,62-7,51 (m, 4H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,08 (dt, *J* = 11,6, 7,4 Hz, 4H), 5,20 (dd, *J* = 11,0, 3,5 Hz, 1H), 4,66-4,53 (m, 4H), 4,50 (s, 2H), 4,46-4,35 (m, 1H), 4,25-4,16 (m, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,90 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,85-3,73 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,27 (dd, *J* = 8,1, 4,7 Hz, 2H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,76 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,66 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,54-2,16 (m, 6H), 2,14-1,97 (m, 1H), 1,96-1,81 (m, 1H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,59-1,41 (m, 2H), 1,31 (s, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,04 (s, 9H)

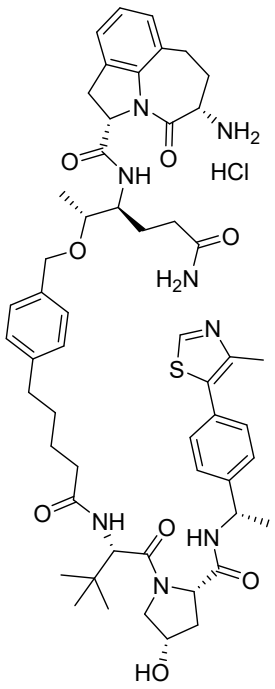
J100		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]ciclobutil]acetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	989,05	(400 MHz, CD_3OD) δ 9,99 (dd, *J* = 5,1, 2,0 Hz, 1H), 7,63-7,51 (m, 4H), 7,29-7,02 (m, 7H), 5,20 (ddd, *J* = 11,1, 3,6, 1,6 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,64-4,36 (m, 6H), 4,25-4,16 (m, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,93 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,89-3,67 (m, 2H), 3,63 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,60-3,46 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 3H), 3,08-2,97 (m, 1H), 2,74-2,62 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,61-2,50 (m, 1H), 2,49-2,20 (m, 6H), 2,15-1,97 (m, 2H), 1,88-1,84(m, 1H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,06 (s, 9H)

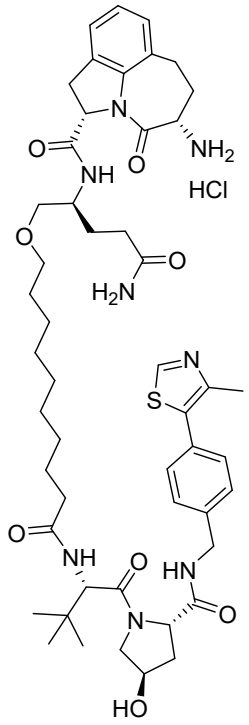
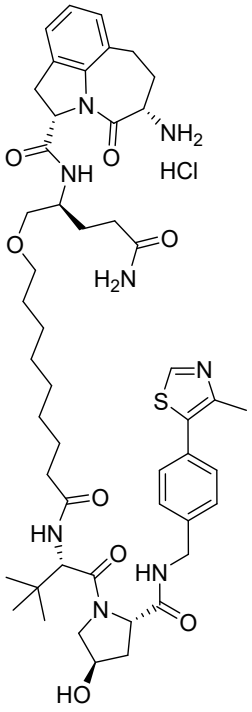
J101		Trifluoroacetato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-(4-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]metil]piperidin-1-il)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	1032,70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,62 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,78 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,43 (s, 4H), 7,29-7,16 (m, 3H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,85-6,50 (m, 2H), 4,53-4,23 (m, 8H), 3,83-3,52 (m, 5H), 3,50-3,38 (m, 6H), 3,10-2,67 (m, 5H), 2,49-2,44 (m, 4H), 2,12-1,98 (m, 4H), 1,95-1,67 (m, 3H), 1,66-1,42 (m, 5H), 1,42-1,36 (m, 3H), 1,24-1,20 (m, 3H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).

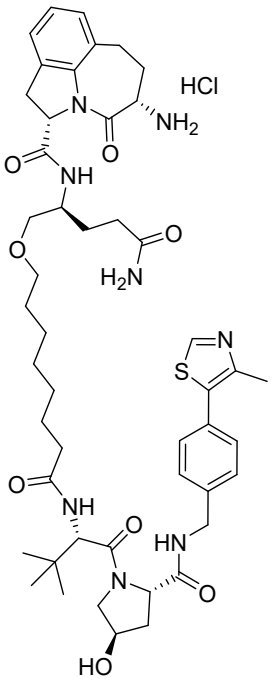
J102		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[4-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]fenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	963,35	(400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,06 (s, 1H), 8,62-8,42 (m, 4H), 8,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (q, *J* = 8,4 Hz, 4H), 7,13-6,94 (m, 6H), 6,85-6,74 (m, 2H), 5,10 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 4,56-4,48 (m, 1H), 4,48-4,15 (m, 6H), 4,03-3,82 (m, 2H), 3,71-3,63 (m, 2H), 3,49-3,41 (m, 1H), 3,14 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,88-2,84 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,32-1,98 (m, 6H), 1,98-1,66 (m, 4H), 1,58-1,42 (m, 6H), 1,32-1,24 (m, 4H), 0,93 (s, 9H)
J103		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]fenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-	963,42	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,57 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,53-8,47 (m, 2H), 8,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 4H), 7,17 (dd, *J* = 8,8, 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,04-6,96 (m, 1H), 6,78-6,72 (m, 4H), 5,10 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,48-4,39 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,30-4,24 (m, 4H), 3,99-3,86 (m, 4H), 3,72-3,60

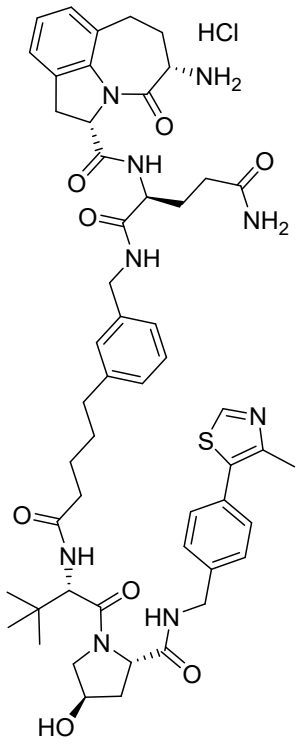
		hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida		(m, 2H), 3,49-3,35 (m, 3H), 3,17-3,13 (m, 2H), 2,86 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,32-1,99 (m, 4H), 1,96-1,65 (m, 3H), 1,63-1,40 (m, 4H), 1,34- 1,17 (m, 3H), 1,10 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 0,93 (s, 9H)
J104		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[3-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]propil]fenil)propanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	963,21	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,57 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,11-8,03 (m, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,41 (q, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,01-6,96 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,13-5,03 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,25-4,20 (m, 3H), 3,80 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,62-3,54 (m, 5H), 3,41-3,30 (m, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,93-2,74 (m, 3H), 2,57 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,18 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,09 (d, *J* = 9,0 Hz, 4H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,50 (d, *J* = 85,9 Hz, 2H), 1,28-1,22 (m, 1H), 1,16-1,06 (m, 1H), 0,89 (s, 9H)

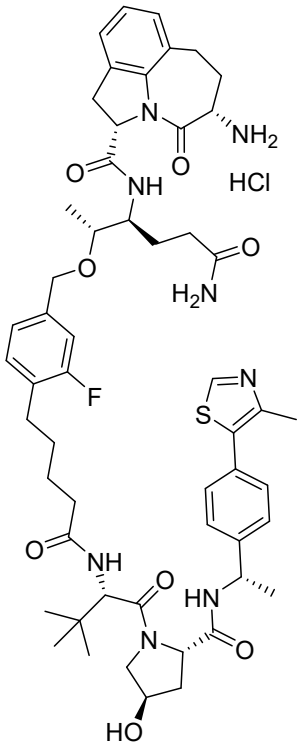
J105		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutil](metil)amino]metil)fenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	976,65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,37 (d, J = 138,2 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,64-8,40 (m, 5H), 7,88 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 12,7, 7,8 Hz, 2H), 7,41 (q, J = 8,2 Hz, 5H), 7,32-7,22 (m, 3H), 7,17-6,98 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 5,13-5,04 (m, 1H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,47-4,41 (m, 2H), 4,38-4,33 (m, 2H), 4,26-4,12 (m, 3H), 3,70-3,59 (m, 2H), 3,54-3,37 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 5H), 2,72-2,56 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,38-1,99 (m, 6H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,67-1,48 (m, 6H), 0,94 (s, 9H)

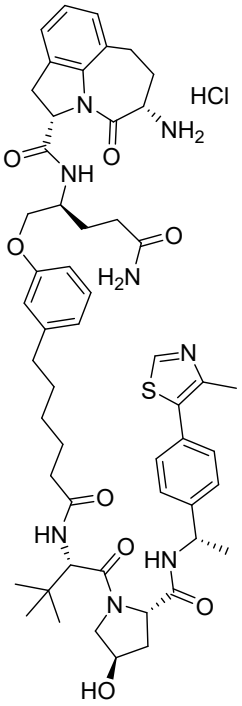
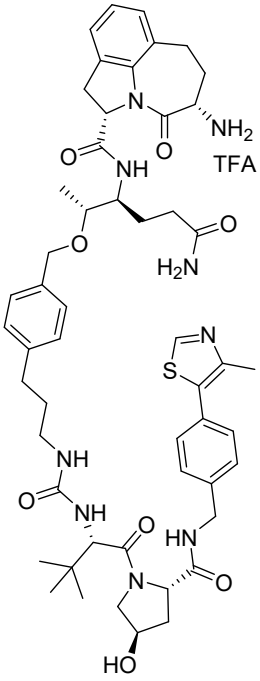
J106		Clorhidrato de (2*S*,4*S*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	991,70	(400 MHz, CD_3OD) δ 9,99 (s, 1H), 7,61-7,46 (m, 4H), 7,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,17-7,02 (m, 5H), 5,20 (dd, *J* = 11,0, 3,6 Hz, 1H), 5,04 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,58-4,50 (m, 3H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,38 (q, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,25-4,16 (m, 1H), 4,03 (dd, *J* = 10,5, 5,1 Hz, 2H), 3,64-3,47 (m, 2H), 3,27 (dd, *J* = 8,3, 4,7 Hz, 2H), 3,04 (dd, *J* = 16,8, 3,6 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,47-2,21 (m, 5H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,70-1,64 (m, 9H), 1,62 (s, 1H), 1,53 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,06 (s, 9H)

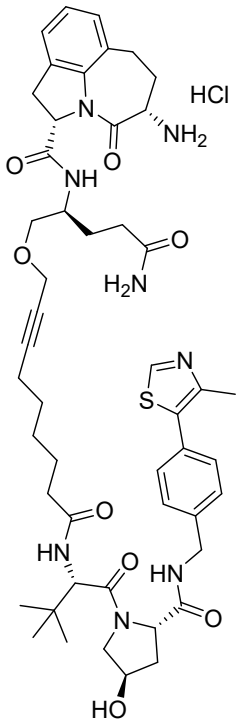
J107		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[10-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]decanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	943,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,64-8,42 (m, 4H), 8,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,47-7,35 (m, 5H), 7,09-7,06 (m, 2H), 7,04-6,94 (m, 1H), 5,08 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 4,46- 4,31 (m, 3H), 4,29-4,11 (m, 1H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,49-3,41 (m, 1H), 3,37-3,24 (m, 4H), 3,17-3,12 (m, 2H), 2,87 (dd, *J* = 17,0, 3,0 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,31-2,23 (m, 2H), 2,17-1,97 (m, 5H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,55-1,39 (m, 1H), 1,28-1,20 (m, 18H), 0,94 (s, 9H)
J108		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[9-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]nonanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-	929,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,65-8,41 (m, 3H), 8,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (q, *J* = 8,1 Hz, 4H), 7,04 (dt, *J* = 33,6, 7,4 Hz, 3H), 5,08 (dd, *J* = 11,1, 2,9 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,46-4,38 (m, 2H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,28-4,11 (m, 2H), 3,78-3,76 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,52-3,24 (m, 6H), 3,15-3,13 (m, 2H), 2,88 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,28-2,24 (m,

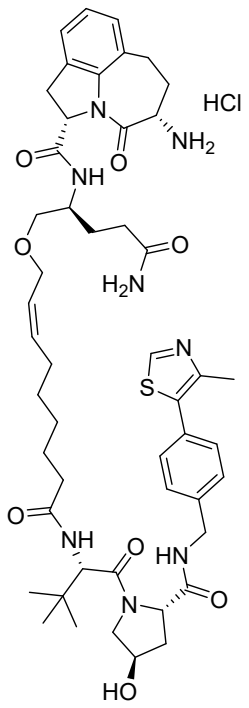
		il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida		2H), 2,13-2,08 (m, 4H), 1,91 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,76-1,75 (m, 1H), 1,52-1,40 (m, 6H), 1,26-1,20 (m, 10H), 0,94 (s, 9H).
J109		Clorhidrato de (3*S*,6*S*)-3-amino-*N*-((*S*)-5-amino-1-((8-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-((4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-8-oxooctil)oxi)-5-oxopentan-2-il)-4-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-6-carboxamida	915,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,62-8,33 (m, 3H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (q, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,23 (s, 1H), 7,13-6,97 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 5,08 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 4,59-4,15 (m, 6H), 3,52-3,25 (m, 4H), 3,18-3,11 (m, 3H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,73-2,63 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,35-2,15 (m, 3H), 2,15-1,85 (m, 4H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,60-1,42 (m, 5H), 1,31-1,18 (m, 8H), 0,94 (s, 9H), 0,93-0,90 (m, 1H)

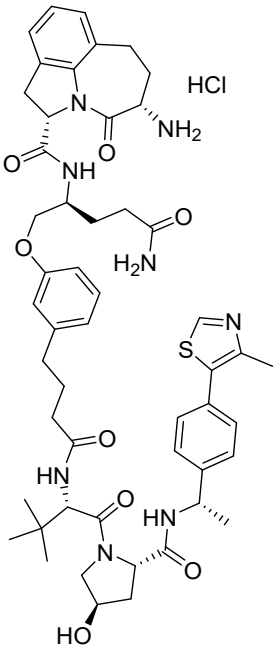
J110		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-*N*-[[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metil]pentanodiamida	976,43	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,60-8,35 (m, 7H), 7,86 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 5H), 7,30 (s, 1H), 7,17 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10-6,99 (m, 8H), 6,78 (s, 1H), 5,17 (dd, J = 10,9, 3,0 Hz, 2H), 4,60-4,49 (m, 1H), 4,49-4,31 (m, 2H), 4,26-4,16 (m, 4H), 3,73-3,59 (m, 4H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,16-3,11 (m, 2H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,32-1,97 (m, 6H), 1,97-1,71 (m, 2H), 1,49 (d, J = 3,7 Hz, 4H), 0,93 (s, 9H)

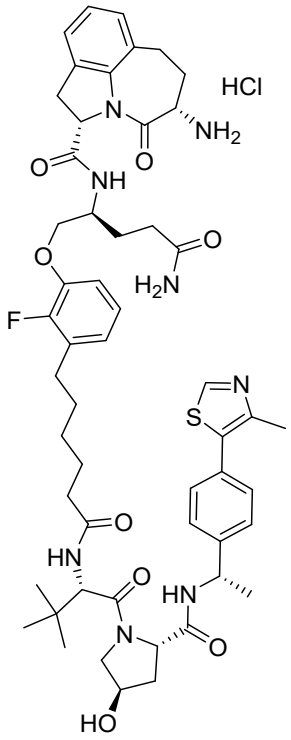
J111		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-2-fluorofenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	1109,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,41 (s, 3H), 8,04 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,22-7,14 (m, 2H), 7,03 (dd, *J* = 20,5, 7,2 Hz, 5H), 6,75 (s, 1H), 5,13 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,92 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,43 (s, 3H), 4,28 (s, 1H), 4,24-4,16 (m, 2H), 3,51-3,39 (m, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,85 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,59 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,19-2,08 (m, 4H), 2,07-2,03 (m, 1H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,86-1,71 (m, 1H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,58-1,43 (m, 6H), 1,40 - 1,36 (m, 3H), 1,26-1,22 (m, 1H), 1,10 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H)

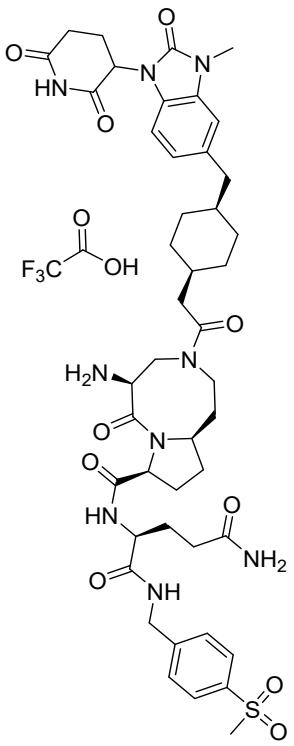
J112		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]fenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	977,55	(400 MHz, CD_3OD) δ 10,02 (s, 1H), 7,56 (q, *J* = 8,2 Hz, 4H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,78 (m, 3H), 5,25-5,13 (m, 1H), 5,03 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,65-4,55 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,30-4,16 (m, 3H), 4,08-3,96 (m, 2H), 3,89 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,62 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,27 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H), 3,03 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 2,63-2,56 (m, 3H), 2,49-2,15 (m, 4H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,62-1,57 (m, 5H), 1,53 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,44-1,27 (m, 4H), 1,04 (s, 9H)
J113		Trifluoroacetato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[([3-[4-([[(2*R*,3S)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propil]carbamoil)a	978,70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,58 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,44- 7,37 (m, 4H), 7,16 (d, *J* = 5,2 Hz, 4H), 7,12-7,07 (m, 5H), 6,14 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 11,0, 3,1 Hz, 2H), 4,41 (s, 4H), 4,36 (s, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,48-3,44 (m, 3H), 3,15 (s, 2H), 3,00 (d, *J* = 8,9 Hz, 3H), 2,87 (dd, *J* = 17,4, 3,0 Hz, 1H), 2,55 (t, *J* = 7,5 Hz,

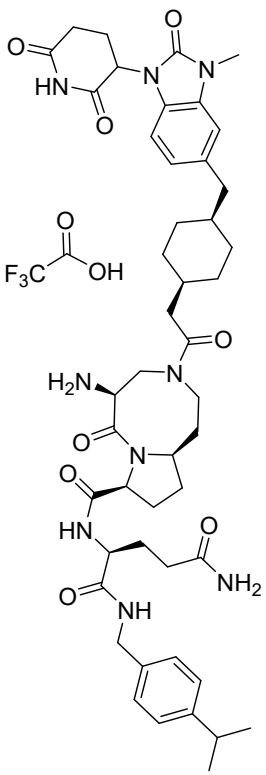
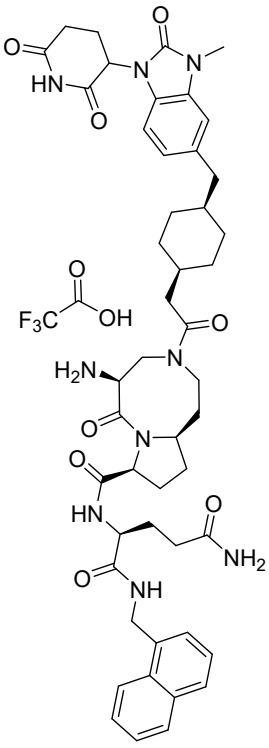
		mino]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida		4H), 2,45 (s, 3H), 2,16-2,00 (m, 7H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,67-1,63 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 0,92 (s, 9H)
J114		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[9-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]non-7-inamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	925,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,59 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,54-8,50 (m, 2H), 8,18-8,06 (m, 1H), 7,88 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 4H), 7,11-7,04 (m, 1H), 7,00 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,08 (dd, J = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 4,57-4,48 (m, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 4,30-4,13 (m, 1H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,85-3,72 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,52-3,39 (m, 1H), 3,39-3,25 (m, 2H), 3,15-3,11 (m, 2H), 2,88 (dd, J = 17,0, 3,0 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,36-2,01 (m, 13H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,47-1,43 (m, 4H), 1,38-1,30-1,26 (m, 2H), 0,94 (s, 9H)

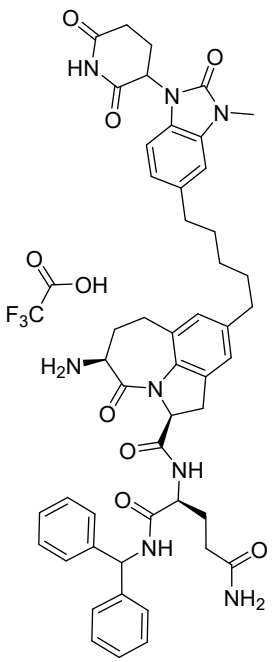
J115		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(7*Z*)-9-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]non-7-enamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	927,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11-9,03 (m, 1H), 8,58 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 2H), 7,85 (dd, J = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 7,27 (s, 1H), 7,15-7,04 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,55-5,47 (m, 1H), 5,11-5,04 (m, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,27-4,14 (m, 3H), 3,97 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,71-3,61 (m, 2H), 3,57 (s, 5H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,39 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,36-3,28 (m, 1H), 3,13 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,98-2,81 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,14-1,99 (m, 6H), 1,93-1,91 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,60 (s, 2H), 1,51-1,46 (m, 2H), 1,39-1,19 (m, 4H), 1,15-1,10 (m, 1H), 0,94 (s, 9H)

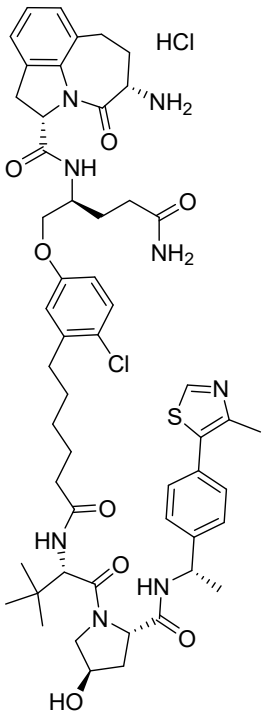
J116		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]fenil]butanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	949,70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 15,6 Hz, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 13,8, 6,9 Hz, 2H), 7,05-6,97 (m, 1H), 6,80-6,71 (m, 3H), 5,10 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,35-4,14 (m, 4H), 3,97 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,78-3,61 (m, 1H), 3,53-3,37 (m, 1H), 3,18-3,14 (m, 3H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,33-2,04 (m, 5H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 5H), 1,61-1,44 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H)

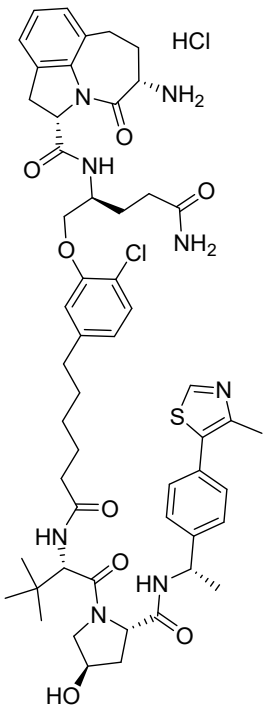
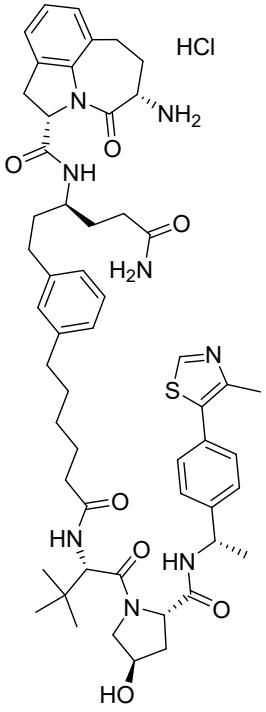
J117		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	[(M + 18)]$^+$ =995,23	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,44-8,35 (m, 2H), 8,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,10-6,97 (m, 6H), 6,87-6,77 (m, 2H), 5,11-5,07 (m, 1H), 4,92 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,55-4,48 (m, 2H), 4,47-4,38 (m, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,20 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,73-3,59 (m, 1H), 3,53-3,37 (m, 1H), 3,14 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,92-2,84 (m, 2H), 2,59-2,55 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,17 (m, 2H), 2,17-2,13 (m, 3H), 2,16-2,06 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 4H), 1,55-1,47 (m, 1H), 1,40-1,36 (m, 3H), 1,28 (s, 3H), 0,93 (s, 9H)

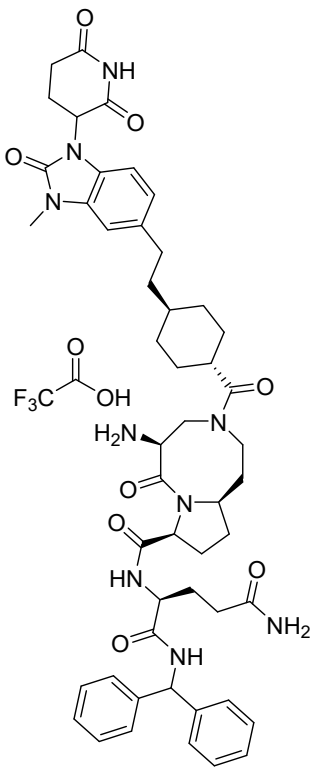
J118		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-6-oxo-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-[(4-metanosulfonilfenil)metil]pentanodiamida	918,50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,65-8,45 (m, 1H), 8,45-8,14 (m, 3H), 7,91-7,75 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,3, 4,0 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,08-6,92 (m, 2H), 6,92-6,71 (m, 2H), 5,33 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,54-4,34 (m, 4H), 4,34-4,07 (m, 3H), 4,07-3,73 (m, 2H), 3,58-3,38 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,05-2,81 (m, 4H), 2,79-2,55 (m, 5H), 2,38-2,08 (m, 4H), 2,08-1,66 (m, 6H), 1,53-1,26 (m, 8H)

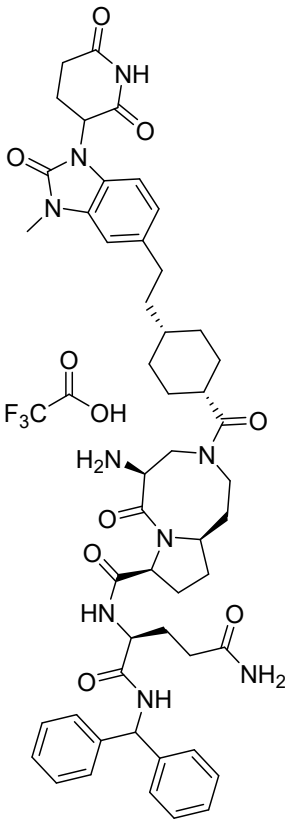
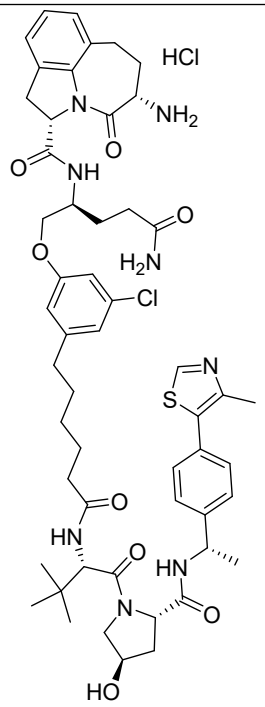
J119		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8S,10*aR*)-5-amino-6-oxo-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-[(4-isopropilfenil)metil]pentanodiamida	882,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,53-8,12 (m, 4H), 7,19 (d, *J* = 3,0 Hz, 5H), 7,09-6,96 (m, 2H), 6,84 (dd, *J* = 13,1, 6,0 Hz, 3H), 5,36 (dd, *J* = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,60-4,11 (m, 6H), 4,11-3,71 (m, 1H), 3,56-3,44 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,283,06 (m, 1H), 3,03-2,82 (m, 2H), 2,81-2,58 (m, 4H), 2,39-1,61 (m, 15H), 1,61-1,29 (m, 9H), 1,20 (d, *J* = 5,8 Hz, 6H)
J120		Trifluoroacetato de (2*R*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-6-oxo-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-	890,50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,49-8,24 (m, 4H), 8,08-7,78 (m, 3H), 7,55-7,46 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 7,04-6,91 (m, 2H), 6,88 – 6,65 (m, 2H), 5,33 (dd, *J* = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 5,33 (dd, *J* = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 4,85-4,68 (m, 3H), 4,55-4,34 (m, 2H), 4,34-4,10 (m, 2H), 4,10-3,73 (m, 2H), 3,53-3,42 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,25-3,08 (m, 1H), 3,02-2,85 (m, 2H), 2,81-2,55 (m, 5H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,36-2,06

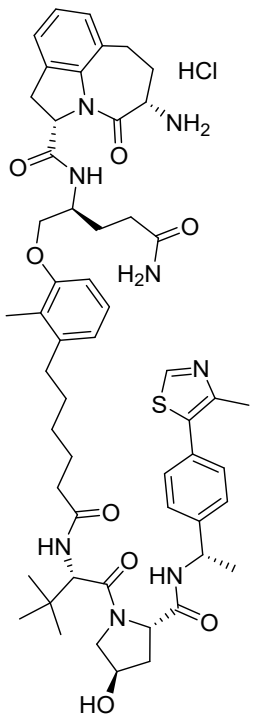
		N-(naftalen-1-ilmetil)pentanodiamida		(m, 4H), 2,06-1,59 (m, 4H), 1,58-1,25 (m, 11H)
J121		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-6-[5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]pentil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida	867,75	(300 MHz, Metanol-d_4) δ 7,39-7,14 (m, 10H), 7,00 (s, 2H), 6,96-6,87 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 5,32 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 5,21 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,49 (dd, *J* = 9,0, 5,0 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,21-3,16 (m, 1H), 3,13-2,75 (m, 3H), 2,69 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,57 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,48-2,07 (m, 4H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,75-1,59 (m, 4H), 1,40-1,31 (m, 6H), 0,95-0,87 (m, 1H)

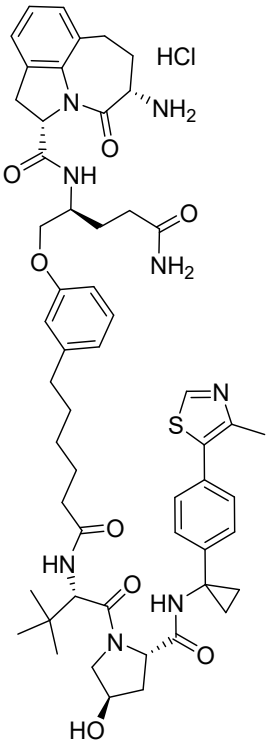
J122		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[5-[(2*S*)-2-[[(11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-clorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	1011,70	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,48 (s, 3H), 8,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,50-7,35 (m, 3H), 7,34-7,23 (m, 2H), 7,10 (d, *J* =7,3 Hz, 3H), 7,06-6,96 (m, 1H), 6,91-6,76 (m, 2H), 5,10 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 4,99-4,88 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,62-3,60 (m, 2H), 3,54-3,38 (m, 2H), 3,18-3,14 (m, 2H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 3H), 2,57-2,43 (m, 6H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,17-2,13 (m, 3H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,55-1,53 (m, 4H), 1,43-1,22 (m, 9H), 0,95 (s, 9H)

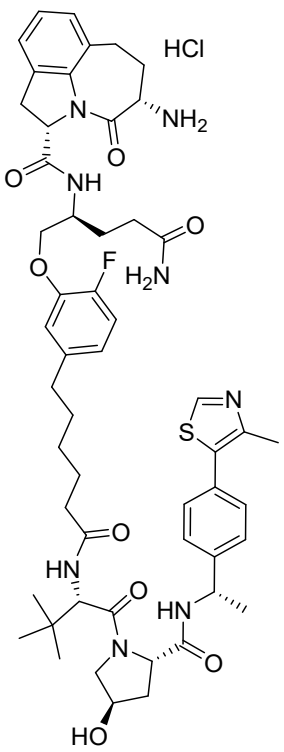
J123		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-4-clorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	1011,67	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,49-8,45 (m, 2H), 8,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 7H), 7,34-7,21 (m, 3H), 7,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,10 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 3H), 4,06-4,04 (m, 2H), 3,73-3,61 (m, 3H), 3,53-3,37 (m, 1H), 3,18-3,14 (m, 2H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,47-2,38 (m, 3H), 2,24-2,09 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 4H), 1,64-1,48 (m, 6H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,30-1,21 (m, 5H), 0,94 (s, 9H)
J124		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(3*R*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentil]fenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-	975,80	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,58-8,43 (m, 2H), 8,38 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,17-7,99 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,41 (q, *J* = 8,4 Hz, 4H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,10-6,92 (m, 5H), 6,73 (s, 2H), 5,09 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 4,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,56-4,35 (m, 2H), 4,33-4,09 (m, 2H), 3,62-3,58 (m, 4H), 3,52-3,29 (m, 2H), 3,20-3,09 (m, 2H), 3,04-2,89 (m, 2H), 2,67

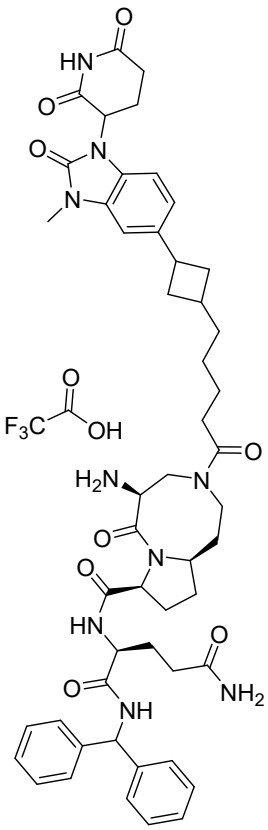
		hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida		(m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,18(m, 2H), 2,15-1,98 (m, 6H), 1,87-1,41 (m, 8H), 1,37 (d, *J* = 6,9 Hz, 4H), 1,33-1,17 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)
J125		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-6-oxo-3-[(1*r*,4*r*)-4-[2-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]etil]ciclohexanocarbonil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida	916,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,85 (dd, *J* = 10,8, 8,5 Hz, 1H), 8,38-8,27 (m, 1H), 7,31-7,21 (m, 10H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,87 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,53-4,35 (m, 3H), 4,17 (s, 2H), 4,02-3,70 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,90 (td, *J* = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 2,77-2,53 (m, 9H), 2,26-1,98 (m, 2H), 1,97-1,62 (m, 12H), 1,51 (q, *J* = 8,3 Hz, 3H), 1,28 (q, *J* = 10,7, 6,7 Hz, 2H), 1,17-0,98 (m, 2H)

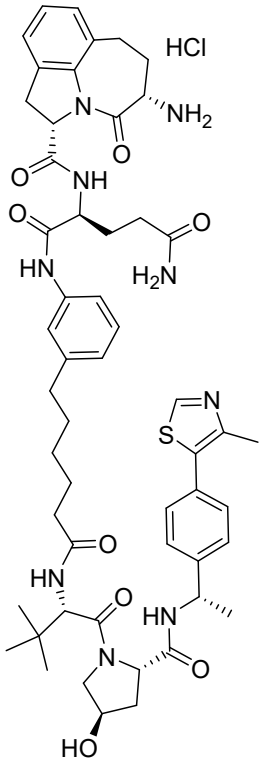
J126		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-6-oxo-3-[(1*s*,4*s*)-4-[2-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]etil]ciclohexano carbonil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida	916,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,85 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,38-8,20 (m, 1H), 7,30-7,19 (m, 10H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,35 (dd, *J* = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 4,52-4,37 (m, 2H), 4,52-4,37 (m, 1H), 4,01-3,72 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,19-3,05 (m, 1H), 3,03-2,85 (m, 2H), 2,78-2,55 (m, 8H), 2,37-2,28 (m, 2H), 2,23-1,84 (m, 4H), 1,83-1,37 (m, 17H)
J127		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-5-clorofenil]hexanamido)-3,3-	1011,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,35 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,47-7,32 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,04-6,94 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,08 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,23-4,17

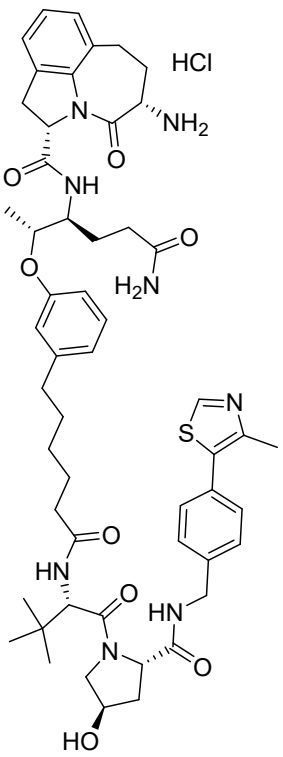
		dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida		(m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,50-3,35 (m, 2H), 3,17-3,11 (m, 2H), 2,84 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,21 (d, *J* = 15,6 Hz, 3H), 2,15-2,04 (m, 3H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,89-1,70 (m, 3H), 1,61-1,44 (m, 5H), 1,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,25 (d, *J* = 11,1 Hz, 5H), 0,92 (s, 9H)
J128		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-metilfenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	991,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09-9,06 (m, 1H), 8,54-8,51 (m, 3H), 8,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,11-6,95 (m, 4H), 6,75 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,13-5,08 (m, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,54-4,49 (m, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,25-4,11 (m, 2H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 2H), 3,67-3,59 (m, 3H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 2H), 2,85 (dd, *J* = 17,1, 3,1 Hz, 1H), 2,56-2,53 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,36-2,08 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,89-1,71 (m, 2H), 1,60-1,42 (m, 10H), 1,38 (d, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,35-1,29 (m, 1H),

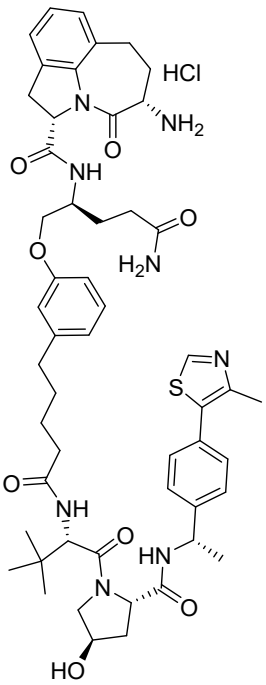
				0,94 (s, 9H)
J129		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-amino-4-carbamoilbutoxi]fenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]pirrolidina-2-carboxamida	989,75	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,50 – 8,45 (m, 3H), 8,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,37-7,27 (m, 4H), 7,17 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 7,04-6,96 (m, 1H), 6,81-6,71 (m, 4H), 5,10 (dd, *J* = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 4,62-4,52 (m, 1H), 4,39 (dd, *J* = 16,8, 8,7 Hz, 2H), 4,22-4,17 (m, 2H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,97 – 3,85 (m, 2H), 3,70-3,58 (m, 3H), 3,52-3,37 (m, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,87 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,45 (s, 2H), 2,33-2,17 (m, 2H), 2,14-2,10 (m, 3H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,54 (s, 2H), 1,55-1,52 (m, 1H), 1,32-1,16 (m, 4H), 1,16-1,12 (m, 1H), 0,94 (s, 9H)

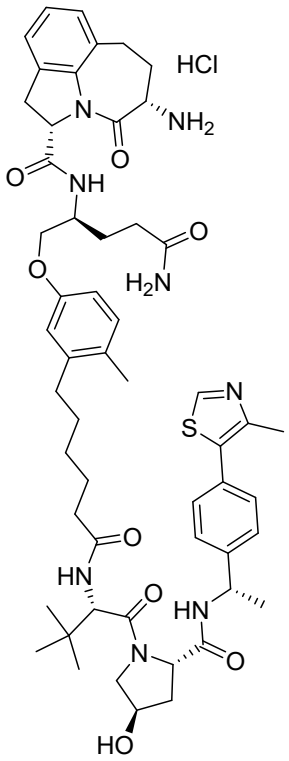
J130		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-4-fluorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	[(M - 1)]$^-$ = 993,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,47-8,34 (m, 3H), 8,26 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,13-7,04 (m, 3H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,76 (s, 2H), 5,13-5,06 (m, 1H), 4,91 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,04 (d, *J* = 8,6 Hz,1H), 3,73-3,57 (m, 3H), 3,53 – 3,37 (m, 2H), 3,17-3,13 (m, 2H), 2,90-2,86 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,21-2,10 (m, 2H), 2,08 (s, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,79 (d, *J* = 19,1 Hz, 3H), 1,59-1,49 (m, 4H), 1,41-1,34 (m, 4H), 1,25-1,20 (m, 7H), 0,93 (s, 9H)

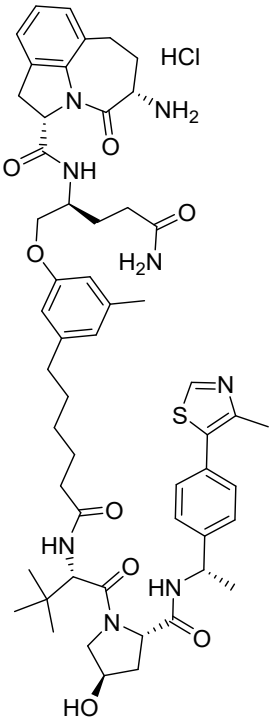
J131		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-((5*S*,8*S*,10a*R*)-5-amino-3-(5-(3-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)ciclobutil)pentanoil)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocina-8-carboxamido)-*N*1-benzhidrilpentanodiamida	916,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,73 (dd, *J* = 8,6, 3,3 Hz, 1H), 8,26-8,08 (m, 2H), 7,36-7,24 (m, 13H), 7,12-6,96 (m, 2H), 6,90 (dd, *J* = 21,6, 8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,9, 5,2 Hz, 1H), 4,43-4,28 (m, 3H), 4,19-3,40 (m, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,28-3,10 (m, 1H), 3,05-2,79 (m, 2H), 2,75-2,61 (m, 3H), 2,48-1,47 (m, 16H), 1,45-1,40 (m, 1H), 1,34-1,23 (m, 3H)

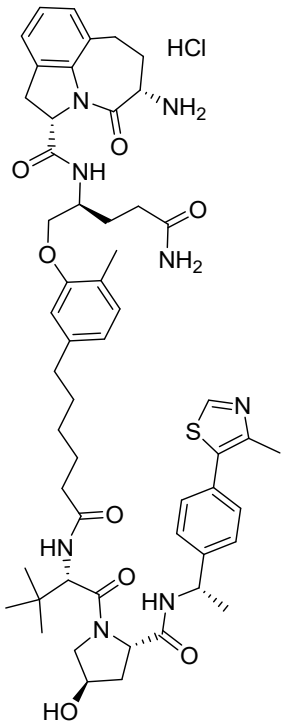
J132		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-*N*-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]pentanodiamida	990,60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,01 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,55-8,28 (m, 5H), 7,76 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 7H), 7,23-6,91 (m, 4H), 6,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,22-5,17 (m, 5H), 4,91 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,36-4,10 (m, 3H), 3,59 (s, 4H), 3,52-3,37 (m, 1H), 3,16-3,11 (m, 2H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,31-1,69 (m, 6H), 1,59-1,45 (m, 3H), 1,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,32-1,18 (m, 3H), 0,92 (s, 9H)

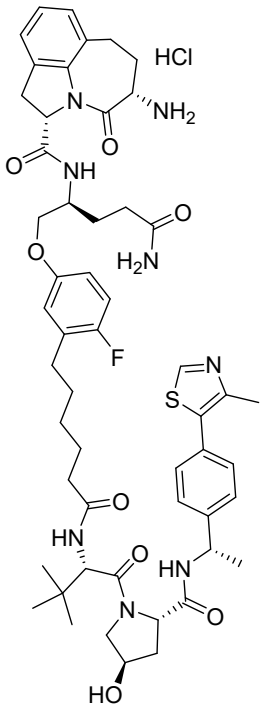
J133		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[6-(3-[[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]fenil)hexanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	977,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,58 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,53-8,41 (m, 4H), 8,14 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,06 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,02-6,95 (m, 1H), 6,74 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,69-6,66 (m, 2H), 5,12 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,48-4,32 (m, 4H), 4,27-4,12 (m, 2H), 3,83 (s, 1H), 3,74-3,60 (m, 2H), 3,39 (q, *J* = 7,0 Hz, 3H), 3,16-3,12 (m, 2H), 2,78 (dd, *J* = 17,2, 3,0 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,34-1,98 (m, 5H), 1,98-1,81 (m, 1H), 1,73-1,43 (m, 5H), 1,32-1,22 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 1,10 (t, *J* = 7,0 Hz, 4H), 0,93 (s, 9H)

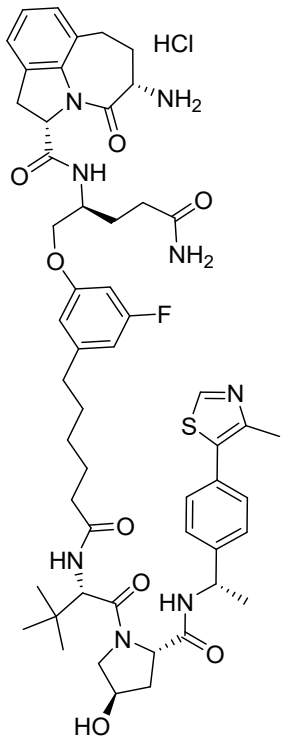
J134		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]fenil]pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	963,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 16,8 Hz, 3H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 7,05-6,96 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 3H), 5,12-5,08 (m, 1H), 4,91 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,93-3,89 (m, 2H), 3,71-3,57 (m, 3H), 3,52-3,41 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,17-3,13 (m, 2H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,33-2,20 (m, 1H), 2,21-1,96 (m, 3H), 1,87-1,70 (m, 5H), 1,62-1,43 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)

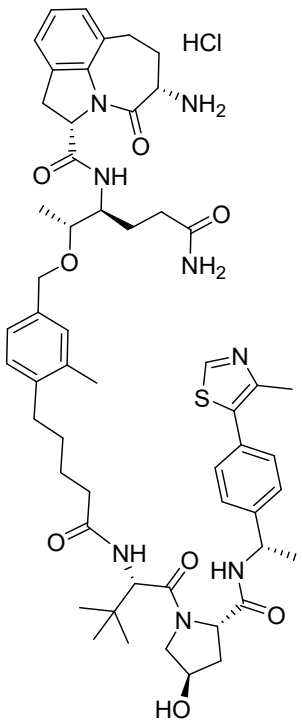
J135		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[5-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-metilfenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	991,75	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (s, 1H), 8,59-8,55 (m, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 8,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,49-7,32 (m, 4H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,77-6,75 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,10-5,08 (m, 1H), 4,92-4,90 (m, 1H), 4,56-4,48 (m, 1H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,28-4,26 (m, 1H), 4,21-4,14 (m, 1H), 3,87-3,85 (m, 2H), 3,70-3,58 (m, 3H), 3,50-3,36 (m, 2H), 3,14-3,12 (m, 2H), 2,86-2,84 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28-2,26 (m, 2H), 2,21-1,97 (m, 7H), 1,87-1,66 (m, 3H), 1,62-1,43 (m, 5H), 1,48-1,46 (m, 2H), 1,35-1,32 (m, 4H), 0,94 (s, 9H)

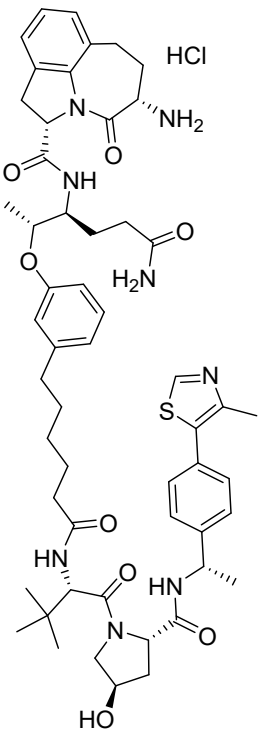
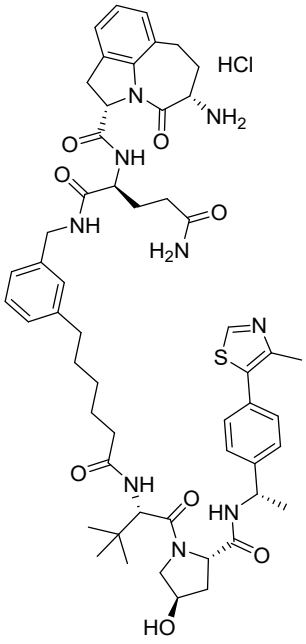
J136		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-5-metilfenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	991,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (d, 1H), 8,53-8,50 (m, *J* = 21,5 Hz, 2H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,45-7,32 (m,2H), 7,30 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,53 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 5,10 (d, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,55-4,48 (m, 2H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,19 (d, *J* = 15,3, 10,4 Hz, 1H), 4,00-3,83 (m, 1H), 3,68-3,58 (m,2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,57-3,50 (m, 7H), 3,48 - 3,37 (m, 2H), 3,17-3,13 (m, 2H), 2,88-2,84 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,51-2,43 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,20-1,96 (m, 4H), 1,87-1,68 (m, 1H), 1,58-1,42 (m, 2H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,26-1,24 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)

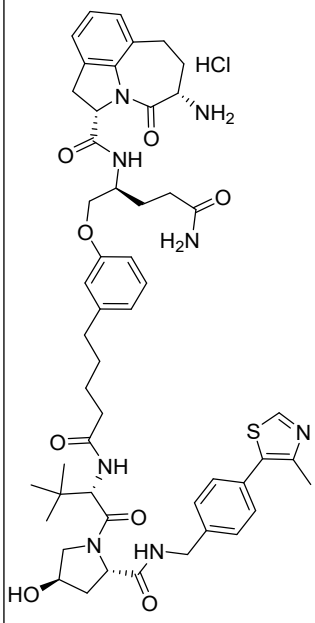
J137		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-4-metilfenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	991,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,56 – 8,50(m, 3H), 8,42 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,06 -7,02 (m, *J* = 6,7 Hz, 3H), 7,03-6,95 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,69-6,62 (m, 1H), 5,12 (d, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,21-4,13 (m, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,98-3,84 (m, 2H), 3,69-3,56 (m, 7H), 3,49-3,36 (m, 3H), 3,17-3,13 (m, 2H), 2,87-2,83 (m, 1H),2,48-2,46 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,32-1,98 (m, 6H), 1,86-1,69 (m, 4H), 1,62-1,45 (m, 3H), 1,38-1,34(m, 3H), 1,30-1,21 (m, 1H), 0,93 (s, 9H)

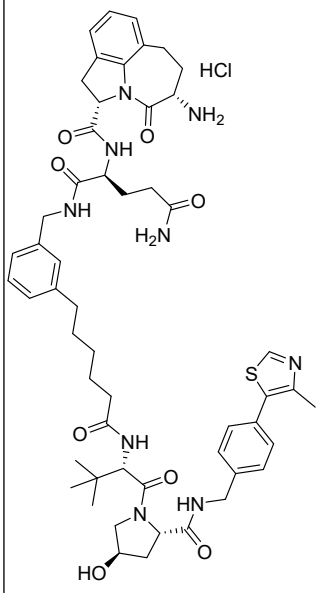
J138		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[5-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	995,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 17,3 Hz, 3H), 8,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,49-7,32 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,84-6,71 (m, 2H), 5,12-5,08 (m, 1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,00-3,82 (m, 2H), 3,69-3,57 (m, 6H), 3,49-3,36 (m, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,54 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,31-2,06 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 4H), 1,60 (s, 1H), 1,55-1,51 (m, 4H), 1,50-1,42 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,30-1,26 (m, 1H), 0,93 (s, 9H)

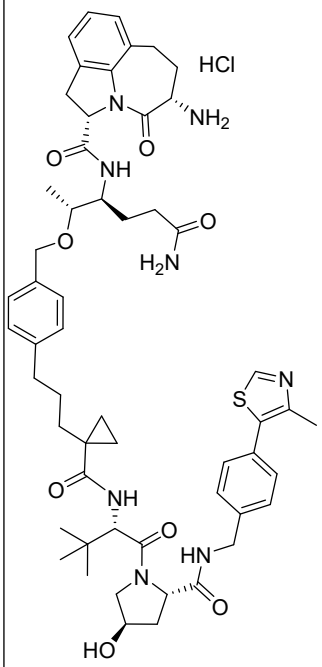
J139		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-5-fluorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	995,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 16,0 Hz, 2H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,05-6,96 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,65-6,57 (m, 3H), 5,11-5,07 (m, 1H), 4,93 – 4,89 (m, 1H), 4,72-4,57 (m, 1H), 4,55-4,48 (m, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,20 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,04-3,88 (m, 2H), 3,76-3,57 (m, 3H), 3,53-3,37 (m, 2H), 3,17-3,13 (m, 2H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,17-2,13 (m, 7H), 1,85 -1,70 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 5H), 1,48-1,34 (m, 3H), 1,30-1,21 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)

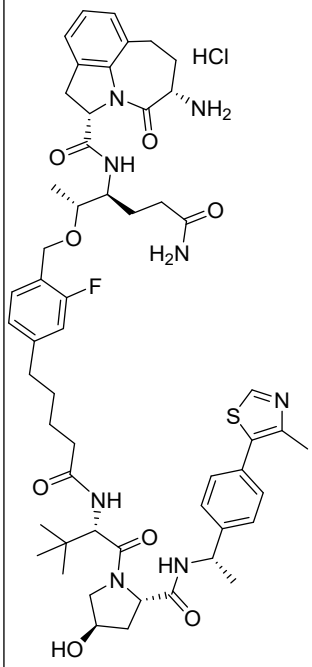
J140		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-2-metilfenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	1005,60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,60-8,30 (m, 4H), 8,01 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,47-7,35 (m, 4H), 7,26-7,11 (m, 1H), 7,11-6,95 (m, 5H), 6,74 (s, 1H), 5,13 (dd, *J* = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 4,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,54-4,52 (m, 2H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 3,86-3,74 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,52-3,35 (m, 2H), 3,17-3,13 (m, 2H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,57-2,54 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,24-1,96 (m, 5H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,64-1,43 (m, 6H), 1,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,29-1,24 (m, 1H), 1,09 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,89-0,81 (m, 1H)

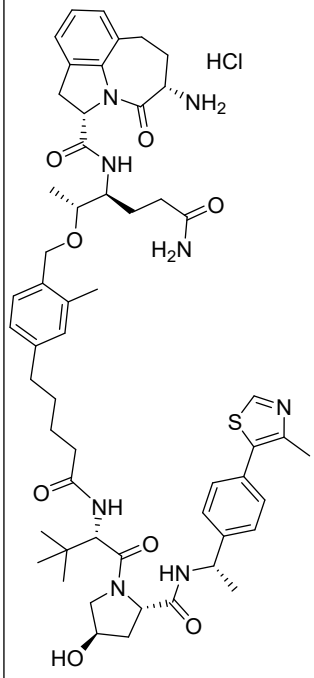
J141		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[6-(3-[[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]fenil)hexanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	991,75	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,56-8,50 (m, 5H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 6H), 7,22-6,96 (m, 7H), 6,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,70-6,67 (m, 2H), 5,13 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 4,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,47-4,37 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,18-4,16 (m, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,16-3,12 (m, 5H), 2,78 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,34-1,94 (m, 8H), 1,92-1,60 (m, 2H), 1,56-1,47 (m, 4H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H)
J142		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-*N*-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-	1004,65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 8,44 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 8,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11-6,98 (m, 7H), 6,82-6,79 (m, 1H), 4,93 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,31-4,14 (m, 6H), 3,48-3,36 (m,

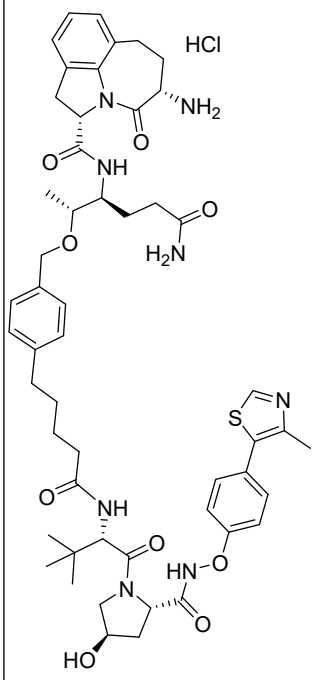
		tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]metil]pentanodiamida		2H), 3,13 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,95 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,25 (dt, *J* = 15,3, 7,8 Hz, 2H), 2,17-1,99 (m, 6H), 1,92(s, 1H), 1,80 (ddd, *J* = 13,0, 8,6, 4,8 Hz, 2H), 1,57-1,46 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,28-1,21 (m, 3H), 1,10 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 0,93 (s, 9H)
J143		Clorhidrato de (2*S*,*4R)*-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]fenil]pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	949,55	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,61-8,56 (m, 1H), 8,49-8,43 (m, 3H), 8,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 7,22-7,12 (m, 1H), 7,12-6,93 (m, 3H), 6,85-6,68 (m, 4H), 5,09 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,58-4,53 (m, 2H), 4,43-4,39 (m, 4H), 4,37-4,32 (m, 2H), 4,26-4,16 (m, 2H), 4,05-3,82 (m, 2H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,49-3,38 (m, 3H), 2,89-2,73 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,25-1,98 (m, 4H), 1,94-1,68 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 6H), 0,94 (s, 9H)

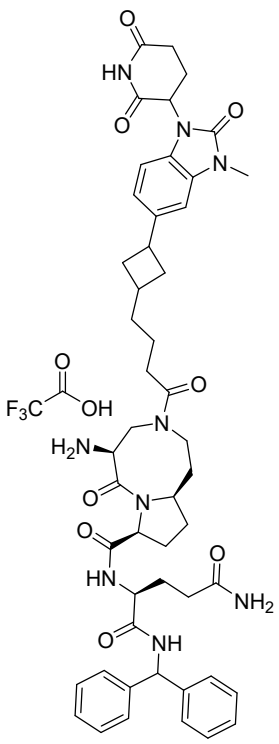
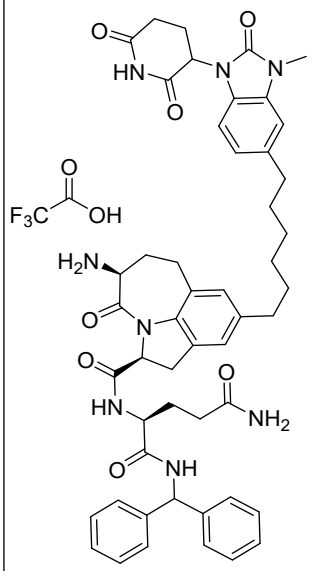
J144		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-*N*-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]metil]pentanodiamida	990,60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,58 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,51-7,34 (m, 4H), 7,26-7,13 (m,1H), 710-7,02 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 5,18 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 4,61-4,51 (m, 1H), 4,49-4,39 (m, 2H), 4,34 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,22-4,20 (m, 4H), 3,73-3,59 (m, 2H), 3,49-3,41 (m, 1H), 3,40 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,13 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 2H), 2,17-1,99 (m, 4H), 1,92-1,89 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 1H),1,53-1,46 (m, 4H), 1,27-1,23 (m, 2H), 0,93 (s, 9H).

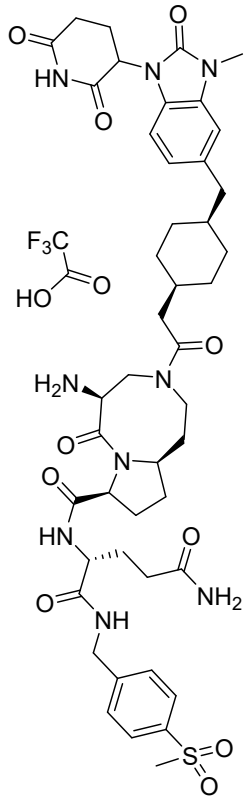
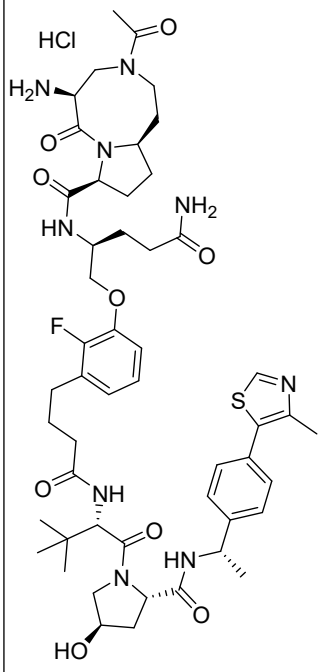
J145		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]propil]ciclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	1003,75	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,64 (d, *J* = 29,4 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,61-7,47 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,18-6,99 (m, 5H), 5,19 (dd, *J* = 10,9, 3,5 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,69-4,58 (m, 1H), 4,58 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 4,58-4,48 (m, 3H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,42-4,28 (m, 1H), 4,20 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,91-3,71 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,60-3,46 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,11-2,99 (m, 1H), 2,66 (s, 2H), 2,57 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 2,42-2,23 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,15-1,96 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,31 (s, 1H), 1,26-1,17 (m, 3H), 1,17-1,09 (m, 1H), 1,01 (d, *J* = 10,2 Hz, 9H), 0,96-0,85 (m, 1H), 0,65 (s, 2H)

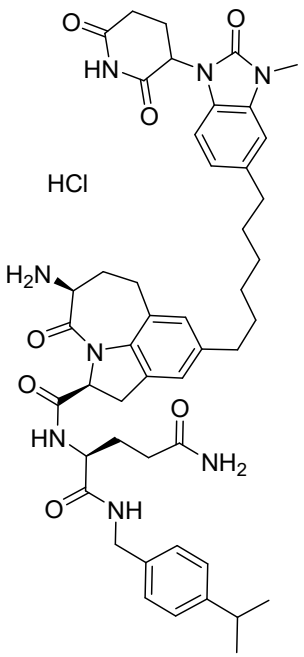
J147		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-3-fluorofenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	1009,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,52-8,47 (d, *J* = 5,3 Hz, 3H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,47-7,36 (m, 4H), 7,24 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,09-7,07 (m, 2H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,12 (dd, *J* = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,56-4,42 (m, 10H), 4,28 (s, 1H), 4,23-4,13 (m, 1H), 3,85-3,72 (m, 1H), 3,62-3,60 (m, 1H), 3,52-3,36 (m, 2H), 3,17-3,13 (m, 2H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,58 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,38-1,95 (m, 3H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,64-1,41 (m, 7H), 1,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)

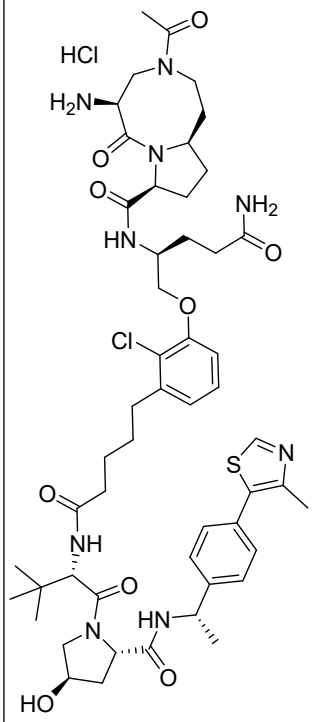
J148		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)-3-metilfenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	[(M + Na)]$^+$ = 1027,80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,59-8,50 (m, 3H), 8,41 (dd, *J* = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 24,9, 8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,13-7,06 (m, 3H), 7,02-6,96 (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,67-6,64 (m, 4H), 5,11(ddd, *J* = 22,5, 11,8, 3,1 Hz, 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,46-4,40 (m, 2H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,29-4,27 (m, 1H), 4,16 (dd, *J* = 13,0, 7,9 Hz, 1H), 3,82-3,73 (m, 1H), 3,52-3,35 (m, 4H), 3,15 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 2,94-2,79 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,35-2,26 (m, 3H), 2,22-2,11 (m, 4H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,61-1,59 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 4H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,12-1,07 (m, 3H), 0,94 (s, 9H)

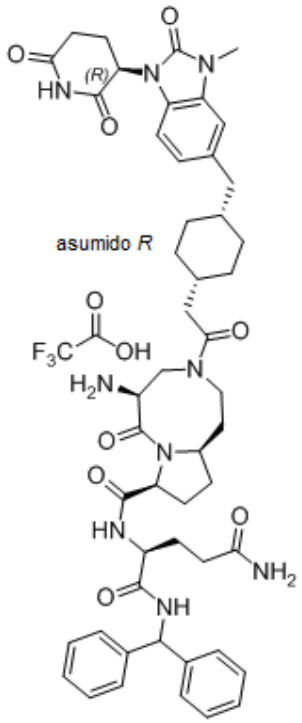
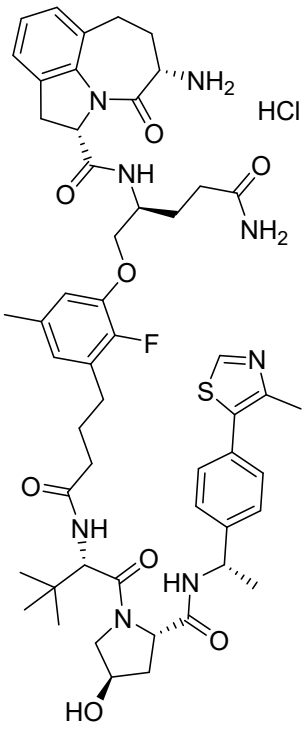
J149		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]pirrolidina-2-carboxamida	1001,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00(s, 1H), 8,49-8,37(m, 2H), 7,99 (dd, J = 16,2, 9,2 Hz, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 3H), 7,12-7,06 (m, 4H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,13 (dd, J = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 4,57-4,54 (m, 1H), 4,39(d, J = 6,0 Hz, 3H), 4,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 3,49-3,44 (m, 2H), 3,42-3,39(m, 2H), 3,37 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,18-3,13 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 1H),2,52-2,55 (s, 1H) 2,43 (s, 3H), 2,17(d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,13-2,06 (m, 3H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,80-1,75 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 5H), 1,24 (s, 1H), 1,15-1,07 (m, 7H), 0,93 (s, 9H)

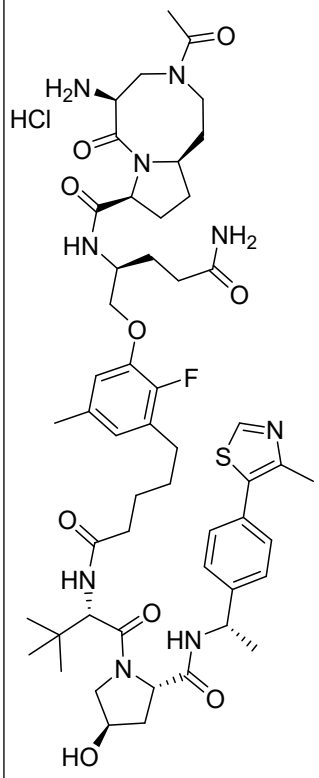
J150		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-amino-3-(4-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclobutil]butanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-il]formamido]-N-(difenilmetil)pentanodiamida	902,35	Utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional
J151		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-6-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida	881,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36-7,18 (m, 12H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,92-6,81 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 5,10 (dd, *J* = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 4,39-4,24 (m, 1H), 3,75 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,06-3,01 (m, 2H), 2,96-2,80 (m, 2H), 2,75-2,56 (m, 5H), 2,48-2,46 (m, 3H), 2,19-1,72 (m, 7H), 1,68-1,45 (m, 4H), 1,35-1,32 (m, 5H)

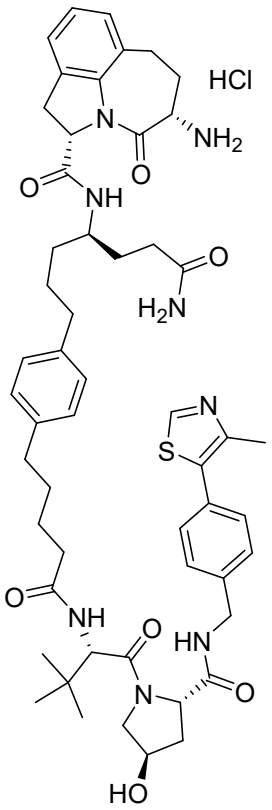
J152		Trifluoroacetato de (2*R*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-6-oxo-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-[(4-metanosulfonilfenil)metil]pentanodiamida	918,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,03-10,94 (m, 1H), 8,70-8,62 (m, 1H), 8,60-8,51 (m, 1H), 8,48-8,25 (m, 1H), 8,21 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,91-7,82 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,30-7,22 (, 1H), 7,06-6,95 (m, 2H), 6,88-6,71 (m, 2H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,52-4,28 (m, 4H), 4,28-4,04 (m, 2H), 4,04-3,39 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,21-3,13 (m, 5H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,77-2,53 (m, 4H), 2,45-2,30 (m, 2H), 2,30-2,05 (m, 4H), 2,01-1,92 (m, 4H), 1,89-1,54 (m, 4H), 1,49-1,25 (m, 8H)
J153		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-5-amino-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]butanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-	990,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05-9,03 (m, 1H), 8,50-8,46 (m, 1H), 8,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,37-8,32 (m, 1H), 8,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,85-6,75 (m, 2H), 4,93-4,91 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 4,45-4,34 (m, 2H), 4,28-4,23 (m, 3H), 4,08-3,98 (m, 3H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,77 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,61

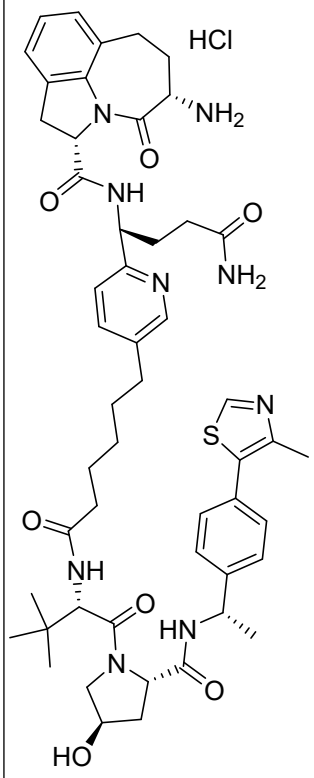
		hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida		(d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,27-3,24 (m, 1H), 3,15 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,59-2,56 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,22-2,10 (m, 7H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,88-1,67 (s, 9H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,12-1,10 (m, 1H), 0,94 (s, 9H)
J154		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-6-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-*N*-[(4-isopropilfenil)metil]pentanodiamida	847,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,53-8,39 (m, 4H), 7,33 (s, 1H), 7,18-7,10 (m, 4H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,90-6,84 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,36-5,33 (m, 1H), 5,19-5,14 (m, 1H), 4,26-4,14 (m, 4H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,12-3,08 (m, 2H), 2,96-2,80 (m, 3H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 4H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,23-2,20 (m, 1H), 2,14-2,10 (m, 2H), 2,02-2,00 (m, 2H), 1,92-1,88 (m, 1H), 1,80-1,78 (m, 1H), 1,57-1,54 (m, 4H), 1,36-1,30 (m, 4H), 1,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H)

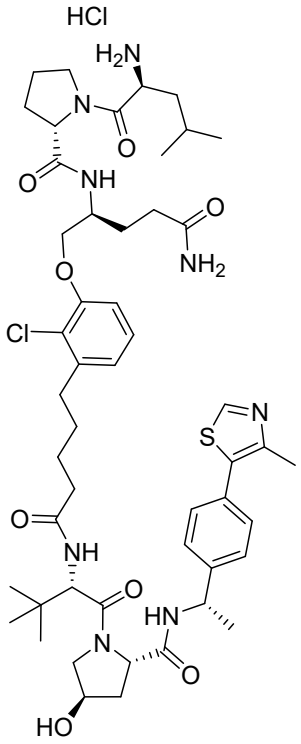
J155		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-5-amino-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-clorofenil]pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	1020,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,43 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 6,95-6,88 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,92 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,48-4,34 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,11-4,00 (m, 3H), 3,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,71-3,57 (m, 4H), 3,53-3,36 (m, 1H), 3,31-3,15 (m, 1H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,40-2,26 (m, 1H), 2,19-2,15 (m, 6H), 2,11 (s, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 3H), 1,85-1,66 (m, 3H), 1,61-1,43 (m, 6H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)

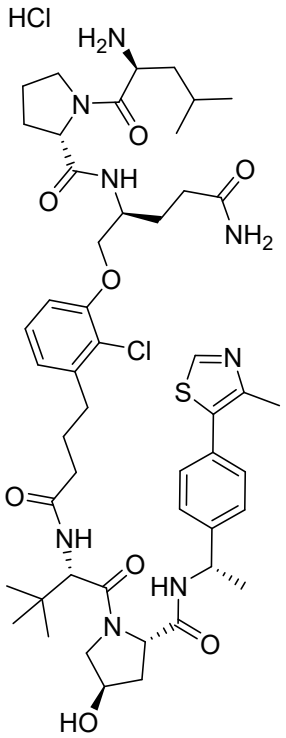
J156		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-6-oxo-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida	916,80	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,55-8,18 (m, 4H), 7,38-7,25 (m, 12H), 7,10-6,92 (m, 2H), 6,90-6,71 (m, 2H), 6,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,36 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,57-4,33 (m, 3H), 4,23-4,17 (m, 1H), 4,13-3,74 (m, 2H), 3,40 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,05-2,86 (m, 1H), 2,80-2,57 (m, 4H), 2,42-2,06 (m, 4H), 2,06-1,65 (m, 9H), 1,46-1,32 (m, 9H), 1,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H)
J157		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluoro-5-metilfenil]butanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-	981,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,57-8,45 (m, 3H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,47-7,35 (m, 4H), 7,09-6,94 (m, 4H), 6,81 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,10-5,07 (m, 2H), 4,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,42 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 4,04-3,87 (m, 4H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,51-3,34 (m, 2H), 3,18-3,09 (m, 2H), 2,91-2,80 (m,

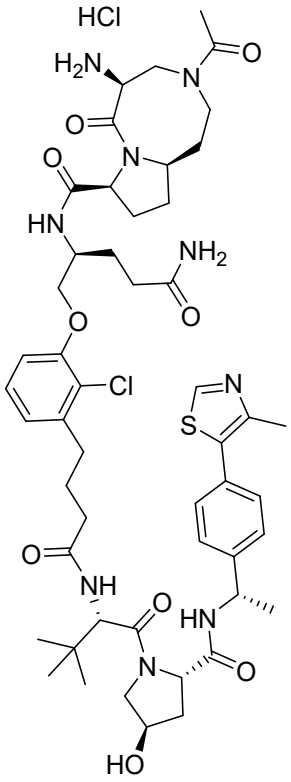
		[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida		1H), 2,45 (s, 3H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,19-2,08 (m, 3H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,87-1,63 (m, 6H), 1,37 (s, 3H), 0,94 (s, 9H)
J158		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-5-amino-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluoro-5-metilfenil]pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	1018,40	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (s, 1H), 8,69-8,55 (m, 2H), 8,50-8,39 (m, 2H), 8,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,49-7,38 (m, 5H), 6,85-6,78 (m, 1H), 6,61 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,92 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,54-4,35 (m, 4H), 4,32-4,17 (m, 3H), 4,10 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,05-3,94 (m, 2H), 3,93-3,84 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 1H), 3,68-3,53 (m, 3H), 3,51-3,32 (m, 1H), 3,30-3,09 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,20-2,07 (m, 7H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,97-1,63 (m, 8H), 1,53-1,42 (m, 5H), 1,37 (s, 3H), 0,93 (s, 9H)

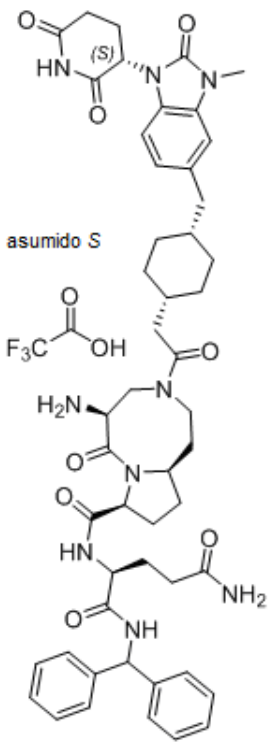
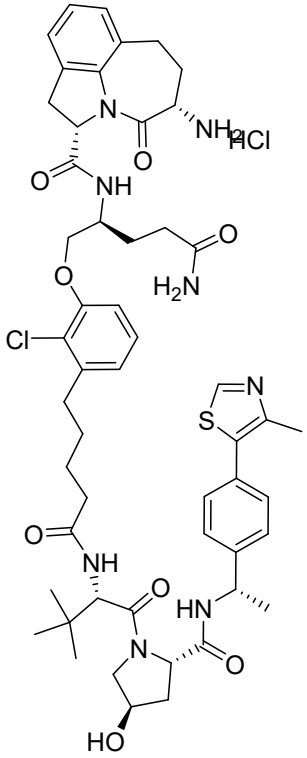
J159		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[4-[(4*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-6-carbamoilhexil]fenil]pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	975,55	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H), 7,91 (dd, *J* = 60,7, 9,1 Hz, 2H), 7,48-7,36 (m, 4H), 7,13-7,02 (m, 7H), 6,68 (s, 1H), 5,05 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 35,5 Hz, 2H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,52-3,33 (m, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,46 (s, 5H), 2,37-1,93 (m, 10H), 1,79 (s, 1H), 1,63-1,59 (m, 2H), 1,51-1,22 (m, 12H), 0,94 (s, 9H)

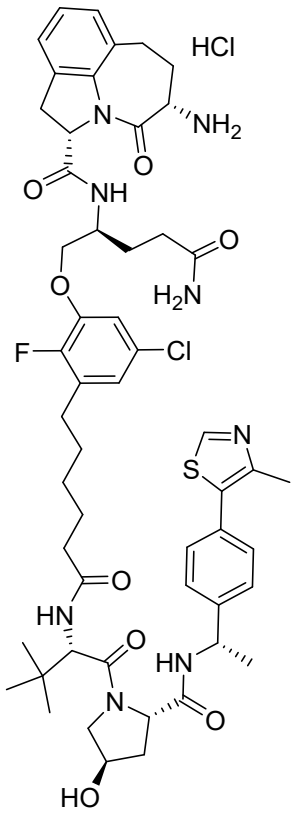
J160		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[6-[(1*S*)-1-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-3-carbamoilpropil]piridin-3-il]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	[(M - H)]$^-$ =946,95	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18-9,17 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,72-8,71 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,60-8,54 (m, 3H), 8,50-8,39 (m, 2H), 7,98-7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,83-7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,48-7,32 (m, 4H), 7,07-7,05 (m, 2H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,17-5,13 (dd, *J* = 11,0, 3,5 Hz, 1H), 4,96-4,88 (m, 2H), 4,53-4,50 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,47-4,41 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 3,64-3,61 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 3,52-3,45 (m, 1H), 3,14-3,12 (m, 2H), 3,03-2,99 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,84-2,79 (dd, *J* = 17,3, 3,3 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,31-2,24 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 2H), 2,08 (s, 4H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,84-1,67 (m, 3H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,39-1,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,33-1,22 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)

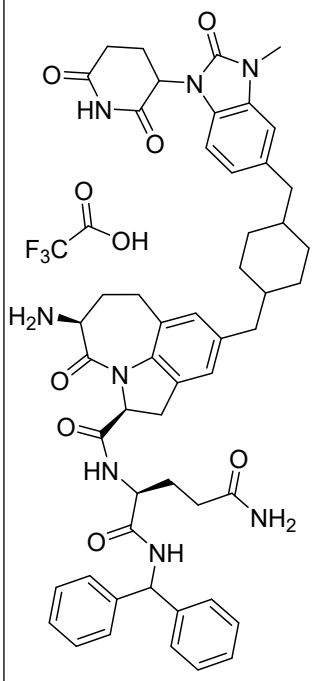
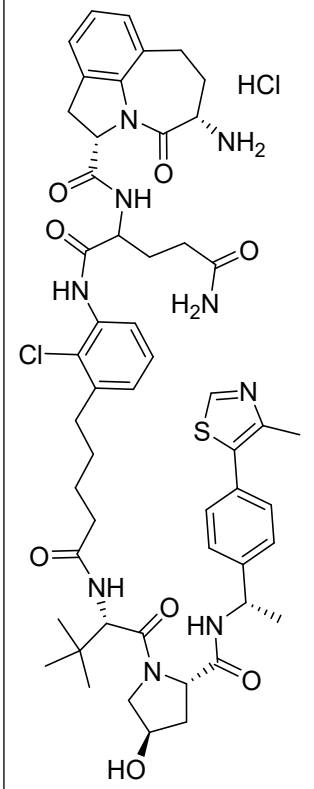
J161		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-amino-4-metilpentanoil]pirrolidin-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-clorofenil]pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	979,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 2H), 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,06-6,95 (m, 1H), 6,91 (dd, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,92 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,49-4,33 (m, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,70-3,57 (m, 2H), 3,53-3,41 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,58-2,55 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,19-2,15 (m, 2H), 2,09-1,94 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 4H), 1,63-1,47 (m, 6H), 1,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,94 (s, 15H)

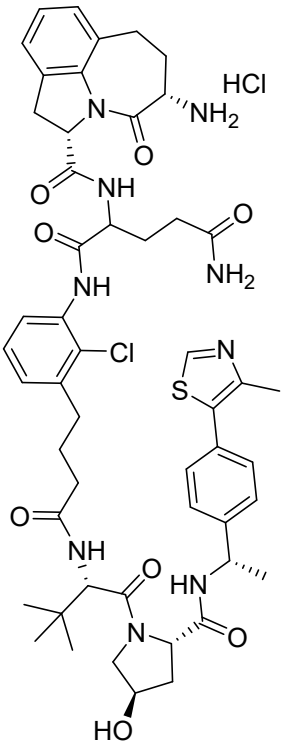
J162		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-amino-4-metilpentanoil]pirrolidin-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-clorofenil]butanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	965,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,30-8,21 (m, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,27-7,17 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,3, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,6, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,29-4,27 (m, 1H), 4,08-4,04 (m, 2H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,46-3,39 (m, 1H), 2,67 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 3H), 2,10-1,93 (m, 3H), 1,80-1,71 (m, 9H), 1,58-1,54 (m, 2H), 1,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,99-0,90 (m, 15H)

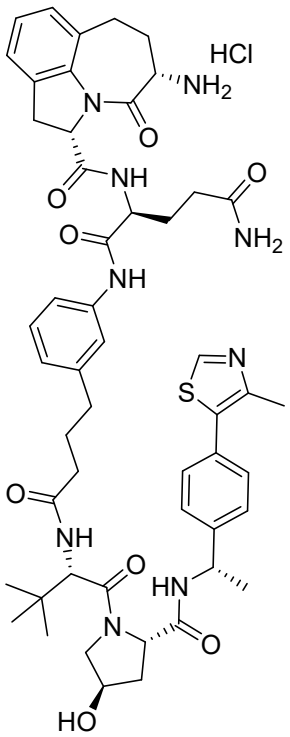
J163		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-5-amino-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-clorofenil]butanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	1006,11	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 8,26-8,19 (m, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,92 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,65 (dd, *J* = 6,6, 2,4 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,46-4,35 (m, 2H), 4,34-4,17 (m, 3H), 4,04 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,87-3,64 (m, 2H), 3,60 (q, *J* = 3,4 Hz, 2H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,54-3,43 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 1H), 3,31-3,10 (m, 1H), 2,70-2,63 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,31-2,28 (m, 2H), 2,17-2,13 (m, 6H), 2,11-1,97 (m, 2H), 1,96-1,64 (m, 3H), 1,48-1,41 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 3H), 1,23-1,19 (m, 1H), 0,94 (s, 9H)

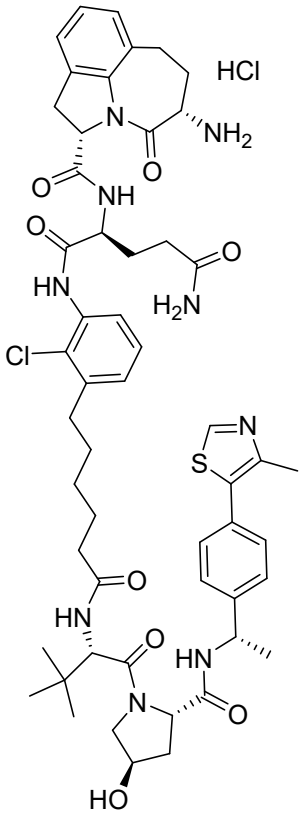
J164		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-6-oxo-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida	916,40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,49-8,23 (m, 4H), 7,43-7,18 (m, 12H), 7,05-6,93 (m, 2H), 6,91-6,69 (m, 2H), 6,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,36 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,53-4,42 (m, 3H), 4,31-4,11 (m, 1H), 4,09-3,77 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,29-2,81 (m, 3H), 2,80-2,57 (m, 4H), 2,40-1,61 (m, 13H), 1,53-1,30 (m, 9H)
J165		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-clorofenil]pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-	997,35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,62 (s, 3H), 8,46 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,60 (s, 3H), 7,26 (s, 2H), 7,20 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,09-7,03 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,98-4,87 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,04 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,00-3,96 (m,

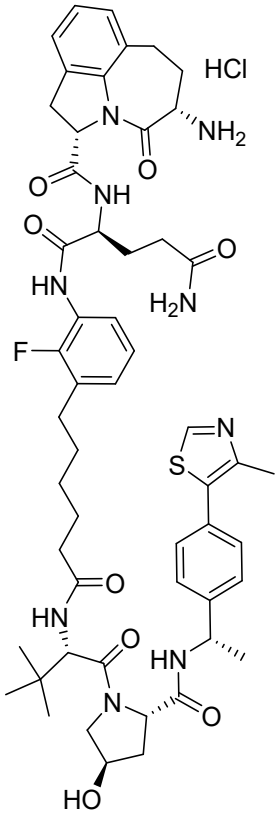
		hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida		1H), 3,53-3,31 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 3H), 2,99-2,95 (m, 1H), 2,72-2,68 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,31 (s, 2H), 2,21-2,17 (m, 1H), 2,11-1,98 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,57-1,53 (m, 5H), 1,43-1,34 (m, 3H), 0,95 (s, 9H)
J166		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-5-cloro-2-fluorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	1029,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,40 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,09 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,91 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,09 -4,03 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,47-3,34 (m, 2H), 3,15-3,13 (m, 2H), 2,87 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,30-2,18 (m, 3H), 2,15-2,11 (m, 3H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,87-1,67 (m, 4H), 1,54-1,45 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,29-1,20 (m, 3H),

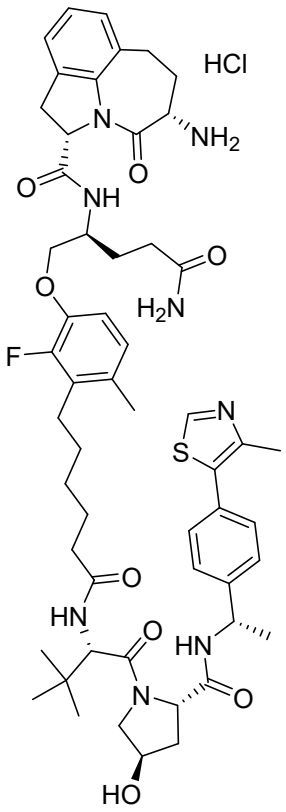
				0,93 (s, 9H)
J167		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-6-[(4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil) metil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida	907,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,37-8,33 (m, 3H), 7,34-7,22 (m, 11H), 7,06-6,95 (m, 2H), 6,92-6,90 (m, 1H), 4,22-4,20 (m, 1H), 3,32 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,12-3,10 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,62 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 2,37 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,20-1,96 (m, 5H), 1,92-1,90 (m, 1H), 1,82-1,79 (m, 1H), 1,66-1,62 (m, 2H), 1,40 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,29-1,21 (m, 5H), 1,19 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 0,95-0,81 (m, 5H)
J168		Clorhidrato de 2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-*N*-[2-cloro-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-	1010,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,55 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,60 (dd, *J* = 21,6, 7,7 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 14,4 Hz, 3H), 8,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,59 (dd, *J* = 24,4, 7,9 Hz, 1H), 7,48-7,32 (m, 4H), 7,25 (dd, *J* = 15,5, 7,3 Hz, 1H), 7,19-6,96 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,22-4,17 (m, 2H), 3,63 (d, *J* = 18,5 Hz, 3H), 3,54-3,45 (m, 1H),

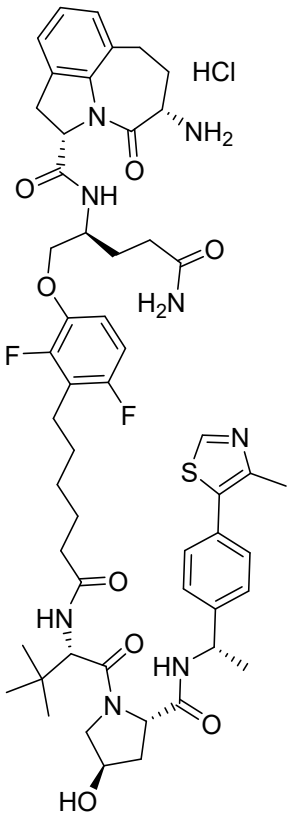
		oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]pentanodiamida		3,15 (s, 2H), 3,01 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 3H), 2,20-2,16 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,92-1,88 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)
J169		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-*N*-[2-cloro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenil]pentanodiamida	996,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,49 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,40 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 23,2, 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,15-7,02 (m, 4H), 7,02-6,92 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,14 (dd, *J* = 14,8, 6,0 Hz, 2H), 4,93 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 3,1 Hz, 2H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,68 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,21-2,17 (m, 3H), 2,08-2,04 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,39-1,35 (m, 5H), 1,27-1,22 (m, 1H), 0,95 (s, 9H)

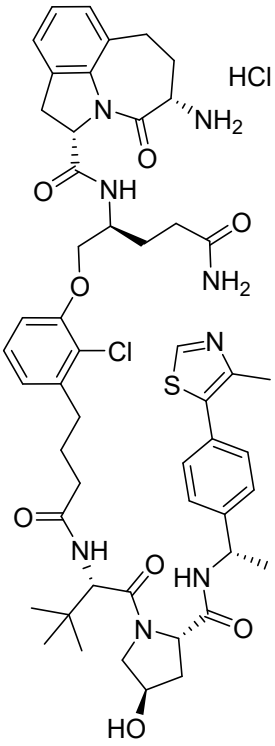
J170		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-*N*-[3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenil]pentanodiamida	962,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,14 (s, 1H), 9,11-9,06 (m, 1H), 8,57 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,42 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 0H), 7,87 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,48-7,36 (m, 7H), 7,19 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,87 (q, *J* = 11,5, 10,9 Hz, 2H), 5,20 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 4,92 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,36-4,31 (m, 1H), 4,28 (dq, *J* = 6,3, 3,1 Hz, 1H), 4,25-4,14 (m, 2H), 3,91-3,77 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,54-3,45 (m, 2H), 3,16-3,11 (m, 2H), 2,99-2,97 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,28-2,25 (m, 3H), 2,21-2,12 (m, 2H), 2,09-1,86 (m, 3H), 1,84-1,68 (m, 3H), 1,37-1,33 (m, 3H), 0,94 (s, 11H)

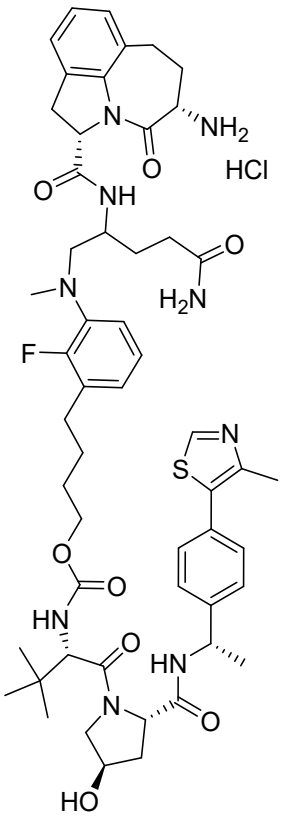
J171		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-*N*-[2-cloro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]pentanodiamida	1024,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,54 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,72-8,36 (m, 5H), 7,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,43 (q, *J* = 8,2 Hz, 5H), 7,31-6,95 (m, 4H), 6,86 (s, 1H), 5,23 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,01-4,86 (m, 1H), 4,59-4,39 (m, 3H), 4,3-4,17 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 3,03 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,38-1,71 (m, 10H), 1,63-1,48 (m, 6H), 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,35-1,26 (m, 2H), 0,95 (s, 9H)

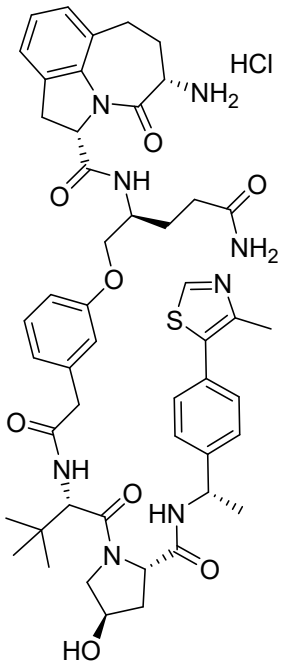
J172		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-N-[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]pentanodiamida	1008,56	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,81-9,79 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,60-8,48 (m, 4H), 8,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,43 (q, *J* = 8,2 Hz, 4H), 7,15-6,97 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 5,26-5,16 (m, 1H), 4,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,58-4,39 (m, 3H), 4,29 (s, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 3,54-3,39 (m, 1H), 3,17-3,13 (m, 2H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,59 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,35-1,70 (m, 10H), 1,61-1,47 (m, 6H), 1,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,35-1,17 (m, 3H), 0,94 (s, 9H)

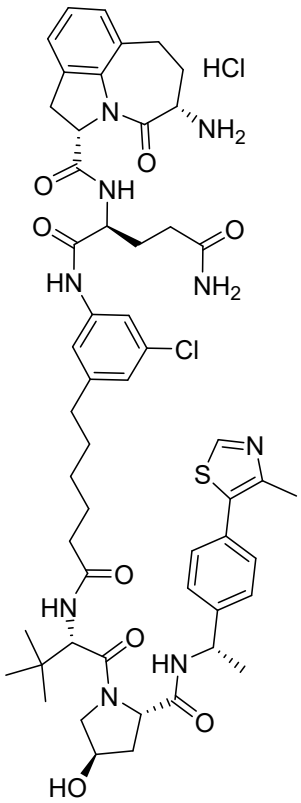
J173		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluoro-6-metilfenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	1009,45	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,51 (s, 3H), 8,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,48-7,28 (m, 4H), 7,08-6,96 (m, 3H), 6,87 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,10 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 4,92 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,24-4,12 (m, 1H), 4,01-3,87 (m, 2H), 3,77-3,57 (m, 3H), 3,52-3,38 (m, 2H), 3,17-3,11 (m, 3H), 2,88 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 2,56 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,33-2,24 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,19-2,08 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,92-1,65 (m, 4H), 1,57-1,40 (m, 4H), 1,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,35-1,22 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)

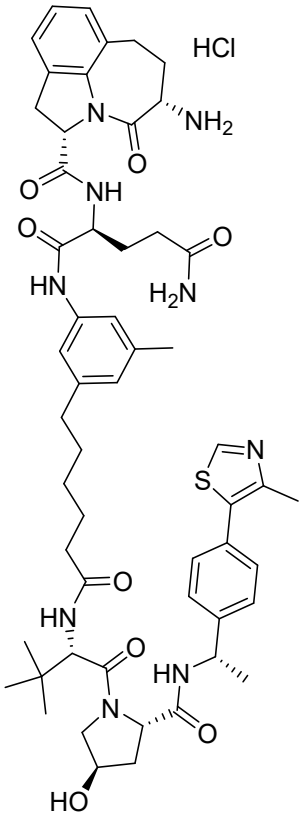
J174		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2,6-difluorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	1013,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,53 (s, 3H), 8,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 4H), 7,33 (s, 1H), 7,10-6,91 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 5,10 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 4,91 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 4,06-3,89 (m, 4H), 3,69-3,57 (m, 3H), 3,50-3,38 (m, 1H), 3,21-3,08 (m, 2H), 2,87 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30-1,98 (m, 4H), 1,94-1,68 (m, 3H), 1,60 (s, 1H), 1,55-1,43 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,31-1,22 (m, 2H), 0,92 (s, 9H)

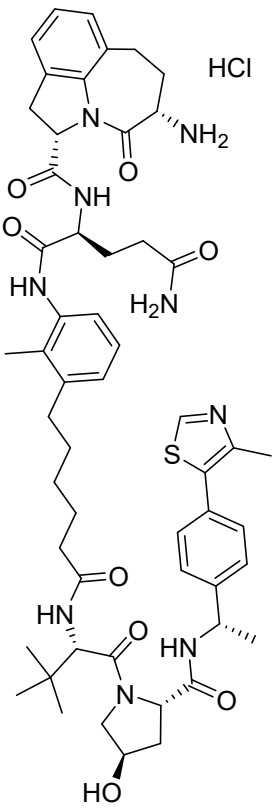
J175		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-clorofenil]butanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	983,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,57 (s, 3H), 8,43 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,20 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,85-6,71 (m, 1H), 5,11 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 4,93 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,05 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,63 (d, *J* = 12,2 Hz, 3H), 3,49-3,37 (m, 1H), 3,16-3,12 (m, 2H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39-2,24 (m, 2H), 2,24-2,12 (m, 3H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,83-1,68 (m, 4H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H)

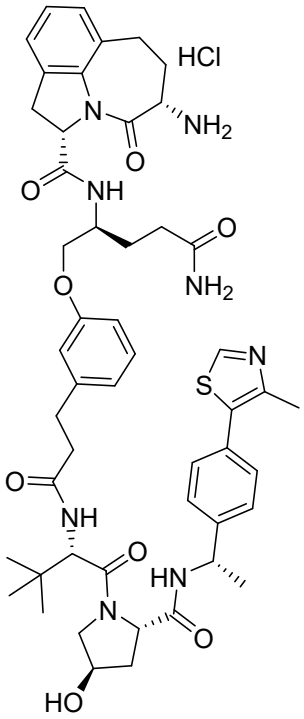
J176		Clorhidrato de *N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de 4-[3-[(2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutil)(metil)amino]-2-fluorofenil]butilo	1010,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 8,43 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 16,6, 8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,08-6,95 (m, 3H), 6,97-6,88 (m, 2H), 6,79 (s, 3H), 5,01-4,86 (m, 1H), 4,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,53-3,37 (m, 1H), 3,32-3,15 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,59-2,56 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,26-2,21 (m, 3H), 2,07-2,03 (m, 4H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,62-1,58 (m, 6H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,43-1,35 (m, 3H), 1,29-1,25 (m, 2H), 1,18-1,07 (m, 1H), 0,94 (s, 9H)

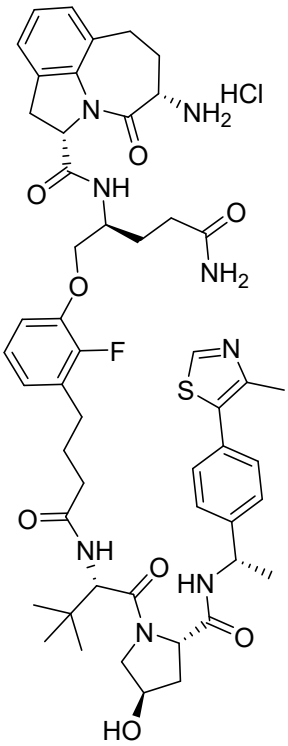
J177		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]fenil]acetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	[(M - 1)]$^-$ = 919,50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,57-8,29 (m, 4H), 8,06 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,53-7,38 (m, 4H), 7,25-6,67 (m, 8H), 5,20-4,81 (m, 2H), 4,62-4,37 (m, 2H), 4,32-3,83 (m, 5H), 3,63 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 3,42 (dd, *J* = 13,6, 6,2 Hz, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,87 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,36-1,65 (m, 9H), 1,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H)

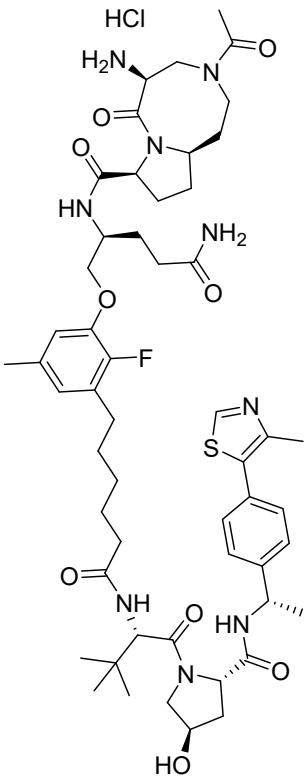
J178		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-*N*-[3-cloro-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]pentanodiamida	[(M - 1)]$^-$ = 1022,65	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,44 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50-7,39 (m, 6H), 7,32 (s, 1H), 7,19-6,93 (m, 6H), 5,21 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,99-4,88 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 4,30-4,20 (s, 1H), 3,51-3,33 (m, 2H), 3,06-2,94 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,33-1,88 (m, 11H), 1,43-1,19 (m, 9H), 1,17-0,98 (m, 2H), 0,94 (s, 9H)

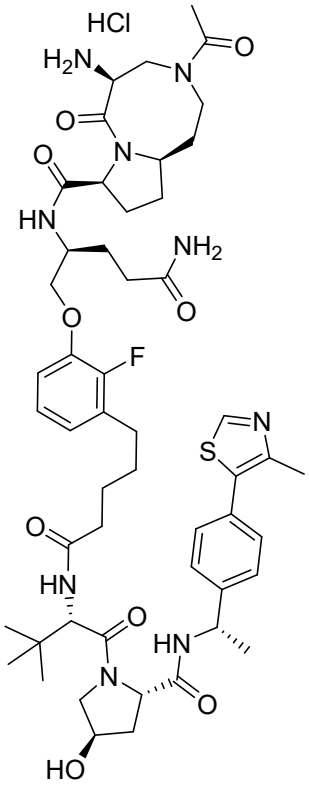
J179		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-Amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-*N*-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-5-metilfenil]pentanodiamida	1004,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,57-8,43 (m, 3H), 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H),7,36-7,30 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,18-5,03 (m, 2H), 4,92 (p, *J* = 7,2 Hz,1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,33-4,24 (m, 2H), 4,11-4,02 (m, 2H), 3,61 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 3,53-3,40 (m, 2H), 3,15-2,93 (m, 3H), 2,52-2,43 (m, 5H), 2,49-2,41 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,19-1,74 (m, 6H), 1,60-1,45 (m, 4H), 1,29-1,23 (m, 4H), 0,93 (s, 9H)

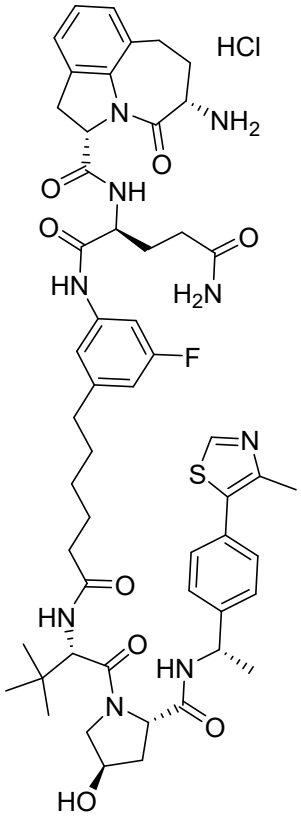
J180		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-*N*-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-2-metilfenil]pentanodiamida	[(M - H)]$^-$ = 1002,65	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,51 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 9,44-9,19 (m, 1H), 8,63-8,60 (m, 5H), 8,42 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,42 (q, *J* = 8,1 Hz, 4H), 7,24-6,92 (m, 8H), 5,20 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,56-4,35 (m, 3H), 4,27 (s, 1H), 4,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,70-3,57 (m, 3H), 3,51-3,28 (m, 1H), 3,12 (s, 2H), 2,99 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,37-2,16 (m, 2H), 2,17-2,07 (m, 3H), 2,02-1,84 (m, 4H), 1,85-1,63 (m, 1H), 1,63-1,40 (m, 5H), 1,36 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,27 (dd, *J* = 17,8, 10,3 Hz, 1H), 1,10-1,05 (m, 1H), 0,92 (s, 9H)

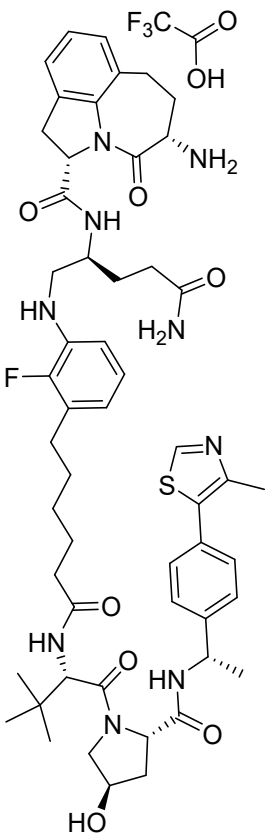
J181		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(3-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]fenil]propanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	935,12	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (s, 1H), 8,57 (s, 6H), 8,43 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,13-6,98 (m, 4H), 6,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,10 (dt, *J* = 11,3, 3,6 Hz, 2H), 4,92 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,20 (dq, *J* = 11,8, 6,5 Hz, 1H), 4,03 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,90 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,61-3,58 (m, 2H), 3,51-3,37 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 3H), 2,90-2,70 (m, 3H), 2,60-2,55(m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,35-2,02 (m, 4H), 1,79-1,75(m, 1H), 1,37-1,34 (m, 4H), 0,90 (s, 9H)

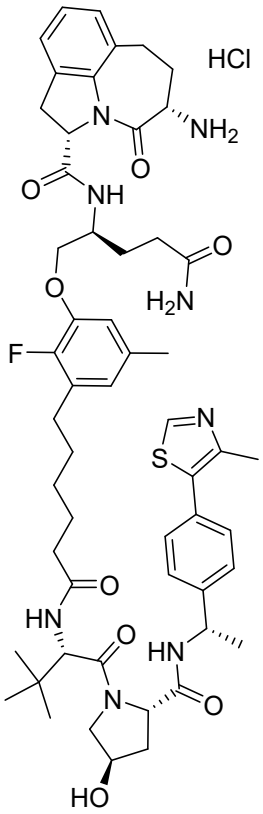
J182		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]butanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	967,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,53-8,49 (m, 2H), 8,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 3H), 6,87-6,76 (m, 2H), 5,10 (dd, *J* = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 4,91 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29-4,27 (m, 1H), 4,24-4,13 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,61 (t, *J* = 3,2 Hz, 2H), 3,46-3,36 (m, 2H), 3,16-3,13 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,59 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,34-2,28 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 3H), 2,13-2,05 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,86-1,69 (m, 6H), 1,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)

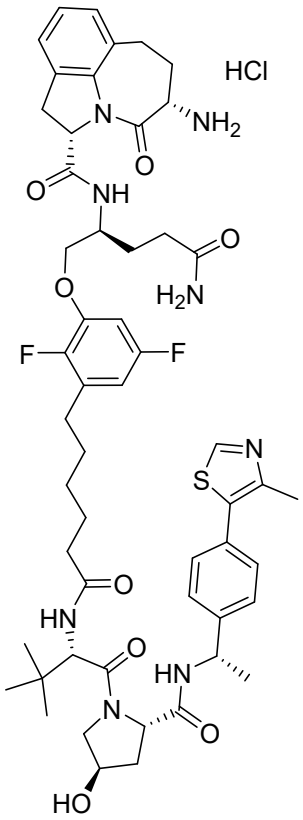
J183		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-5-amino-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluoro-5-metilfenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	1032,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,63-8,45 (m, 3H), 8,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,22-8,15 (m, 1H), 7,82-7,73 (m, 1H), 7,41 (q, *J* = 8,2 Hz, 4H), 6,80 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,54-4,35 (m, 4H), 4,30-4,19 (m, 3H), 4,09-3,94 (m, 3H), 3,91-3,82 (m, 2H), 3,81-3,68 (m, 2H), 3,60 (s, 3 H), 3,53-3,36 (m, 2H), 3,35-3,08 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,99 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 1,87-1,78 (m, 4H), 1,77-1,66 (m, 4H), 1,59-1,42 (m, 6H), 1,36 (s, 3H), 1,30-1,20 (m, 3H), 0,92 (s, 9H)

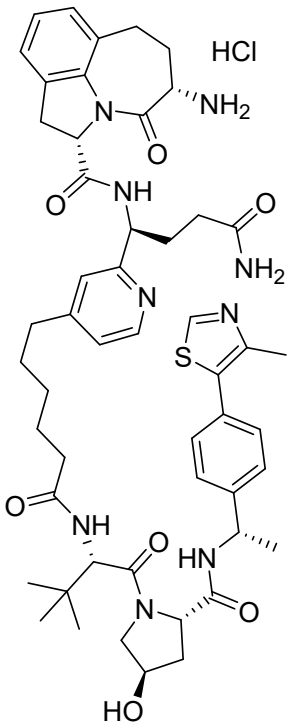
J184		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-acetil-5-amino-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	1004,40	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,49-8,47 (m, 1H), 8,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,02-7,00 (m, 2H), 6,82 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,93 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 4,42-4,38 (m, 2H), 4,32-4,21 (m, 3H), 4,02 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 3,92 (t, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,63-3,58 (m, 2H), 3,29-3,12 (m, 1H), 2,59 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,22-2,15 (m, 3H), 2,12 (d, *J* = 9,9 Hz, 4H), 2,06-1,91 (m, 3H), 1,90-1,75 (m, 5H), 1,72-1,69 (m, 2H), 1,52-1,45 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H)

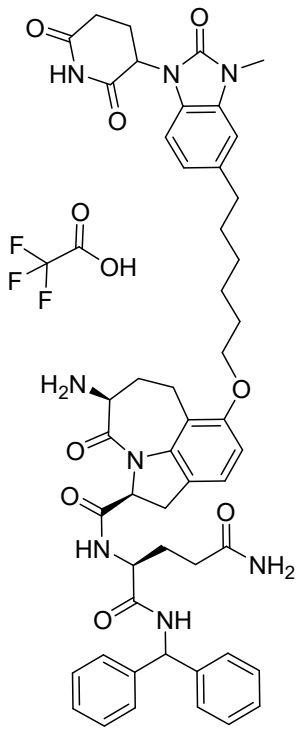
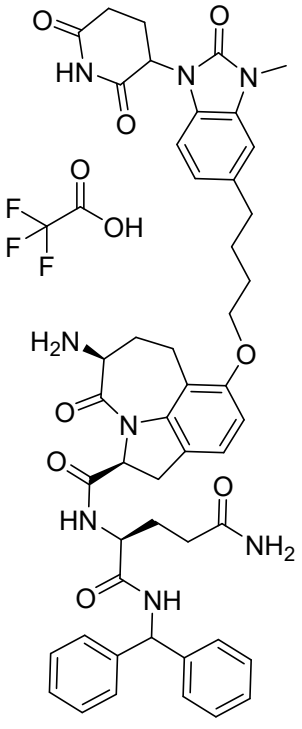
J185		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-*N*-[3-fluoro-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]-pentanodiamida	[(M - H)]$^-$ = 1006,60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,53 (d, *J* = 20,0 Hz, 1H), 9,41 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 13,7 Hz, 5H), 8,48 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,52-7,39 (m, 6H), 7,23 (s, 1H), 7,18-6,91 (m, 3H), 6,77-6,65 (m, 1H), 5,23 (dd, *J* = 11,1, 2,9 Hz, 1H), 4,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,59-4,40 (m, 3H), 4,43-4,24 (m, 2H), 4,18 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 17,5 Hz, 2H), 3,52-3,26 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,00 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 2,40-1,70 (m, 8H), 1,67-1,43 (m, 8H), 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,33-1,18 (m, 2H), 1,18-1,00 (m, 1H), 0,94 (s, 9H)

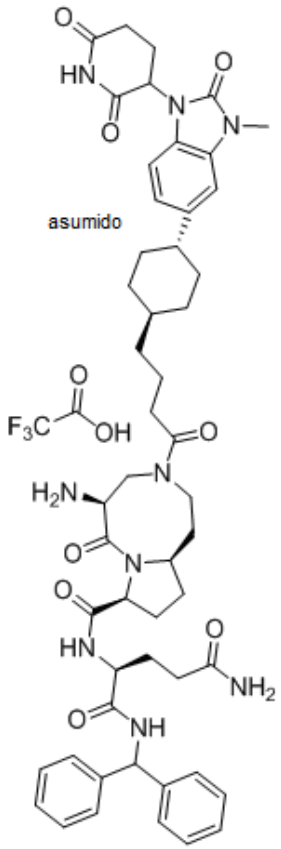
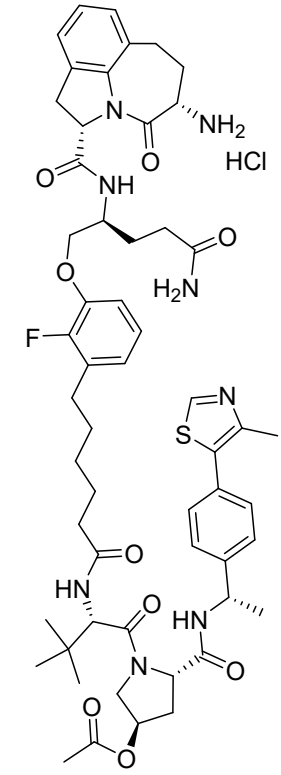
J186		Trifluoroacetato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutil)amino]-2-fluorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	994,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,36 (s, 3H), 8,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,04-6,96 (m, 1H), 6,83 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,63 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,41 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,04 (dd, *J* = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 4,91 (p, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,55-4,49 (m, 2H), 4,47-4,38 (m, 2H), 4,28 (s, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,64-3,58 (m, 3H), 3,42 (dd, *J* = 17,1, 11,0 Hz, 1H), 3,14-3,07 (m, 2H), 2,85-2,81 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 6H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,19-2,07 (m, 2H), 2,11-2,07 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 4H), 1,41-1,35 (m, 6H), 1,32-1,22 (m, 3H), 0,94 (s, 9H)

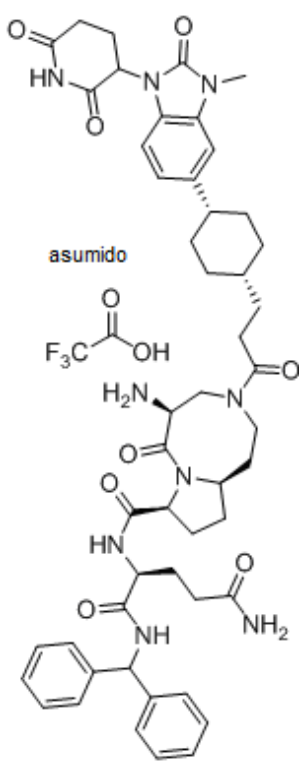
J187		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluoro-5-metilfenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	1009,50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,61-8,45 (m, 3H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (q, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,10-6,94 (m, 3H), 6,83-6,74 (m, 2H), 6,61 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,09 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 4,96-4,83 (m, 1H), 4,50 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,30-4,23 (m, 1H), 4,21-4,11 (m, 1H), 4,03-3,89 (m, 3H), 3,61-3,58 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,49-3,34 (m, 1H), 3,18-3,07 (m, 2H), 2,86 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,32-2,23 (m, 2H), 2,17-1,95 (m, 5H), 1,88-1,70 (m, 4H), 1,62-1,42 (m, 5H), 1,36 (s, 3H), 1,35-1,20 (m, 3H), 0,92 (s, 9H)

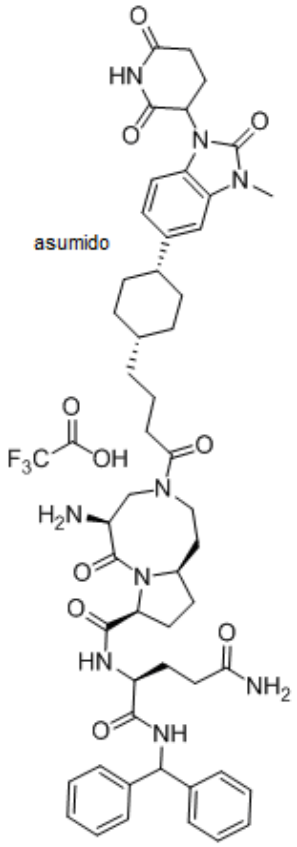
J188		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2,5-difluorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	1013,35	(400 MHz, CD3OD) δ 9,99 (s, 1H), 7,61-7,45 (m, 4H), 7,12 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,10-7,01 (m, 1H), 6,83-6,75 (m, 1H), 6,64-6,55 (m, 1H), 5,20 (dd, *J* = 11,0, 3,5 Hz, 1H), 5,03 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,65-4,55 (m, 2H), 4,44 (br, 1H), 4,30-4,09 (m, 2H), 4,07-3,98 (m, 1H), 3,90 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 11,1, 4,1 Hz, 1H), 3,64-3,49 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,10 (dd, *J* = 16,9, 3,6 Hz, 1H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,47-2,17 (m, 5H), 2,10-1,87 (m, 2H), 1,71-1,55 (m, 4H), 1,53 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,43-1,27 (m, 4H), 1,05 (s, 9H), 0,92-0,87 (m, 2H)

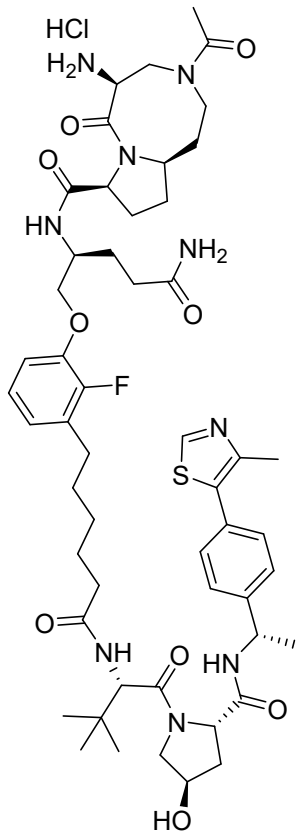
J189		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[2-[(1*S*)-1-[[(2*S*,1*1S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-3-carbamoilpropil]piridin-4-il]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	948,40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36-9,34 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,73-8,71 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,62-8,55 (m, 3H), 8,42-8,40 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,91-7,85 (m, 1H), 7,85-7,76 (m, 2H), 7,50-7,33 (m, 3H), 7,08-7,02 (m, 2H), 7,00-6,90 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,23-5,18 (dd, *J* = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 4,93-4,83 (m, 2H), 4,52-4,45 (m, 1H), 4,44-4,42 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,54-3,29 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,03-2,98 (m, 2H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,78 (s, 1H), 2,54-2,41 (m, 6H), 2,31-2,14 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,95 (s, 1H), 1,85-1,65 (m, 1H), 1,53 (s, 2H), 1,38-1,23 (m, 5H), 1,10-1,06 (t, *J* = 7,0 Hz, 4H), 0,92 (s, 9H)

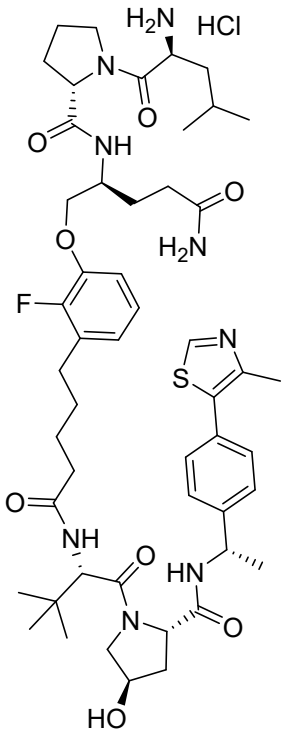
J190		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-Amino-7-([6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexil]oxi)-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida	897,40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,46-8,38 (m, 4H), 7,37-7,28 (m, 11H), 7,11-6,98 (m, 3H), 6,97-6,82-6,78 (m, 1H), 6,71-6,67 (m 1H), 6,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,42- 5,30 (m, 1H), 5,10 (dd, J = 11,2, 4,1 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,04-3,90 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,27-3,19 (m, 2H), 2,99-2,57 (m, 6H), 2,30-2,08 (m, 2H), 2,08-1,87 (m, 2H), 1,74-1,67 (m, 4H), 1,57-1,34 (m, 4H), 1,28-1,22 (m, 2H)
J191		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-Amino-7-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]butoxi]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida	869,35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,83 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 8,41-8,34 (m, 3H), 7,36-7,26 (m, 11H), 7,11-6,97 (m, 3H), 6,95-6,75 (m, 2H), 6,70 (d, J =8,2 Hz, 1H), 6,18-6,02 (m, 1H), 5,36 (dd, J = 12,9, 5,1 Hz, 1H), 5,28-5,05 (m, 1H), 4,45-4,09 (m, 2H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,31-3,00 (m, 2H), 3,00-2,57 (m, 6H), 2,09-1,96 (m, 6H), 1,86-1,78 (m, 6H)

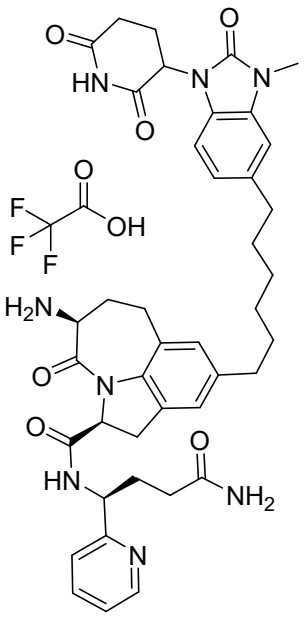
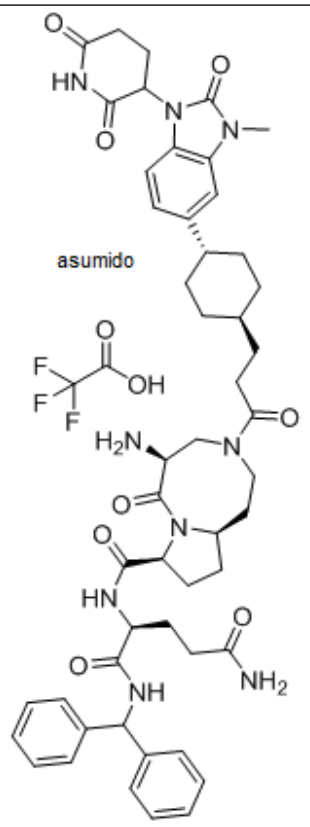
J192		Trifluoroacetato de (5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[4-[(1*r*,4*s*)-4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclohexil]butanoil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-aminida	930,65	(400 MHz, CDCl3) δ 9,88 (s, 1H), 8,43-8,34 (m, 1H), 7,89-7,78 (m, 1H), 7,28-7,16 (m, 9H), 6,93-6,84 (m, 2H), 6,74-6,72 (m, 1H), 6,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,01-5,98 (m, 1H) 5,17-5,14 (m, 1H), 4,44-3,93 (m, 10H), 3,20 (m, 8H), 3,01-1,87 (m, 22H), 1,77-1,71 (m, 4H), 1,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 1,21 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 1,17 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 1,17-1,15 (m, 2H), 1,15-1,13 (m, 1H)
J193		Clorhidrato de acetato de (3*R*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-5-	1037,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,58-8,43 (m, 4H), 8,31 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,49-7,36 (m, 4H), 7,39-7,29 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 2H), 7,03-6,95 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,10 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 4,92 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,47 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,24-4,14 (m, 1H), 4,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,99-3,91 (m, 2H), 3,79-3,57 (m, 2H), 3,52-3,37 (m, 1H), 3,14 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H),

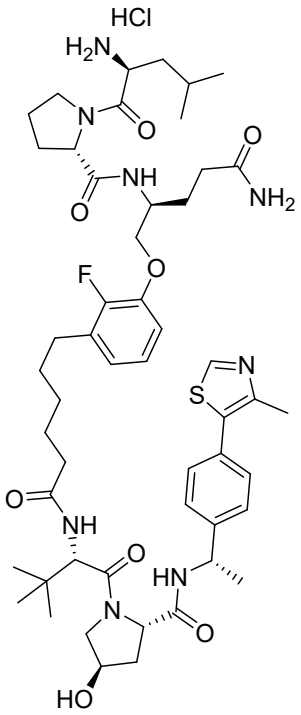
		[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-3-ilo		2,90-2,86 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,30-2,18 (m, 3H), 2,19-2,04 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 2H), 1,60 (s, 1H), 1,53-1,49 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,29-1,25 (m, 2H), 0,95 (s, 9H)
J194		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-amino-6-oxo-3-[3-[(1*s*,4*s*)-4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclohexil]propanoil]-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida	[(M - 1)]$^-$ = 914,15	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,85 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 11,4 Hz, 3H), 7,40-7,21 (m, 10H), 7,11-6,98 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,35 (dd, *J* = 12,5, 5,2 Hz, 1H), 4,53-4,39 (m, 3H), 4,24 (s, 1H), 4,02 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 3,84-3,49 (m, 2H), 3,30-3,16 (m, 1H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,76-2,58 (m, 1H), 2,16 - 2,11(m, 4H), 2,07-1,66 (m, 14H), 1,58-1,41 (m, 4H), 1,35-1,32 (m, 3H), 1,25-1,21 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H)

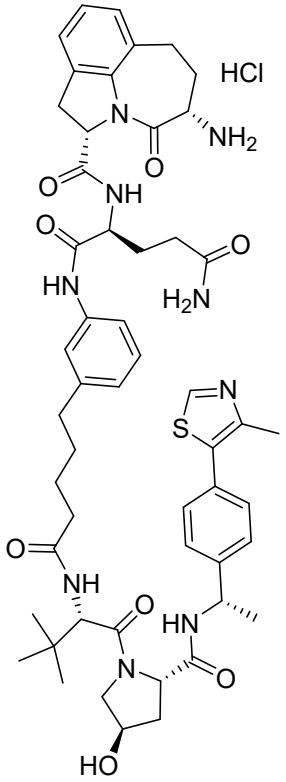
J195		Trifluoroacetato de (5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[4-[(1*s*,4*r*)-4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclohexil]butanoil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-aminida	930,50	(400 MHz, CDCl3) δ 11,32-11,20 (m, 10H), 11,00-10,98 (m, 1H), 10,96-10,90 (m, 2H), 10,11 (s, 1H), 9,29-9,26 (m, 1H), 8,51-8,43 (m, 2H), 8,29-8,25 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,84 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 3H), 6,93-6,82 (m, 1H), 6,75 (d, J = 15,5 Hz, 2H), 6,55-6,52 (m, 2H), 6,39-6,32 (m, 4H), 6,15-6,04 (m, 3H), 5,92-5,87 (m, 6H), 5,68 (s, 2H), 5,52-5,49 (m, 2H), 5,32-5,28 (m, 3H), 5,16-5,12 (m, 8H)

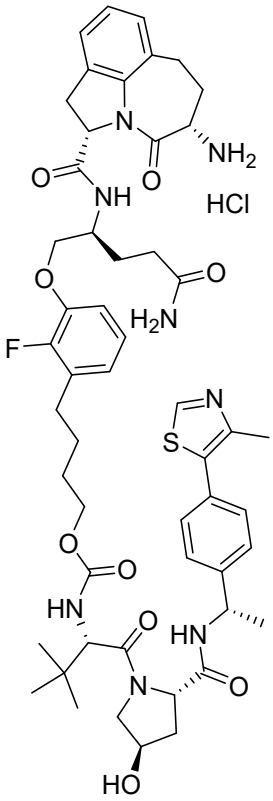
J196		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-5-amino-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	1018,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,44-8,35 (m, 2H), 8,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,38-7,17 (m, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,84-6,80 (m, 1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,55-4,33 (m, 4H), 4,26 (d, *J* = 16,4 Hz, 3H), 4,03 (t, *J* = 14,0 Hz, 3H), 3,92 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,77 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,71-3,58 (m, 2H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,24-3,18 (m, 1H), 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,23-2,08 (m, 6H), 2,07-1,61 (m, 6H), 1,60-1,42 (m, 7H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,31-1,22 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)

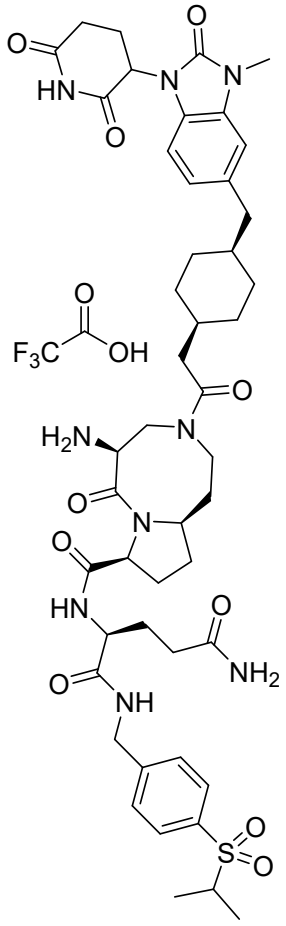
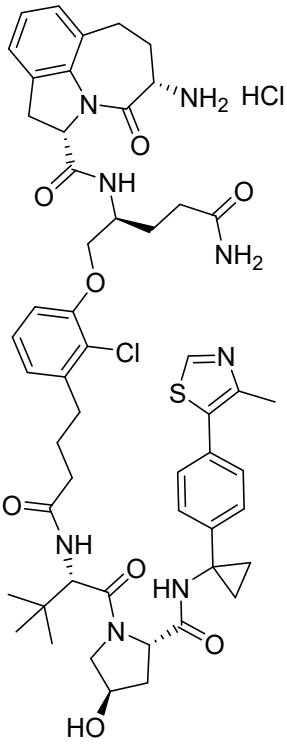
J197		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-amino-4-metilpentanoil]pirrolidin-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	963,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 2H), 8,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,00 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 6,81 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,47-4,34 (m, 1H), 4,27 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,69-3,59 (m, 6H), 3,47-3,37 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 5H), 1,60 (s, 1H), 1,57-1,53 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (s, 15H)

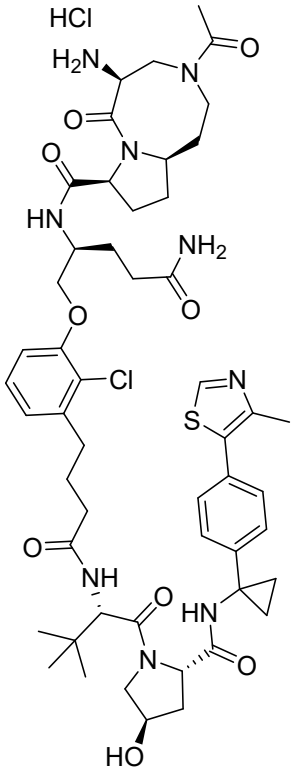
J198		Trifluoroacetato de (4*S*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-6-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-(piridin-2-il)butanamida	749,30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,75-8,68 (m, 1H), 8,59-8,54 (m, 1H), 8,40-8,29 (m, 2H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,87-6,81 (m, 2H), 6,78-6,70 (m, 1H), 5,34-5,30 (m, 1H), 5,18-5,13 (m, 1H), 4,84-4,75 (m, 1H), 4,24-4,12 (m, 1H), 3,48-3,34 (m, 2H), 3,14-3,03 (m, 2H), 2,92-2,69 (m, 3H), 2,68-2,54 (m, 4H), 2,46-2,37 (m, 2H), 2,19-1,92 (m, 8H), 1,60-1,44 (m, 4H), 1,35-1,25 (m, 4H)
J199		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-amino-6-oxo-3-[3-[(1*r*,4*r*)-4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclohexil]propanoil]-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)penta	916,40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,85 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,41-7,19 (m, 12H), 7,09 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 4,58-4,33 (m, 4H), 4,24-4,21 (m, 1H), 4,02 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,86-3,84 (m, 2H), 3,09-2,84 (m, 3H), 2,64-2,61 (m, 2H), 2,10- 2,07 (m, 11H), 1,87-1,53 (m, 14H)

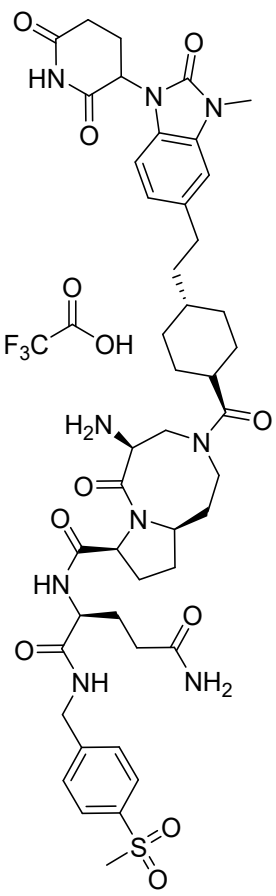
		nodiamida		
J200		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-amino-4-metilpentanoil]pirrolidin-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]hexanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	977,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,17-8,15 (m, 2H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 6,84-6,75 (m, 1H), 4,93-4,91 (m, 1H), 4,51 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,43-4,41 (m, 2H), 4,38-4,30 (m, 4H), 4,06-3,87 (m, 4H), 3,73 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,51-3,38 (m, 2H), 2,58-2,55 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,18-1,92 (m, 7H), 1,85-1,80 (m, 7H), 1,59-1,45 (m, 7H), 1,39-1,36 (m, 3H), 1,29-1,24 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)

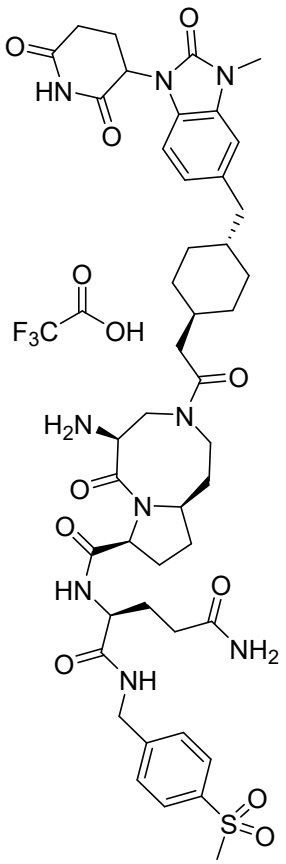
J201		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-*N*-[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]pentanodiamida	[(M - H)]$^-$ = 974,10	Utilizado en la siguiente etapa directamente sin purificación

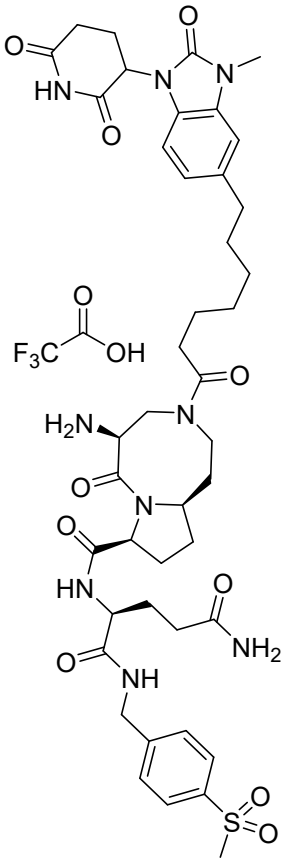
J202		Clorhidrato de *N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de 4-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluorofenil]butilo	997,75	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,52 -8,41 (m, 2H), 8,30 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 7,15 (s, 2H), 7,07 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,85 (q, *J* = 5,1, 4,3 Hz, 1H), 5,10 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 4,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 18,7, 10,8 Hz, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,63 (dt, *J* = 16,4, 6,5 Hz, 1H), 3,50-3,37 (m, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,88 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,62 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28-2,11 (m, 1H), 2,08 (s, 4H), 2,03 (s, 1H), 1,78 (dq, *J* = 9,8, 3,4 Hz, 2H), 1,64-1,52 (m, 6H), 1,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,29-1,18 (m, 1H), 0,94 (s, 9H)

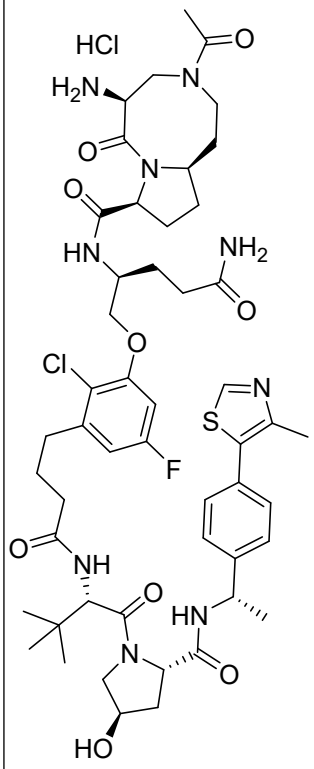
J203		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-6-oxo-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-[[4-(propano-2-sulfonil)fenil]metil]pentanodiamida	946,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,63-8,48 (m, 1H), 8,24 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,53 (dd, *J* = 8,2, 6,5 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,15-6,94 (m, 2H), 6,93-6,67 (m, 2H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,46-4,35 (m, 3H), 4,27-3,88 (m, 2H), 3,80-3,58 (m, 2H), 3,50-3,38 (m, 2H), 3,32-3,18 (m, 5H), 3,01-2,84 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,65-2,59 (m, 3H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 4H), 2,07-1,52 (m, 9H), 1,52-1,19 (m, 10H), 1,14 (dd, *J* = 6,9, 2,8 Hz, 6H)
J204		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-clorofenil]butanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-	995,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09-9,02 (m, 1H), 8,88-8,82 (m, 1H), 8,53-8,47 (m, 2H), 8,30 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,38-7,28 (m, 5H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,14-7,03 (m, 2H), 7,10-7,01 (m, 2H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,87-6,80 (m, 1H), 5,16-5,10 (m, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,14-4,01 (m, 4H), 3,69-3,64 (m, 2H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 2H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,73-2,65 (m, 2H), 2,46

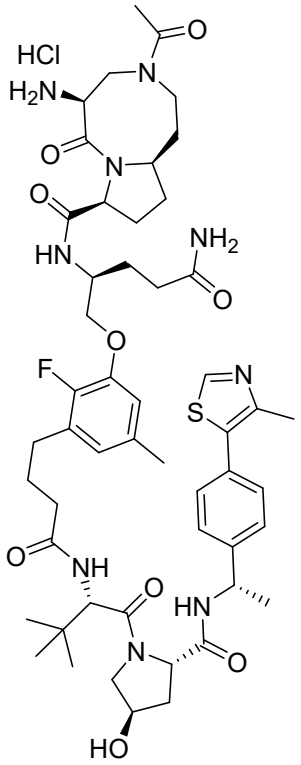
		hidroxi-N-[1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]pirrolidina-2-carboxamida		(s, 3H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,29-1,97 (m, 8H), 1,93-1,69 (m, 6H), 1,27-1,15 (m, 4H), 0,97 (s, 9H)
J205		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-5-amino-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-clorofenil]butanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]pirrolidina-2-carboxamida	1018,50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,89-8,81 (m, 1H), 8,55-8,49 (m, 1H), 8,42-8,35 (m, 1H), 8,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,37-7,28 (m, 5H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,58 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,44-4,35 (m, 3H), 4,29-4,23 (m, 2H), 4,09-4,02 (m, 2H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,69-3,62 (m, 2H), 3,62-3,56 (m, 4H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,72-2,64 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,26-2,10 (m, 8H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,93-1,73 (m, 10H), 1,26-1,14 (m, 4H), 0,96 (s, 9H)

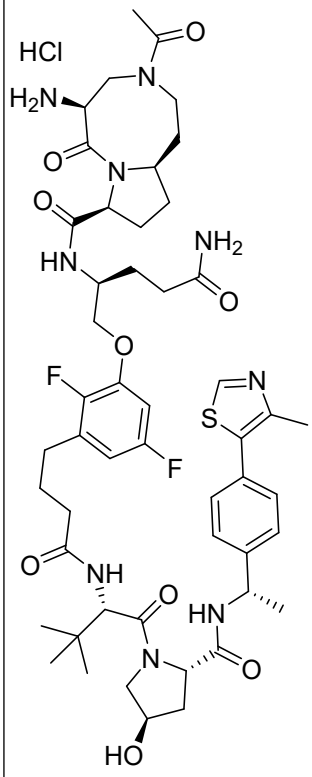
J206		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-amino-6-oxo-3-[(1*r*,4*r*)-4-[2-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]etil]ciclohexano carbonil]-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-[(4-metanosulfonilfenil)metil]pentanodiamida	918,35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,46-8,26 (m, 3H), 7,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 6,91-6,78 (m, 2H), 5,77 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,35 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,73-4,65 (m, 16H), 4,52-4,36 (m, 3H), 4,25 (dd, *J* = 19,0, 11,7 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,98-2,71 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,14-2,11 (m, 1H), 2,06-1,67 (m, 8H), 1,52-1,47 (m, 2H), 1,37-1,01 (m, 4H)

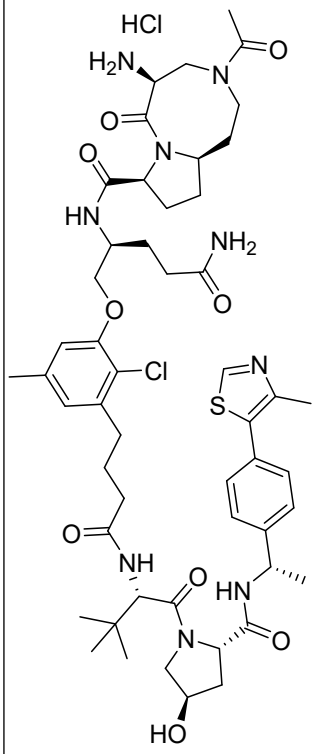
J207		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-((5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-3-(2-((1*r*,4*S*)-4-((1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metil)ciclohexil) acetil)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocina-8-carboxamido)-*N*1-(4-(metilsulfonil)bencil)pentanodiamida	918,40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 8,57 (q, J = 4,0, 2,5 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,27 (s, 2H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,87-6,74 (m, 2H), 5,33 (dd, J = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 4,51-4,34 (m, 4H), 4,30-4,09 (m, 3H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,81 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,14-2,81 (m, 3H), 2,77-2,55 (m, 3H), 2,38-2,07 (m, 6H), 2,04-1,62 (m, 13H), 1,04-0,86 (m, 4H)

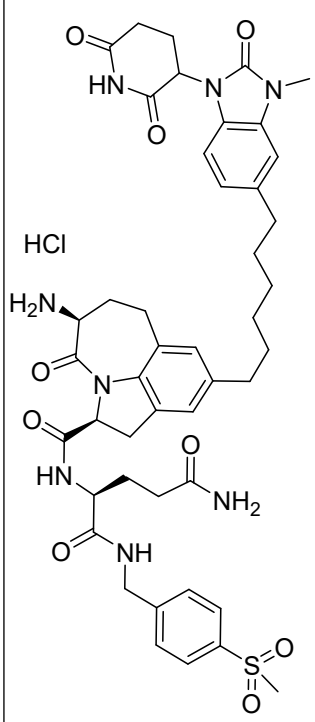
J208		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-((5*S*,8*S*,10*aR*)-5-amino-3-(7-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)heptanoil)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocina-8-carboxamido)-N1-(4-(metilsulfonil)bencil)pentanodiamida	892,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,62-8,56 (m, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,34-8,26 (m, 2H), 7,87 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,35 (dd, *J* = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 4,52- 4,36 (m, 4H), 4,30-4,17 (m, 3H), 3,96 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,82 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,76-2,67 (m, 1H)), 2,66-2,58 (m, 3H), 2,34-2,18 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 2H), 2,04-1,86 (m, 4H), 1,85-1,76 (m, 3H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,65-1,48 (m, 5H), 1,40-1,29 (m, 4H)

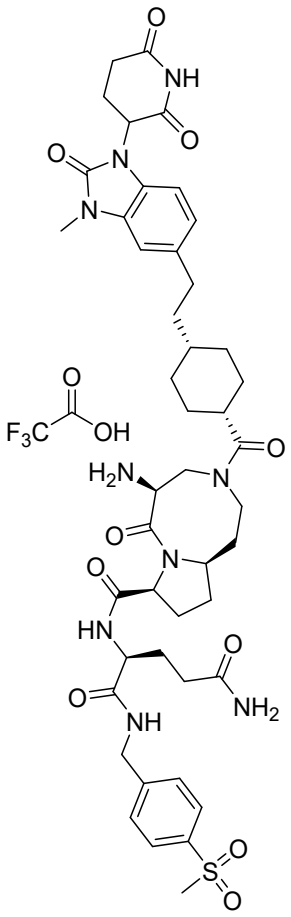
J209		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-5-amino-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-cloro-5-fluorofenil]butanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	1024,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,54-8,30 (m, 3H), 8,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,60-7,43 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 6,80-6,76 (m, 2H), 5,00-4,93 (m, 1H), 4,55-4,44 (m, 3H), 4,30-4,24 (m, 3H), 4,18-4,08 (m, 3H), 3,63-3,61 (m, 2H), 3,60-3,58 (m, 4H), 2,95-2,91 (m, 3H), 2,70-2,67 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,31-2,27 (m, 2H), 2,21-2,15 (m, 3H), 2,13-2,03 (m, 4H), 1,95-1,82 (m, 8H), 1,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H)

J210		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-5-amino-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2-fluoro-5-metilfenil]butanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	1004,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,48-7,36 (m, 4H), 7,35-7,22 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,61 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,47-4,33 (m, 2H), 4,30-4,21 (m, 3H), 4,01 (t, *J* = 12,1 Hz, 3H), 3,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,77 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 16,5 Hz, 3H), 3,47-3,37 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 1H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,33-2,19 (m, 6H), 2,20-2,08 (m, 6H), 2,07-1,89 (m, 1H), 1,88-1,65 (m, 8H), 1,60-1,45 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)

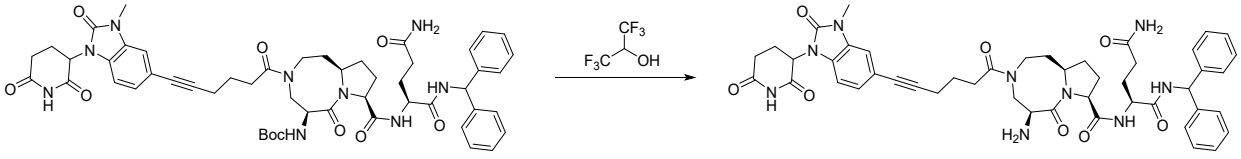
J211		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-5-amino-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-il]formamido]-4-carbamoilbutoxi]-2,5-difluorofenil]butanamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	1008,15	se utilizó crudo directamente sin purificación

J212		Clorhidrato de (5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-5-amino-N-((*S*)-5-amino-1-(2-cloro-3-(4-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(((*S*)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-4-oxobutil)-5-metilfenoxi)-5-oxopentan-2-il)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocina-8-carboxamida	1020,05.	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,58-8,53 (m, 1H), 8,44-8,33 (m, 2H), 8,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,48-7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,33-7,20 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,78-6,75 (m, 1H), 6,73-6,67 (m, 1H), 4,98-4,87 (m, 1H), 4,57-4,34 (m, 3H), 4,28-4,20 (m, 3H), 4,13-3,97 (m, 3H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 2H), 3,29-3,13 (m, 2H), 2,69-2,57 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,36-2,23 (m, 5H), 2,22-2,08 (m, 6H), 2,06-1,64 (m, 12H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H)

J213		Clorhidrato de (2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-6-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-*N*-[(4-metanosulfonilfenil)metil]pentanodiamida	883,40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,63 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,50-8,43 (m, 3H), 7,85 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,05-6,94 (m, 3H), 6,90-6,80 (m, 3H), 5,41-5,31 (m, 1H), 5,20-5,12 (m, 1H), 4,38 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,27-4,14 (m, 2H), 3,47 – 3,38 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,15-3,11(m, 2H), 2,97-2,86 (m, 2H), 2,79-2,57 (m, 5H), 2,26-2,10 (m, 3H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,94-1,77 (m, 2H), 1,65-1,47 (m, 5H), 1,38-1,28 (m, 4H)

J214		Trifluoroacetato de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-amino-6-oxo-3-[(1s,4s)-4-[2-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]etil]ciclohexano carbonil]-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-[(4-metanosulfonilfenil)metil]pentanodiamida	918,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,59 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,41-8,26 (m, 3H), 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,07-6,98 (m, 2H), 6,87 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,35 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,46-4,44 (m, 1H), 4,41-4,39 (m, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,87-3,75 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,73-2,59 (m, 5H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 2H), 2,16-2,09 (m, 2H), 2,04-1,87(m, 4H), 1,84-1,70 (m, 6H), 1,67-1,43 (m, 10H)

(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-amino-3-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida (Intermedio J79)

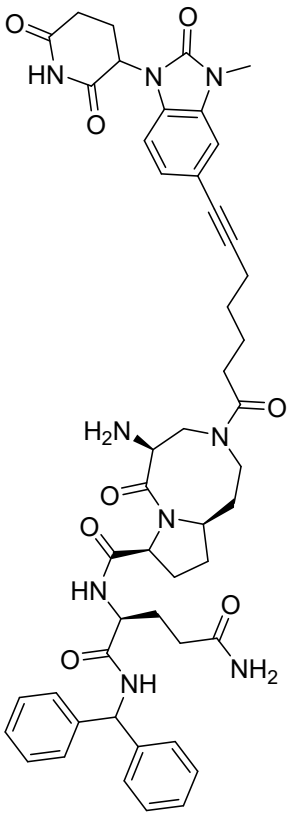


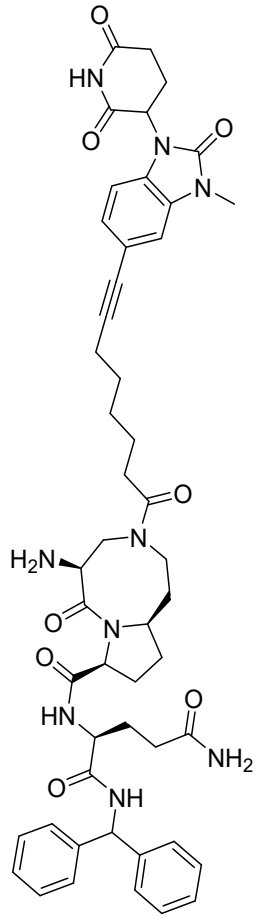
[0001105] Una solución de *N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hex-5-inoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0,31 mmol) en $(CF_3)_2CHOH$ (15,0 ml) se agitó durante 4 días a 65 ºC bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante Prep-TLC (CH_2Cl_2:MeOH = 10:1) para

producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (180 mg, 64 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 16,0, 7,9 Hz, 1H), 7,36-7,19 (m, 12H), 7,14-7,07 (m, 2H), 6,75 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 5,38 (dd, J = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,45-4,27 (m, 5H), 4,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,00-3,72 (m, 3H), 3,72-3,43 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,79-2,55 (m, 2H), 2,49-2,41 (m, 2H), 2,20-1,89 (m, 3H), 1,89-1,54 (m, 10H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 872,50.

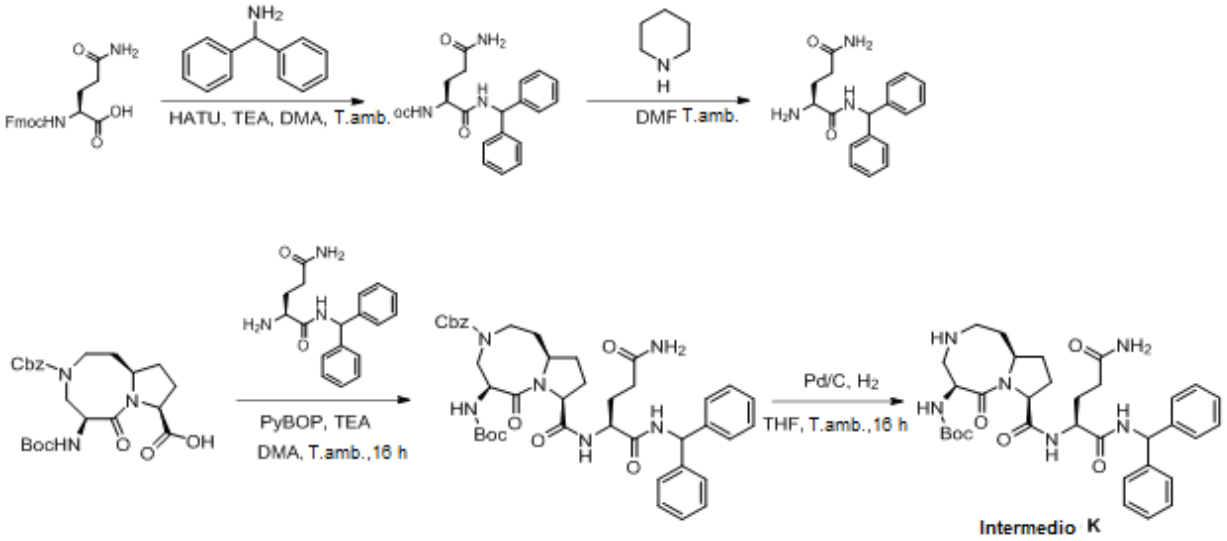
[0001106] Los siguientes intermedios en la **Tabla 54** se prepararon de acuerdo con el procedimiento anterior para preparar el Intermedio J79.

Tabla 54. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H RMN**
J80		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-amino-3-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hept-6-inoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida	886,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 8,5, 6,0 Hz, 1H), 8,20-8,10 (m, 1H), 7,41-7,20 (m, 12H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,38 (dd, J = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 4,47-4,27 (m, 3H), 4,12 (s, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,77-3,55 (m, 2H), 3,52-3,38 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,27-3,15 (m, 1H), 3,05-2,80 (m, 1H), 2,80-2,57 (m, 3H), 2,48-2,26 (m, 3H), 2,23-1,40 (m, 17H).

J81		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-amino-3-[8-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]oct-7-inoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida	900,3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78-7,55 (m, 1H), 7,50-7,15 (m, 9H), 7,15-6,86 (m, 2H), 6,82-6,58 (m, 1H), 6,19 (dd, J = 8,2, 4,5 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,35-4,18 (m, 1H), 4,11-3,90 (m, 1H), 3,90-3,59 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,30-3,10 (m, 1H), 2,95-1,36 (m, 20H), 1,35-1,21 (m, 3H), 0,99-0,79 (m, 2H).

_N_-[(5_S_,8_S_,10a_R_)-8-[[(1_S_)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-octahidro-1_H_-pirrolo[1,2-_a_][1,5]diazocin-5-il]carbamato de _terc_-butilo (Intermedio K)

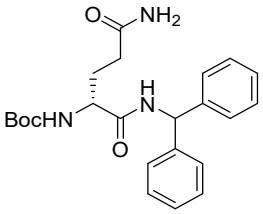


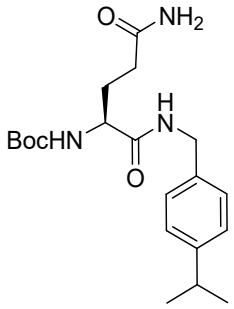
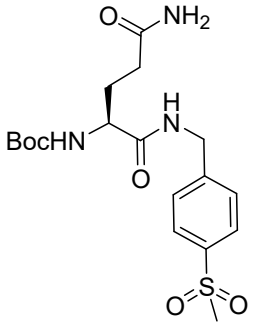
[0001107] Etapa 1: _N_-[(1_S_)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamato de 9_H_-

fluoren-9-ilmetilo. A una solución de ácido (2*S*)-4-carbamoil-2-[[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino]butanoico (sintetizado de acuerdo con la literatura WO2007/1306) (20,0 g, 54,3 mmol) y TEA (11,0 g, 110 mmol) en DMA (400 ml) se agregaron difenilmetanamina (10,9 g, 0,06 mmol) y HATU (24,8 g, 0,065 mmol) a 25 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h. El producto se precipitó mediante la adición lenta de agua (200 ml) a temperatura ambiente y se recolectó mediante filtración y se lavó con agua (2 x 50,0 ml). Los sólidos se trituraron con acetona (100 ml) durante 30 min. Después de filtración, la torta filtrada se recolectó y se lavó con acetona (2 x 30,0 ml). Los sólidos se secaron bajo vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (38,0 g, 73 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (td, J = 7,5, 2,1 Hz, 2H), 7,37-7,20 (m, 12H), 6,78 (s, 1H), 6,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33-4,08 (m, 4H), 2,30-2,03 (m, 2H), 1,91 (ddt, J = 15,1, 10,3, 5,2 Hz, 1H), 1,79 (ddt, J = 13,6, 9,2, 4,9 Hz, 1H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 534,40.

[0001108] Los intermedios en la **Tabla 55** se prepararon de acuerdo con la Etapa 1 del procedimiento para preparar el Intermedio K.

Tabla 55. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
K-1-1		*N*-[(1*R*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamato de *terc*-butilo	412,15	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,36-7,32 (m, 4H), 7,27 (dd, J = 8,6, 6,4 Hz, 6H), 6,17 (s, 1H), 4,16 (dd, J = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 2,30 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 1H), 1,46 (s, 9H)

K-1-2		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[(4-isopropilfenil)metil]carbamoil]propil]carbamato de *terc*-butilo	378,30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45-8,16 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,19-715 (m, 4H), 6,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,25 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,97-3,78 (m, 1H), 2,86 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,13 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 1,96-1,64 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,19 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H)
K-1-3		*N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[(4-metanosulfonilfenil)metil]carbamoil]propil]carbamato de *terc*-butilo	414,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,38 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H),3,91 (td, *J* = 8,5, 5,4 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,11 (dt, *J* = 8,6, 6,1 Hz, 2H), 1,87 (ddt, *J* = 14,4, 9,3, 5,9 Hz, 1H), 1,72 (ddd, *J* = 15,0, 12,1, 7,5 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H)

[0001109] Etapa 2: (2*S*)-2-Amino-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida. A una solución agitada de *N*-[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (4,00 g, 7,50 mmol) en DMF (10,0 ml) se agregó piperidina (5,00 ml) en forma de gotas a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: Spherical C^{18}, 20 - 40 um, 330 g; Fase móvil A: agua (más 10 mmol/L de NH_4HCO_3); Fase móvil B: ACN; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Gradiente: 30 % de B - 50 % de B en 20 min; Detector: UV

254/220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se recolectaron a 39 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (2,0 g, 86 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,39-7,21 (m, 10H), 6,70 (s, 1H), 6,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 8,3, 5,0 Hz, 1H), 2,23-2,03 (m, 2H), 1,85 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,65-1,51 (m, 1H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 312,10.

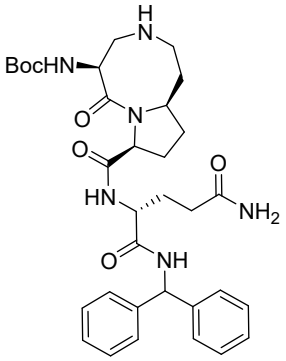
[0001110] Etapa 3: (5*S*,8*S*,10a*R*)-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocina-3-carboxilato de bencilo. A una solución agitada de ácido (5*S*,8*S*,10a*R*)-3-[(benciloxi)carbonil]-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocina-8-carboxílico (1,00 g, 2,17 mmol), (2*S*)-2-amino-*N*-(difenilmetil)pentanodiamida (0,74 g, 2,38 mmol) y TEA (0,44 g, 4,33 mmol) en DMA (20,0 ml) se agregó PyBOP (1,69 g, 3,25 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (60,0 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (1,50 g, crudo): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,13 (m, 15H), 6,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,71-5,45 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,64 (dd, J = 60,9, 9,1 Hz, 2H), 4,38-4,18 (m, 1H), 3,77-3,50 (m, 2H), 3,35 (s, 1H), 2,50-2,29 (m, 2H), 2,19 (dd, J = 26,1, 16,3 Hz, 3H), 2,02-1,89 (m, 3H), 1,73-1,52 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 755,25.

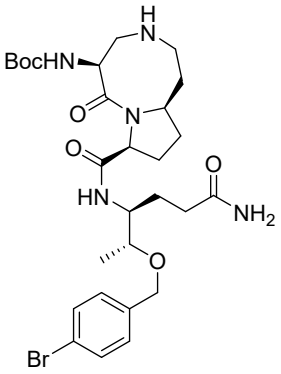
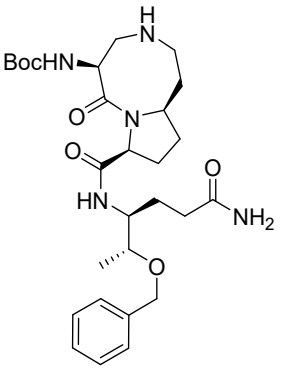
[0001111] Etapa 4: *N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-octahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato. A una solución de bencil (5*S*,8*S*,10a*R*)-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocina-3-carboxilato de *terc*-butilo (10,0 g, 13,3 mmol) en THF (200 ml) se agregó paladio sobre carbón activado al 10 % (140 mg) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se desgasificó durantre tres veces y se hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h utilizando un balón de hidrógeno. Se filtró la mezcla resultante. la torta de filtro se lavó con THF (3 x 20,0 ml). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 μm, 80 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L TEA); Eluyente B: ACN; Gradiente:

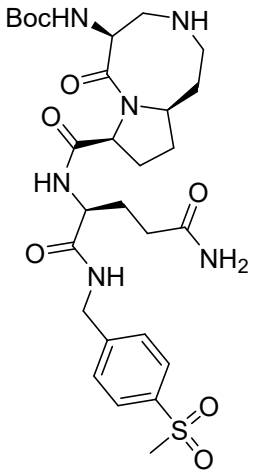
35 % - 55 % de B en 15 min; Índice de Fluidez: 50 ml/min; Detector: UV 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 48 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (7,0 g, 85 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40-7,18 (m, 11H), 6,78 (s, 1H), 6,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,70-4,58 (m,1H), 4,36 (dt, J = 19,5, 10,2 Hz, 2H), 4,30-4,17 (m, 1H), 3,13 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,02 (td, J = 6,6, 3,9 Hz, 2H), 2,80 (dd, J = 11,9, 6,2 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 2,47-2,23 (m, 2H), 2,02 (td, J = 14,2, 12,5, 6,4 Hz, 2H), 1,91-1,64 (m, 4H), 1,39 (s, 10H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 621,30.

[0001112] Los intermedios en la **Tabla 56** se prepararon de acuerdo con la Etapa 4 del procedimiento para preparar el Intermedio K.

Tabla 56. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
K1		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*R*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-octahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	621,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,45-7,16 (m, 11H), 6,76 (s, 1H), 6,62 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 18,3, 8,7 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,41-4,17 (m, 2H), 3,62 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,07 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 2,93-2,77 (m, 1H), 2,72 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,62 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,32-1,62 (m, 9H), 1,39 (s, 9H)

K2		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(3*S*,4*R*)-4-[(4-bromofenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamoil]-6-oxo-octahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	624,00, 626,00	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,35-7,27 (2, 3H), 7,16 (s, 1H), 6,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,71-4,26 (m, 6H), 3,76-3,64 (m, 1H), 3,39 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,18-3,01 (m, 1H), 2,80 (dd, J = 11,9, 6,1 Hz, 1H), 2,75-2,59 (m, 2H), 2,36-2,22 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,97-1,64 (m, 3H), 1,60-1,41 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,36-1,32 (m, 2H), 1,05 (d, J = 6,2 Hz, 3H)
K3		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(3S,4R)-4-(benciloxi)-1-carbamoilpentan-3-il]carbamoil]-6-oxo-octahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	546,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,39-7,23 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 6,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,68-4,57 (m, 1H), 4,56-4,40 (m, 2H), 4,39-4,27 (m, 2H), 3,75-3,63 (m, 1H), 3,39 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,24-3,08 (m, 2H), 2,90-2,76 (m, 1H), 2,67 (q, J = 12,2, 11,3 Hz, 2H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,08-1,79 (m, 4H), 1,61-1,41 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,36-1,32 (m, 2H), 1,06 (d, J = 6,2 Hz, 3H)

K4		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[(3-carbamoil-1-[[(4-metanosulfonilfenil)metil]carbamoil]propil)carbamoil]-6-oxo-octahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamato de *terc*-butilo	623,15	(300 MHz, CDCl3) δ 9,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,98-7,80 (m, 3H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,93-4,86 (m, 1H), 4,61-4,19 (m, 5H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,17-3,09 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,76-2,71 (m, 1H), 2,63-2,28 (m, 2H), 2,28-1,98 (m, 2H), 1,61-1,48 (m, 1H), 1,44 (s, 9H)

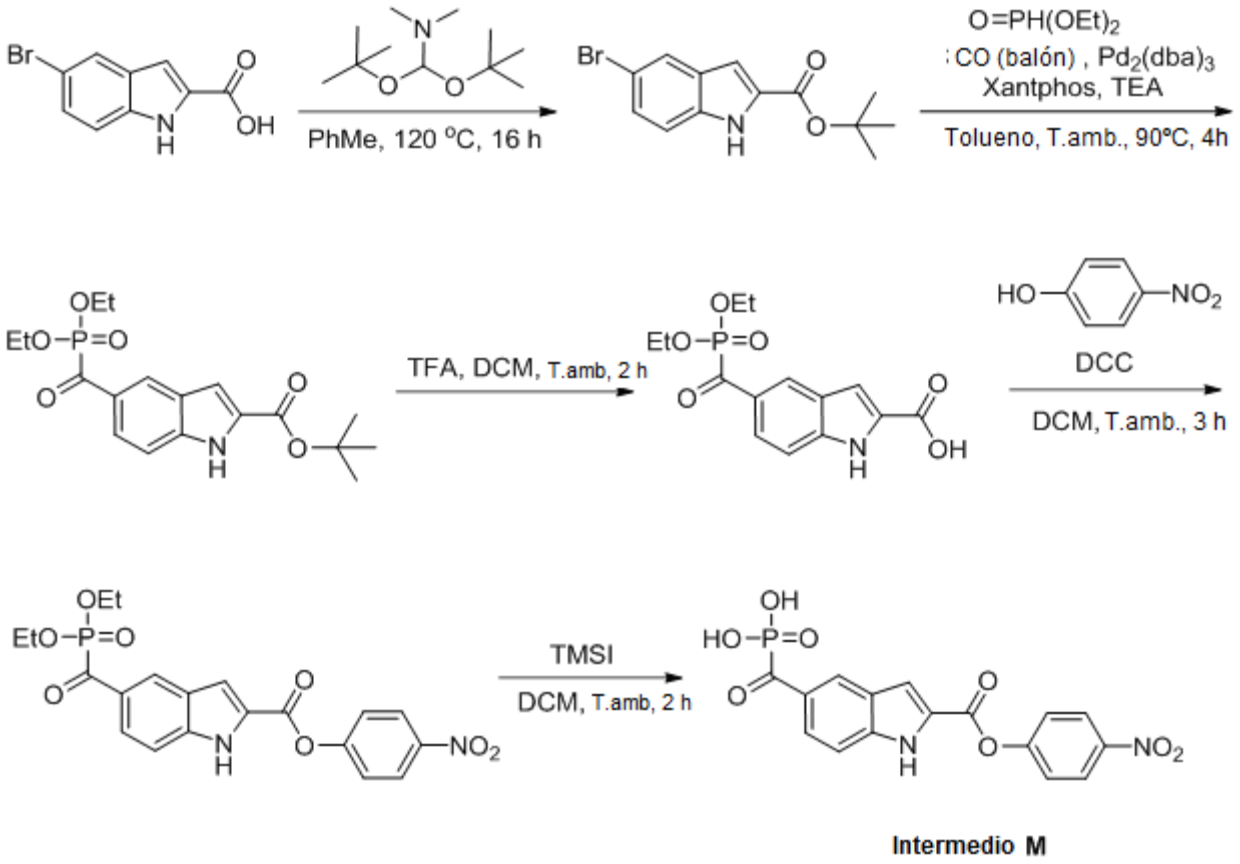
Ácido 5-[(Dietoxifosforil)metil]-1*H*-indol-2-carboxílico (Intermedio L)



Intermedio L

[0001113] A una solución agitada de 5-[(dietoxifosforil)metil]-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (sintetizada de acuerdo con la literatura WO2010/077589) (5,00 g, 14,8 mmol) en THF (50,0 ml) se agregó H_2O (50,0 ml) y LiOH (5,29 g, 221 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH 6 con HCl acuoso (1 M). Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con agua (2 x 10,0 ml). Luego se secó en vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,20 g, 48 %): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59 (ddd, J = 3,4, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,42 (dq, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,24 (dt, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 4,03 (dqd, J = 8,1, 7,1, 2,9 Hz, 4H), 3,34 (s, 1H), 3,29 (s, 1H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 6H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 312,10.

Ácido 2-(4-Nitrofenoxicarbonil)-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico (Intermedio M)



Intermedio M

[0001114] Etapa 1: 5-bromo-1*H*-indol-2-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla de ácido 5-bromo-1*H*-indol-2-carboxílico (45,0 g, 188 mmol) en tolueno (900 ml) se calentó a 120 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se agregó [bis(trimetil-lambda4-oxidanil)metil]dimetilamina (67,2 g, 375 mmol) en forma de gotas sobre 1 a 120 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 120 °C. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo/EtOAc (10:1) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (27,0 g, 49 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,90 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 1,57 (s, 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M - 1)]^-$ = 293,90, 295,90.

[0001115] Etapa 2: 5-((dietoxifosforil)carbonil)-1*H*-indol-2-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 5-bromo-1*H*-indol-2-carboxilato de *terc*-butilo (3,00 g, 10,2 mmol) y fosfonato de dietilo (1,40 g, 10,2 mmol) en tolueno (60,0 ml) se agregaron $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (524 mg, 0,51 mmol), XantPhos (293 mg, 0,51 mmol) y TEA (1,03 g, 10,2 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 a 90

ºC bajo atmósfera de CO (1,5 atm.). La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta filtrada se lavó con DCM (3 x 15,0 ml). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante flash de fase inversa con las siguientes condiciones (Columna: Spherical C^{18}, 20~40 um, 330 g; Fase móvil A: agua (más 0,05 % FA), Fase móvil B: ACN; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Gradiente (B %): 40 %~70 %, 30 min; Detector: UV 254/220 nm; Tr: 35 min.) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo oscuro (2,0 g, 52 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28 (s, 1H), 8,76 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 4,23-4,15 (m, 4H), 1,58 (s, 9H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 6H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 382,05.

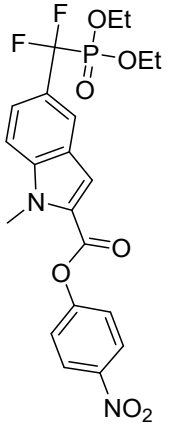
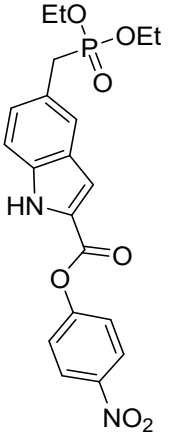
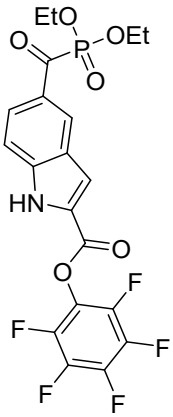
[0001116] Etapa 3: Ácido 5-((Dietoxifosforil)carbonil)-1*H*-indol-2-carboxílico. A una solución agitada de 5-[(dietoxifosforil)carbonil]-1*H*-indol-2-carboxilato de *terc*-butilo (9,00 g, 23,6 mmol) en DCM (180 ml) se agregó TFA (90,0 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo vacío para producir el compuesto del título como un sólido amarillo marrón (7,2 g, 94 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,36 (s, 1H), 8,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 4,19 (dqd, J = 8,4, 7,1, 1,6 Hz, 4H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 6H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 326,05.

[0001117] Etapa 4: 5-((dietoxifosforil)carbonil)-1*H*-indol-2-carboxilato de 4-nitrofenilo**.** A una mezcla agitada ácido 5-[(dietoxifosforil)carbonil]-1*H*-indol-2-carboxílico (500 mg, 1,54 mmol) y *p*-nitrofenol (321 mg, 2,31 mmol) en DCM (15,0 ml) se agregó DCC (476 mg, 2,31 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones (Columna: Spherical C^{18}, 20~40 um, 120 g; Fase móvil A: agua, Fase móvil B: ACN; Índice de Fluidez: 45 ml/min; Gradiente (B %): 40 %~70 %, 30 min; Detector: UV 254/220 nm; Tr: 32 min.) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (300 mg, 44 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,41-8,38 (m, 2H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,68-7,65 (m, 1H), 4,26-4,17 (m, 4H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 6H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M - 1)]^-$ = 444,95.

[0001118] Los intermedios en la **Tabla 57** se prepararon de acuerdo con la Etapa 4 del

procedimiento para preparar el Intermedio M.

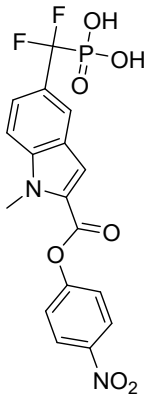
Tabla 57. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

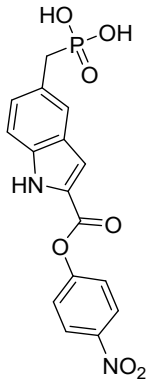
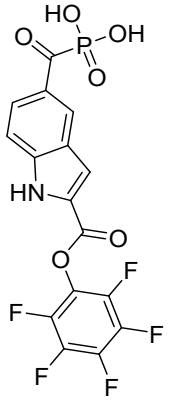
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: [(M + 1)]$^+$**	**^{1}H-RMN**
M-4-1		Carboxilato de 4-nitrofenil 5-[(dietoxifosforil)difluorometil]-1-metilindol-2-	483,1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44-8,31 (m, 2H), 8,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 4,32-4,15 (m, 4H), 4,13 (s, 3H), 1,35 (td, J = 7,1, 0,6 Hz, 6H).
M-4-2		Carboxilato de 4-nitrofenil 5-[(dietoxifosforil)metil]-1*H*-indol-2-	433,1	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,22 (s, 1H), 8,44-8,31 (m, 2H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,27 (dt, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,94 (dqd, J = 8,8, 7,1, 1,6 Hz, 4H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 6H).
M-4-3		Carboxilato de 2,3,4,5,6-pentafluorofenil 5-[(dietoxifosforil)carbonil]-1*H*-indol-2-	[M – 1]$^-$ = 489,9	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 8,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 4,21 (dqd, J = 8,3, 7,0, 1,6 Hz, 4H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

[0001119] Etapa 5: Ácido (2-((4-Nitrofenoxi)carbonil)-1*H*-indol-5-carbonil)fosfónico (Intermedio M). A una solución agitada de 5-[(dietoxifosforil)carbonil]-1*H*-indol-2-carboxilato de 4-nitrofenilo (300 mg, 0,67 mmol) en DCM (10,0 ml) se agregó TMSI (404 mg, 2,02 mmol) en forma de gotas a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones (Columna: Spherical C^{18}, 20~40 um, 120 g; Fase móvil A: agua, Fase móvil B: ACN; Índice de Fluidez: 45 ml/min; Gradiente (B %): 15 %~35 %, 20 min; Detector: UV 254/220 nm; Tr: 20 min.) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (150 mg, 57 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,76-12,70 (m, 1H), 8,94-8,91 (m, 1H), 8,41-8,36 (m, 2H), 8,05 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (q, J = 1,0 Hz, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M - 1)]^-$ = 388,85.

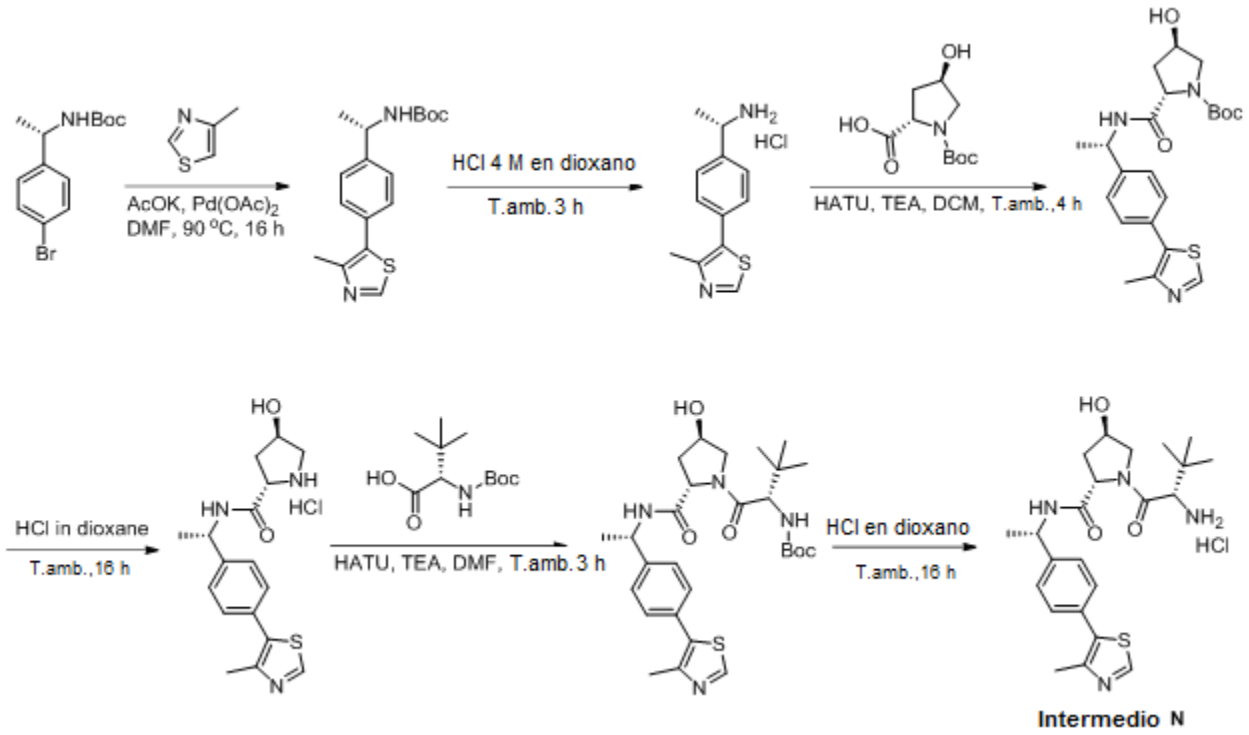
[0001120] Los intermedios en la **Tabla 58** se prepararon de acuerdo con la Etapa 5 del procedimiento para preparar el Intermedio M.

Tabla 58. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
M1		Ácido difluoro[1-metil-2-(4-nitrofenoxicarbonil)indol-5-il]metilfosfónico	$[M - 1]^-$ = 425,05	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,49-7,39 (m, 3H), 4,10 (s, 3H).

M2		Ácido [2-(4-nitrofenoxicarbonil)-1*H*-indol-5-il]metilfosfónico	377,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16 (s, 1H), 8,41-8,35 (m, 2H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,59 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 21,0 Hz, 2H).
M3		Ácido 2-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxicarbonil)-1H-indol-5-carbonilfosfónico	$[M - 1]^-$ = 433,80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H).

Clorhidrato de (2*S*, 4*R*)-1-[(2*S*)-2-Amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida (Intermedio N)

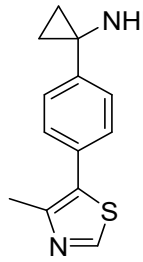


[0001121] Etapa 1: *N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamato de *terc*-butilo. A una solución de *N*-[(1*S*)-1-(4-bromofenil)etil]carbamato de *terc*-butilo (70,0 g, 233 mmol) y 4-metiltiazol (25,5 g, 257 mmol) en DMF (500 ml) se agregaron AcOK (45,8 g, 466 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (5,24 g, 23,3 mmol). Después que se agita durante 16 a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (4 x 300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo/EtOAc (10:1 a 8:1) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (30,0 g, 38 %): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,86 (s, 1H), 7,48-7,36 (m, 4H), 4,82-4,63 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 3H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + H)]^+$ = 319,15.

[0001122] Los intermedios en la **Tabla 59** se prepararon de acuerdo con la Etapa 1 del procedimiento para preparar el Intermedio N.

Tabla 59. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

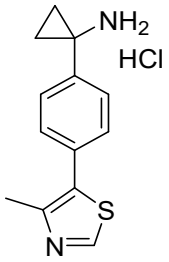
Interm	Estructura	Nombre Químico	MS:	^{1}H-RMN

edio			[(M + 1)]$^+$	
N-1-1		*N*-[1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]carbamato de *terc*-butilo	331,20	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (s, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,34 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,48 (m, 9H), 1,34-1,21 (m, 4H).

[0001123] Etapa 2: clorhidrato de (1*S*)-1-[4-(4-metil-1, 3-tiazol-5-il)fenil]etanamina. A una solución agitada de *N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamato de *terc*-butilo (30,0 g, 94,2 mmol) en dioxano (150 ml) se agregó una solución de HCl (gas) en 1,4-dioxano (4 M, 100 ml) en forma de gotas a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se filtró la mezcla resultante. la torta de filtro se lavó con EtOAc (2 x 50,0 ml) y se secó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (29,0 g, 97 %): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 10,11 (s, 1H), 7,75 (s, 4H), 4,63 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,73 (d, J = 6,9 Hz, 3H); LC/MS (ESI, *m/z*): [(M + H)]$^+$ = 219,10.

[0001124] Los intermedios en la **Tabla 60** se prepararon de acuerdo con la Etapa 2 del procedimiento para preparar el Intermedio N.

Tabla 60. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

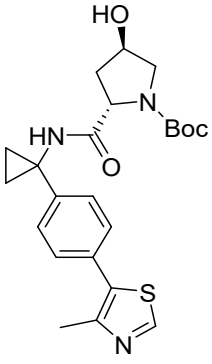
Intermedio	Estructura	Nombre Químico	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-RMN
N-2-1		Clorhidrato de 1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropan-1-amina	231,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (s, 1H), 9,18-9,15 (m, 3H), 7,54 (s, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,31-1,15 (m, 2H).

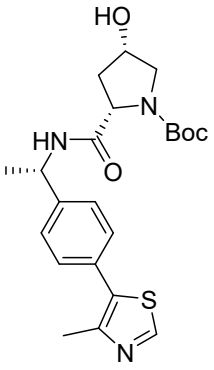
[0001125] Etapa 3: (2*S*, 4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1, 3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una mezcla agitada ácido

(2*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (24,0 g, 104 mmol) y HATU (46,6 g, 123 mmol) en DMF (300 ml) se agregaron clorhidrato de (1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etanamina (24,0 g, 94,2 mmol) y DIEA (36,5 ml, 283 mmol) en forma de gotas a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 4 a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (200 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (4 x 300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo/EtOAc (10:1 a 1:10) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (46,0 g, 96 %): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 7,50-7,41 (m, 4H), 5,08 (td, *J* = 7,7, 5,6 Hz, 1H), 4,44-4,27 (m, 2H), 3,57 (dt, *J* = 11,5, 3,7 Hz, 1H), 3,50 (dt, *J* = 11,4, 1,9 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,30-2,18 (m, 1H), 1,95 (ddd, *J* = 13,1, 8,6, 4,6 Hz, 1H), 1,56-1,46 (m, 3H), 1,44 s, 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + H)]^+$ = 432,15.

[0001126] Los intermedios en la **Tabla 61** se prepararon de acuerdo con la Etapa 3 del procedimiento para preparar el Intermedio N.

Tabla 61. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
N-3-1		(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo	444,15	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,88 (s, 1H), 7,47-7,31 (m, 4H), 4,41 (tt, *J* = 5,8, 3,1 Hz, 1H), 4,34-4,27 (m, 1H), 3,64-3,45 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,28 (dddt, *J* = 17,1, 11,8, 8,0, 2,2 Hz, 1H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,36-1,28 (m, 4H).

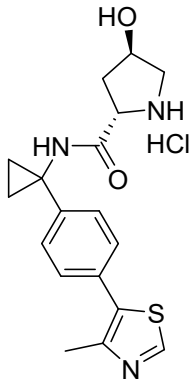
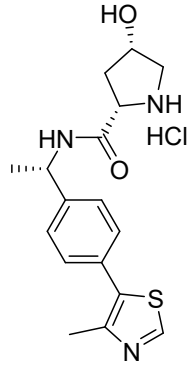
N-3-2		(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo	432,15	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 7,57-7,42 (m, 4H), 5,12-5,08 (m, 1H), 4,39-4,22 (m, 2H), 3,69-3,41 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,45-2,35 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,59-1,32 (m, 12H).

[0001127] Etapa 4: Clorhidrato de (2*S*, 4*R*)-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1, 3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida. A una solución agitada de (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (46,0 g, 107 mmol) en dioxano (300 ml) se agregó una solución de HCl (gas) en 1,4-dioxano (4 M, 150 ml) en forma de gotas a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se filtró la mezcla resultante. la torta de filtro se lavó con CH_2Cl_2 (3 x 50,0 ml) y se secó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (42,0 g, 96 %): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 10,11 (s, 1H), 7,66-7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,13 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,67-4,54 (m, 2H), 3,41 (dd, J = 12,1, 3,5 Hz, 1H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,56 (ddt, J = 13,5, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 1,98 (ddd, J = 13,4, 10,6, 4,0 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 7,0 Hz, 3H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + H)]^+$ = 332,1.

[0001128] Los intermedios en la **Tabla 62** se prepararon de acuerdo con la Etapa 4 del procedimiento para preparar el Intermedio N.

Tabla 62. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**

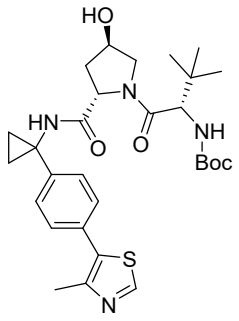
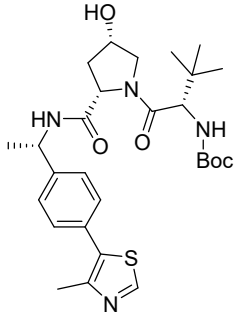
N-4-1		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-*N*-[1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]pirrolidina-2-carboxamida	344,2	(400 MHz, CD_3OD) δ 9,99 (s, 1H), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,63 (t, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 10,6, 7,5 Hz, 1H), 3,44 (dd, *J* = 12,1, 3,6 Hz, 1H), 3,36-3,34 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,56 (ddt, *J* = 13,4, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 2,11 (ddd, *J* = 13,4, 10,6, 4,0 Hz, 1H), 1,42-1,36 (m, 4H).
N-4-2		Clorhidrato de (2*S*,4*S*)-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	332,25	(400 MHz, CD_3OD) δ 10,04 (s, 1H), 7,59 (s, 4H), 5,15 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,55 (ddt, *J* = 5,0, 3,7, 2,5 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 10,1, 4,7 Hz, 1H), 3,42-3,37 (m, 2H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,27- 2,03 (m, 1H), 1,57 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

[0001129] Etapa 5: *N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo. A una mezcla agitada ácido (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoico (27,7 g, 120 mmol) y TEA (45,3 ml, 448 mmol) en DMF (400 ml) se agregaron clorhidrato de (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida (40,0 g, 109 mmol) y HATU (53,7 g, 142 mmol) en porciones a 0 ºC bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 a 25 ºC bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (300 ml) a 25 ºC. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (3 x 300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante trituración con EtOAc (300 ml). Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con EtOAc (2 x 40,0 ml). Esto resulta en el

compuesto del título como un sólido amarillo claro (50,0 g, 76 %): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 7,50-7,36 (m, 4H), 6,40 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,02 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,34-4,27 (m, 1H), 3,87 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 10,9, 4,0 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,24 (dd, J = 13,2, 7,8 Hz, 1H), 2,06-1,93 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,03 (s, 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + H)]^+$ = 545,40.

[0001130] Los intermedios en la **Tabla 63** se prepararon de acuerdo con la Etapa 5 del procedimiento para preparar el Intermedio N.

Tabla 63. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

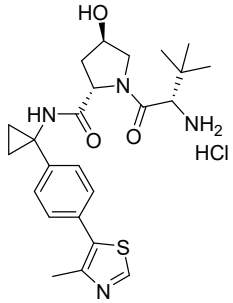
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
N-5-1		*N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	557,25	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,87 (s, 1H), 7,45-7,33 (m, 4H), 4,61 (dd, J = 9,1, 7,5 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 3,90 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,23 (ddt, J = 13,2, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 2,07 (ddd, J = 13,3, 9,2, 4,5 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,42-1,24 (m, 4H), 1,04 (s, 9H).
N-5-2		*N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo	545,25	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 7,49-7,41 (m, 4H), 5,03 (qt, J = 7,1, 3,7 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 9,2, 4,5 Hz, 1H), 4,40 (p, J = 4,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,00 (dd, J = 10,5, 5,0 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 10,4, 3,6 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,48-2,39 (m, 1H), 1,92 (dt, J = 13,3, 4,4 Hz, 1H),

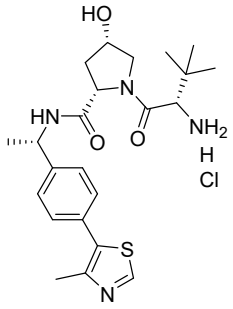
				1,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,04 (s, 9H).

[0001131] Etapa 6: Clorhidrato de (2*S*, 4*R*)-1-[(2*S*)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida (Intermedio N). A una mezcla agitada *N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo (49,0 g, 90,0 mmol) en MeOH (100 ml) y dioxano (400 ml) se agregó una solución de HCl (gas) en 1,4-dioxano (4 M, 200 ml) en forma de gotas a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. Esto resulta en el compuesto del título como un sólido amarillo claro (50,0 g, 98 %): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 10,10 (s, 1H), 7,66-7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,03 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,73 (dd, *J* = 9,5, 7,7 Hz, 1H), 4,53-4,46 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,90 (dt, *J* = 11,3, 1,6 Hz, 1H), 3,7-3,64 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,35 (ddt, *J* = 13,3, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 1,94 (ddd, *J* = 13,5, 9,5, 4,2 Hz, 1H), 1,54 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,16 (s, 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + H)]^+$ = 445,20.

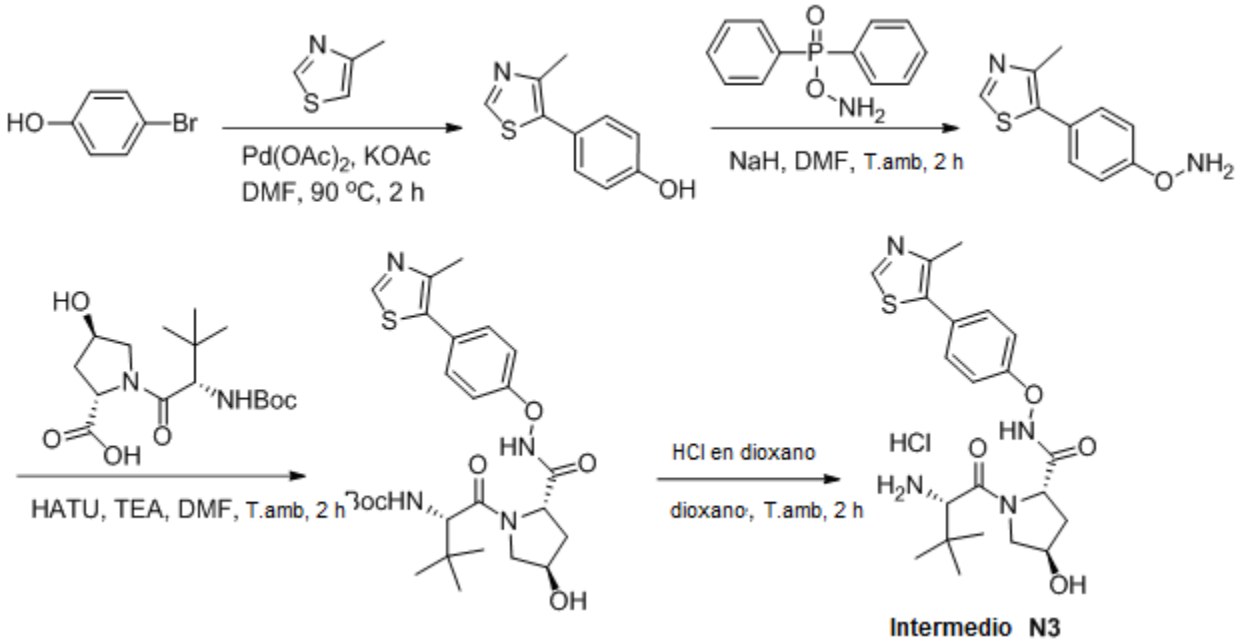
[0001132] Los intermedios en la **Tabla 64** se prepararon de acuerdo con la Etapa 6 del procedimiento para preparar el Intermedio N.

Tabla 64. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
N1		Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]pirrolidina-2-	457,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,21 (br, 3H), 7,37-7,25 (m, 4H), 4,53 (dd, *J* = 9,2, 7,5 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,90 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,09 (dd, *J* = 12,8, 7,7 Hz, 1H), 1,93-1,79 (m, 1H), 1,32-1,10

		carboxamida		(m, 4H), 1,02 (s, 9H).
N2		Clorhidrato de (2*S*,4*S*)-1-[(2*S*)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	455,25	(400 MHz, CD_3OD) δ 10,03 (s, 1H), 7,63-7,46 (m, 4H), 5,05 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 8,9, 5,7 Hz, 1H), 4,41 (p, J = 5,3 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,98 (dd, J = 10,5, 5,3 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 10,5, 4,8 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,53 (ddd, J = 13,1, 9,1, 5,5 Hz, 1H), 1,86 (dt, J = 13,0, 5,5 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,16 (s, 9H).

Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]pirrolidina-2-carboxamida (Intermedio N3)



[0001133] Etapa 1: 4-(4-Metil-1,3-tiazol-5-il)fenol. A una mezcla agitada 4-bromofenol (20,00 g, 115,601 mmol) y 4-metiltiazol (13,75 g, 138,679 mmol) en DMF (100,00 ml) se agregó KOAc (22,69 g, 231,202 mmol) y $Pd(AcO)_2$ (2,60 g, 11,581 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 a 90 ºC bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante

se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. la torta de filtro se lavó con EtOAc (3 x 200 ml). El filtrado combinado se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con HCl 1 *N* (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (2 x 300 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (20 ml) y éter de petróleo (5 ml). Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con éter de petróleo (2 x 20 ml). Esto resultó en el compuesto del título (6 g, 27 %) como un sólido amarillo: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,74 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 6,89-6,83 (m, 2H), 2,42 (s, 3H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 192,05$.

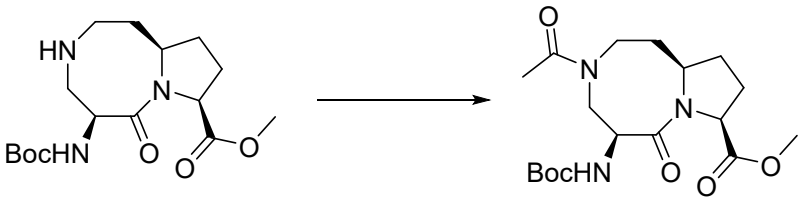
[0001134] Etapa 2: *o*-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]hidroxilamina. A una solución agitada de 4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenol (200,00 mg, 1,046 mmol) en DMF (10,00 ml) se agregó NaH (62,74 mg, 1,569 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en porciones a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se agregó amino difenilfosfinato (365,81 mg, 1,569 mmol) en porciones durante 1 min a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (30 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (2 x 30 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante flash de fase inversa con las siguientes condiciones (Columna: Columna Spherical C18, 20-40um, 120 g; Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), Fase móvil B: ACN; Índice de Fluidez: 60 ml/min; Gradiente: 25 % de B a 40 % de B en 25 min, 254 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se recolectaron a 32 % de B) para producir el compuesto del título (166 mg, 77 %) como un aceite marrón: ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,11-8,95 (m, 2H), 7,58-7,48 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 2H), 7,29-7,22 (m, 2H), 2,50 (s, 3H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 207,15$.

[0001135] Etapa 3: (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución agitada de ácido (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (1,67 g, 4,848 mmol) y HATU (1,84 g, 4,848 mmol) en DMF (15,00 ml) se agregó DIEA (2,51 g, 19,441 mmol) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó durante 15 min a 25 °C. A la mezcla anterior se agregó *o*-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]hidroxilamina (1,00 g, 4,848 mmol) a 25 °C.

La mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a 25 ºC. La solución resultante se purificó mediante flash de fase inversa con las siguientes condiciones (Columna: Columna Spherical C18, 20-40 um, 120 g; Fase móvil A: agua (0,05 % NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Índice de Fluidez: 60 ml/min; Gradiente: 30 % de B a 50 % de B en 25 min, 254 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se recolectaron a 40 % de B) para producir el compuesto del título (1 g, 39 %) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,88 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,65-4,50 (m, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,01-3,75 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,34-2,13 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,04 (s, 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 533,21.

[0001136] Etapa 4: Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]pirrolidina-2-carboxamida. A una solución agitada de *N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo (4,30 g, 8,073 mmol) en dioxano (40,00 ml) se agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (20,00 ml) en forma de gotas a 25 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 2 a 25 ºC. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. Esto resultó en el compuesto del título (4 g, crudo) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,56 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,27-8,24 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,51 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,95-3,93 (m, 1H), 3,84 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,22-2,17 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,34-1,25 (m, 1H), 1,12-1,06 (m, 1H), 1,02 (s, 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 433,15.

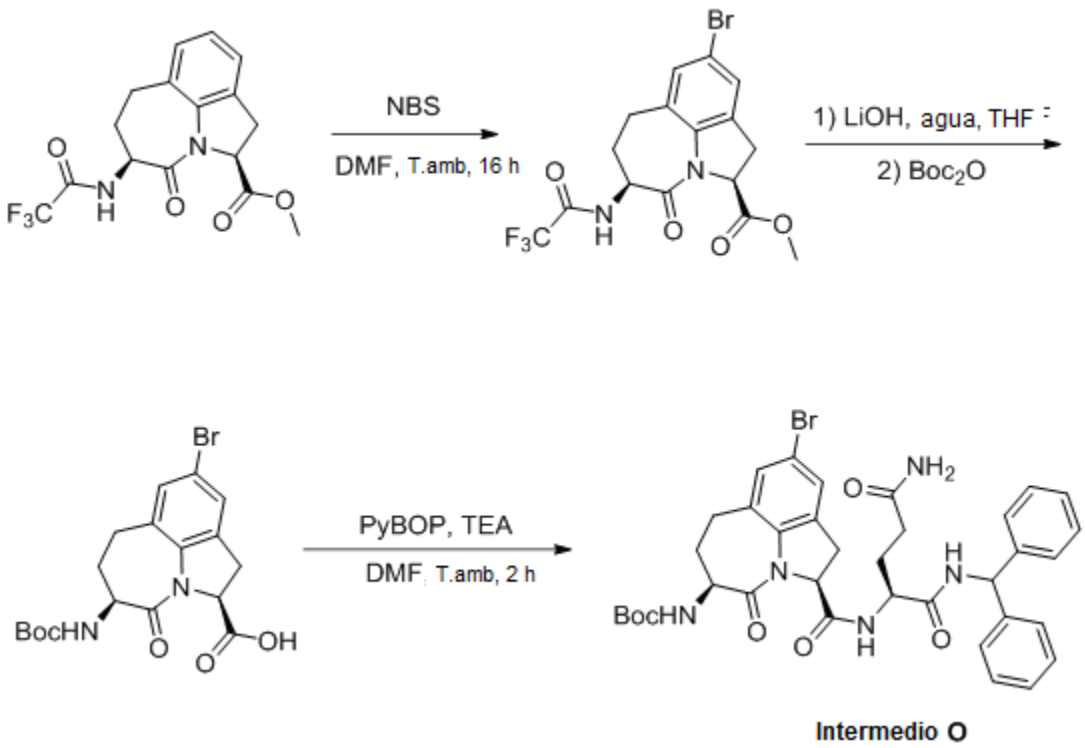
(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocina-8-carboxilato de metilo



[0001137] A una solución de (5*S*,8*S*,10a*R*)-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-oxo-octahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocina-8-carboxilato de metilo (4,44 g, 13,005 mmol) en DCM (50,00 ml) se agregaron TEA (3,95 g, 39,015 mmol) y cloruro de acetilo (1,53 g, 19,507 mmol) a 0 ºC y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de sat. $NaHCO_3$ (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (5 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, CH_3CN en agua (más 10 mmol/L de NH_4HCO_3), 25 % a 40 % gradiente en 15 min; Detector, UV 220/254 nm para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (4,55 g, 91 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,84 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,17-4,13 (m, 1H), 3,97-3,83 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,42-3,28 (m, 1H), 3,21 (dd, J = 14,3, 10,7 Hz, 1H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,24-1,97 (m, 3H), 1,90 -1,72 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M+1)]^+$ = 384,10.

_N_-[(2_S_,11_S_)-6-bromo-2-[[(1_S_)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio O)



Intermedio O

[0001138] Etapa 1. (2*S*,11*S*)-6-bromo-12-oxo-11-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trieno-2-carboxilato de metilo. Una solución de (2*S*,11*S*)-12-oxo-11-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trieno-2-carboxilato de metilo (10,00 g, 28,066 mmol) y NBS (7,49 g, 42,099 mmol) en DMF (10,00 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las

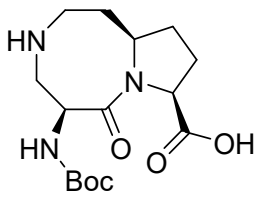
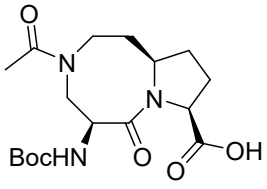
siguientes condiciones: Columna: Spherical C^{18}, 20 - 40 um, 330 g; Fase móvil A: agua (más NH_4HCO_3 10 mM); Fase móvil B: ACN; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Gradiente: 5 % - 5 % de B, 10 min, 33 % de B - 45 % de B gradiente en 20 min; Detector: 254/220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se recolectaron a 40 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (7,0 g, 57 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 12,7, 2,0 Hz, 2H), 5,16 (dd, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 4,67-4,41 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 3,1-3,00 (m, 1H), 2,14-2,11 (m, 2H). LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M+1)]^+$ = 434,95, 436,95.

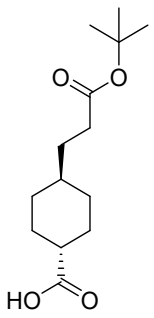
[0001139] Etapa 2. Ácido (2*S*,11*S*)-6-bromo-11-[(terc-butoxicarbonil)amino]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trieno-2-carboxílico. Una solución de (2*S*,11*S*)-6-bromo-12-oxo-11-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trieno-2-carboxilato de metilo (7,5 g, 17,234 mmol) y LiOH acuoso (2 M, 51,70 ml, 103,404 mmol) en THF (50,00 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se neutralizó a pH 10 con HCl (1 M). A la solución anterior se agregó Boc_2O (4,06 ml, 18,585 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche adicionalmente a temperatura ambiente. La solución resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: Spherical C^{18}, 20 - 40 um, 330 g; Fase móvil A: agua (más NH_4HCO_3 10 mM); Fase móvil B: ACN; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Gradiente: 5 % - 5 % de B, 10 min, 33 % de B - 45 % de B gradiente en 20 min; Detector: 254/220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se recolectaron a 40 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (5 g, 68 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27-7,19 (m, 2H), 6,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 10,5, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,29-3,26 (m, 1H), 3,11-2,91 (m, 3H), 2,02-2,00 (m, 2H), 1,39 (s, 9H). LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M+1-100)]^+$ = 325,05, 327,05.

[0001140] Los intermedios en la **Tabla 65** se prepararon de acuerdo con el procedimiento para preparar el Intermedio L.

Tabla 65. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	Estructura	Nombre	MS: [(M +	^{1}H-RMN

		Químico	**1)]$^+$**	
O-2-1		Ácido (5*S*,8*S*,10*aR*)-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-oxo-octahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocina-8-carboxílico	328,15	(400 MHz, CD_3OD) δ 5,11 (dd, J = 12,1, 5,8 Hz, 1H), 4,58 (td, J = 8,7, 3,8 Hz, 2H), 3,69 (dt, J = 14,4, 3,7 Hz, 1H), 3,47-3,33 (m, 2H), 3,12 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,56-2,44 (m, 1H), 2,34-2,10 (m, 2H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).
O-2-2		Ácido (5*S*,8*S*,10*aR*)-3-acetil-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocina-8-carboxílico	370,15	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,87 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,54 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,95-3,77 (m, 2H), 3,68-3,63 (m, 3H), 3,35 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,36-2,34 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,01-1,98 (s, 1H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

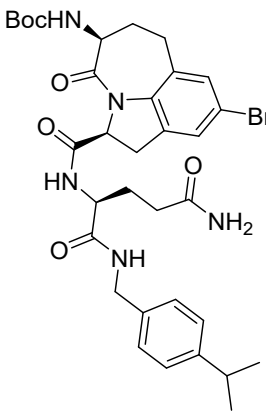
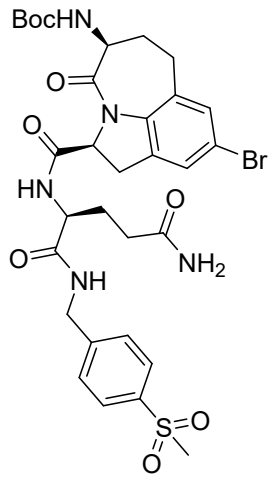
O-2-3		Ácido (1*r*,4*r*)-4-[3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropil]ciclohexano-1-carboxílico	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,96 (s, 1H), 2,19 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,89-1,86 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,44-1,42 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,32-1,20 (m, 2H), 1,21-1,16 (m, 1H), 0,95-0,84 (m, 3H)

[0001141] Etapa 3. *N*-[(2*S*,11*S*)-6-bromo-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio O). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para preparar el intermedio G y I. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39-7,15 (m, 14H), 7,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 10,7, 2,7 Hz, 1H), 4,32 (td, J = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 4,09-3,95 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 1H), 3,12-2,94 (m, 2H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 3H), 1,91-1,87 (m, 1H), 1,83-1,71 (m, 1H), 1,39 (s, 9H). LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M+1 - 100)]^+$ = 718,10, 720,10.

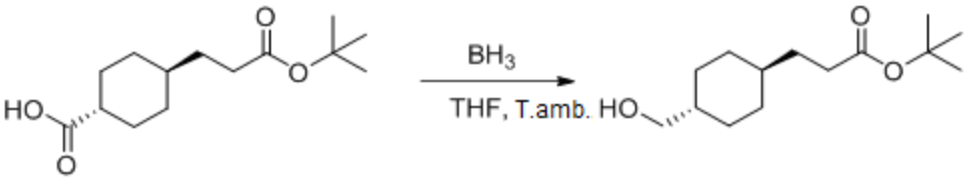
[0001142] Los intermedios en la **Tabla 66** se prepararon de acuerdo con el procedimiento para preparar el Intermedio G.

Tabla 66. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: [(M + 1)]$^+$**	**^{1}H-RMN**

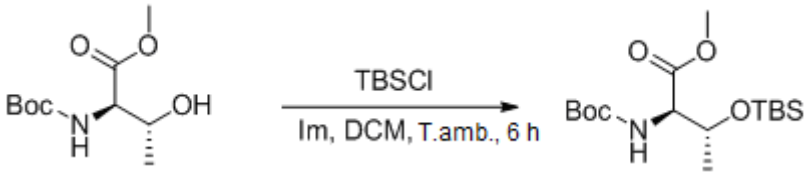
O-3-1		*N*-[(2*S*,11*S*)-6-bromo-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[(4-isopropilfenil)metil]carbamoil]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	684,40, 686,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 3H), 7,15-7,11 (m, 5H), 6,77 (s, 1H), 5,12-5,10 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 2H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H), 3,15-3,01 (m, 2H), 2,97-2,74 (m, 1H), 2,88-2,84 (m, 1H), 2,14-1,85 (m, 6H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H)
O-3-2		*N*-[(2*S*,11*S*)-6-bromo-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[(4-metanosulfonilfenil)metil]carbamoil]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamato de *terc*-butilo	720,15, 722,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,44-4,32 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,09-4,02 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,11-2,95 (m, 3H), 2,14-2,09 (m, 2H), 2,04-1,88 (m, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)

3-[(1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil]propanoato de *terc*-butilo:



[0001143] A una solución agitada de ácido (1r,4r)-4-[3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropil]ciclohexano-1-carboxílico (5,00 g, 19,505 mmol) en THF (20,00 ml) se agregó BH_3·THF (1 M en THF, 39,01 ml, 39,01 mmol) en forma de gotas a 0 ºC bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con MeOH (10 ml) y se agitó durante 1 a reflujo. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (3 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo/EtOAc (10:1) para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (2,33 g, 49 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,76 (s, 2H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,17 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,15 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,72-1,64 (m, 5H), 1,40-1,36 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,31-1,19 (m, 2H), 1,18-1,10 (m, 1H).

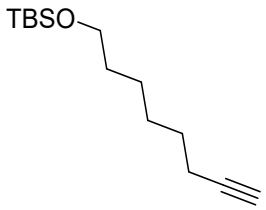
(2*R*, 3*R*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]butanoato de metilo



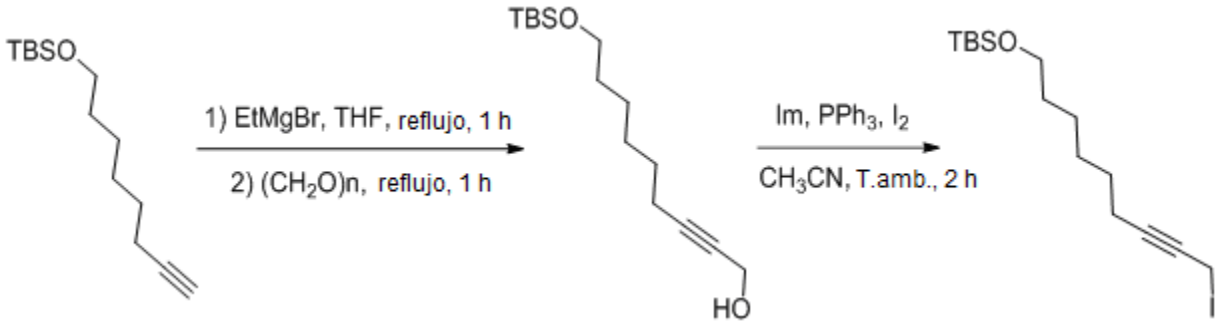
[0001144] A una solución de (2*R*, 3*R*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-hidroxibutanoato de metilo (86,0 g, 369 mmol) y imidazol (50,2 g, 738 mmol) en DCM (1,00 L) se agregó TBSCl (72,3 g, 480 mmol) a 25 ºC y se agitó a 25 ºC durante 6 h. La solución resultante se diluyó con H_2O (1,00 L) y se extrajo con EtOAc (3 x 1,00 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (3 x 1,00 L), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo/EtOAc (100:1 a 20:1) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo claro (120 g, 94 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,34-5,26 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 8,7, 3,7 Hz, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,61 (s, 9H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,07 (s, 6H): LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 348,15.

[0001145] Los intermedios en la **Tabla 67** se prepararon de acuerdo con el procedimiento anterior.

Tabla 67. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	Estructura	Nombre Químico	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-RMN
		[(9-yodonon-7-in-1-il)oxi]dimetilsilano de *terc*-butilo	N/A	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,63 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,21 (td, J = 7,1, 2,7 Hz, 2H), 1,95 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 1,61-1,49 (m, 4H), 1,48-1,31 (m, 4H), 0,92 (s, 9H), 0,07 (s, 6H)

[(9-yodonon-7-in-1-il)oxi]dimetilsilano de terc-butilo

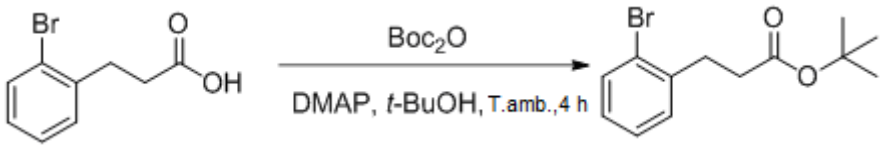


[0001146] Etapa 1. 9-[(*Terc*-butildimetilsilil)oxi]non-2-in-1-ol. A una solución de EtMgBr (2,8 M en THF, 20,05 ml, 56,142 mmol) en THF anhidro (200,00 ml) se agregó una solución dimetil(oct-7-in-1-iloxi)silano de de *terc*-butilo (9 g, 37,428 mmol) en THF (20 ml) a 25 °C. La solución se sometió a reflujo durante 1 h y luego se enfrió a 0 °C. Se agregó paraformaldehído (5,06 g, 56,142 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 h adicional. Luego se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), se secó con Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc en éter de petróleo (0 %~30 %) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (4,3 g, 42 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,63 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,21 (td, J = 7,1, 2,7 Hz, 2H), 1,95 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 1,61-1,49 (m, 4H), 1,48-1,31 (m, 4H), 0,92 (s, 9H),

0,07 (s, 6H).

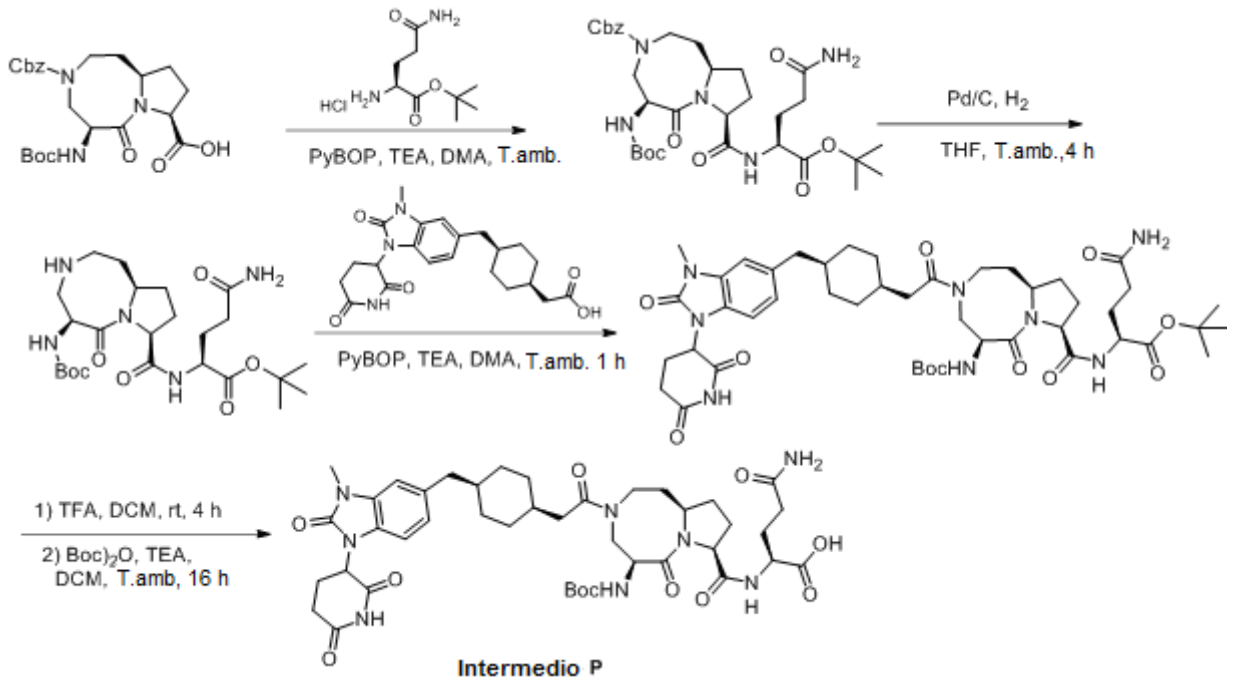
[0001147] Etapa 2. [(9-yodonon-7-in-1-il)oxi]dimetilsilan o de *terc*-butilo. A una solución de imidazol (1,19 g, 17,487 mmol) y PPh_3 (4,59 g, 17,487 mmol) en Et_2O (75,00 ml) y CH_3CN (25,00 ml) se agregó lentamente I_2 (4,44 g, 17,487 mmol) a 0 °C. La suspensión resultante se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó durante 20 min. la suspensión se enfrió a 0 °C. A esta se agregó en forma de gotas una solución de 9-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]non-2-in-1-ol (4,30 g, 15,897 mmol) en Et_2O (20 ml) a 0 °C. La solución se calentó lentamente a temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con hexano (100 ml). Luego se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (100 ml), solución salina (100 ml), se secó con Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc al 0 %~5 % en éter de petróleo para producir el compuesto del título como un sólido blanco (4 g, 66 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,89 (t, J = 2,5 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,22-2,17 (m, 2H), 1,52-1,23 (m, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

3-(2-bromofenil)propanoato de *terc*-butilo



[0001148] A una mezcla agitada ácido 3-(2-bromofenil)propanoico (5,00 g, 21,827 mmol) y Boc_2O (9,53 g, 43,654 mmol) en *t*-BuOH (50,00 ml) se agregó DMAP (0,80 g, 6,548 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: Columna Spherical C18, 20-40 um, 330 g; Fase móvil A: agua (más 0,1 M ácido fórmico), Fase móvil B: ACN; Índice de Fluidez: 70 ml/min; Gradiente: 80 % de B a 95 % de B en 25 min; Detector: UV 254/220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se recolectaron a 92 % de B para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (3,5 g, 56 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62-7,57 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,18-7,16 (m, 1H), 2,93 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H).

Ácido (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-oxo-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-4-carbamoilbutanoico (Intermedio P)



Intermedio P

[0001149] Etapa 1: (5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(2*S*)-1-(*terc*-butoxi)-4-carbamoil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocina-3-carboxilato de bencilo. A una solución agitada de ácido (5*S*,8*S*,10*aR*)-3-[(benciloxi)carbonil]-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocina-8-carboxílico (4,00 g, 8,667 mmol) y clorhidrato de glutamina de éster de *t*-butilo (2,28 g, 9,551 mmol) en DMA (40,00 ml) se agregaron TEA (2,63 g, 25,991 mmol) y PyBOP (5,41 g, 10,396 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 µm, 330 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L de ácido fórmico); Eluyente B: ACN; Gradiente: 40 % - 70 % de B en 30 min; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Detector: 220 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 58 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título (4,8 g, 81 %) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,46-7,27 (m, 5H), 7,24-7,15 (m, 1H), 7,02-6,67 (m, 2H), 5,10 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 4,48- 4,23 (m, 2H), 4,23-4,04 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,54 (t, J = 14,4 Hz, 2H), 3,26-3,06 (m, 2H), 2,17 (q, J = 6,2, 5,0 Hz, 3H), 2,05-1,62 (m, 4H), 1,48-1,28 (m, 20H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + H)]^+$ = 646,25.

[0001150] Etapa 2: (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-oxo-octahidro-1*H*-

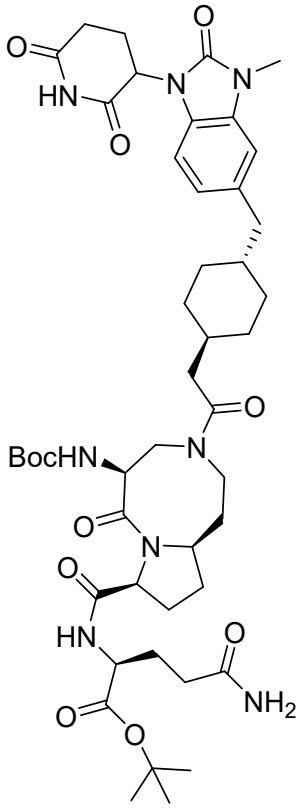
pirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-4-carbamoilbutanoato de *terc*-butilo. A una solución de (5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(2*S*)-1-(*terc*-butoxi)-4-carbamoil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocina-3-carboxilato de bencilo (4,60 g, 7,123 mmol) en THF (200,00 ml) se agregó Pd/C (758,08 mg, paladio sobre carbón activado al 10 %) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h bajo atmósfera de hidrógeno utilizando un balón de hidrógeno. Después de que completó la reacción, se filtró a través de una almohadilla de celita y se concentró bajo presión reducida. Esto resultó en el compuesto del título (3,7 g, 91 %) como un sólido blanco. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,81-6,68 (m, 2H), 4,63-4,54 (m, 1H), 4,42-4,25 (m, 2H), 4,13-3,98 (m, 1H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,88-2,63 (m, 3H), 2,34-2,06 (m, 3H), 2,06-1,87 (m, 1H), 1,87-1,64 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,37 (s, 9H), 1,35 (d, J = 8,2 Hz, 3H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + H)]^+$ = 512,20.

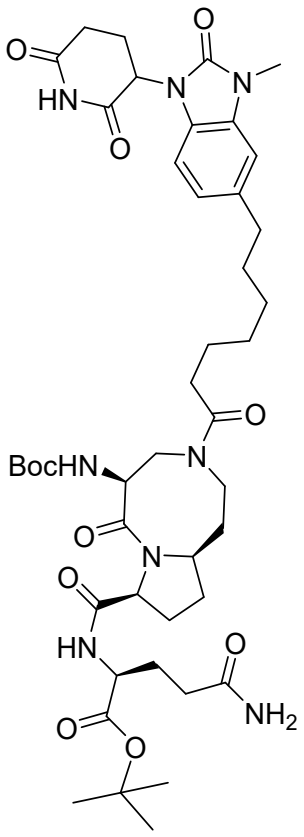
[0001151] Etapa 3: (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-oxo-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-4-carbamoilbutanoato de *terc*-butilo. A una solución agitada de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-oxo-octahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-4-carbamoilbutanoato de *terc*-butilo (695,00 mg, 1,358 mmol) y ácido [(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acético (561,68 mg, 1,358 mmol) en DMA (8,00 ml) se agregaron TEA (412,38 mg, 4,075 mmol) y PyBOP (848,30 mg, 1,630 mmol) a 0 ^{o}C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash^{TM} C18-I, 20-40 µm, 330 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L de ácido fórmico); Eluyente B: ACN; Gradiente: 35 % - 55 % de B en 20 min; Índice de Fluidez: 80mL/min; Detector: 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 50 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título (950 mg, 73 %) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,07-6,89 (m, 2H), 6,91-6,65 (m, 2H), 6,50 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 4,20-3,86 (m, 2H), 3,77 (t, J = 13,8 Hz, 2H),

3,61-3,42 (m, 1H), 3,38-3,29 (s, 3H), 3,19-3,06 (m, 1H), 2,99-2,81 (m, 2H), 2,81-2,54 (m, 6H), 2,47-2,24 (m, 2H), 2,16 (q, *J* = 5,4, 3,0 Hz, 4H), 2,06-1,87 (m, 2H), 1,86-1,56 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,39 (s, 9H), 1,37-1,33 (m, 8H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 907,25.

[0001152] Los intermedios en la **Tabla 68** se prepararon de acuerdo con la Etapa 3 del procedimiento para preparar el Intermedio P

Tabla 68. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
P-3-1		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-oxo-3-[2-[(1r,4r)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-il]formamido]-4-carbamoilbutanoato de *terc*-butilo	907,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,28 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,03 – 6,93 (m, 2H), 6,85-6,75 (m, 2H), 6,58 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,44-4,32 (m, 2H), 4,16-4,05 (m, 2H), 3,66 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,28-3,20 (m, 1H), 3,18-3,05 (m, 1H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,77-2,58 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,38-2,23 (m, 2H), 2,21-2,08 (m, 4H), 2,05-1,93 (m, 3H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,82-1,57 (m, 10H), 1,43-1,33 (m, 18H), 1,02-0,87 (m, 4H)

P-3-2		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-4-carbamoilbutanoato de *terc*-butilo	881,70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,28 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 7,05 – 6,94 (m, 2H), 6,89-6,93 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,56 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,50-4,34 (m, 2H), 4,19-4,07 (m, 2H), 3,73-3,58 (m, 2H), 3,38-3,33 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,27-3,06 (m, 2H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,78-2,56 (m, 4H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,97-1,86 (m, 2H), 1,85-1,71 (m, 3H), 1,68-1,46 (m, 6H), 1,38 (d, J = 8,2 Hz, 18H), 1,35-1,30 (m, 4H)

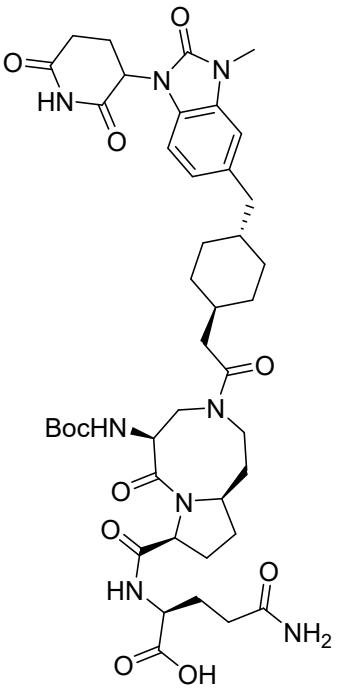
[0001153] Etapa 4: Ácido (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-oxo-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-4-carbamoilbutanoico. A una solución agitada de (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-oxo-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-4-carbamoilbutanoato de *terc*-butilo (3,80 g, 4,189 mmol) en DCM (20,00 ml) se agregó TFA (4,00 ml, 53,852 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla

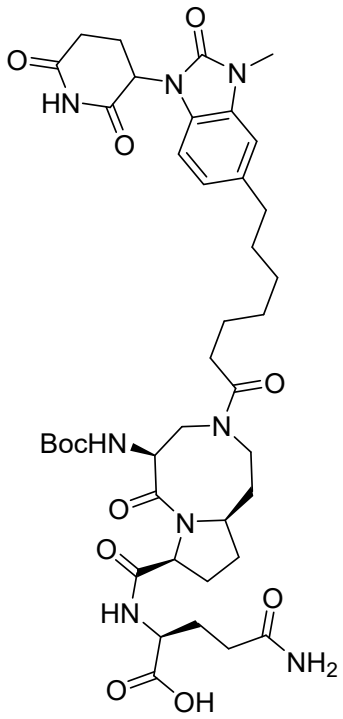
resultante se concentró bajo presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con DCM (10,00 ml). A la mezcla anterior se agregó TEA (1,70 g, 16,800 mmol) en forma de gotas y Boc_2O (1,01 g, 4,628 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 µm, 330 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L de ácido fórmico); Eluyente B: ACN; Gradiente: 30 % - 50 % de B en 20 min; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Detector: 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 42 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título (3,0 g, 80 %) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,55 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 8,9, 4,1 Hz, 2H), 6,93-6,68 (m, 2H), 6,53 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 4,48-4,30 (m, 3H), 4,26-3,99 (m, 2H), 3,89-3,71 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,18-3,02 (m, 1H), 2,90 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,81- 2,56 (m, 2H), 2,42 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 2,02 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,89-1,57 (m, 2H), 1,53-1,29 (m, 12H), 1,07 (d, J = 1,1 Hz, 6H), 1,05 (s, 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + H)]^+$ = 851,35.

[0001154] Los intermedios en la **Tabla 69** se prepararon de acuerdo con la Etapa 3 del procedimiento para preparar el Intermedio P

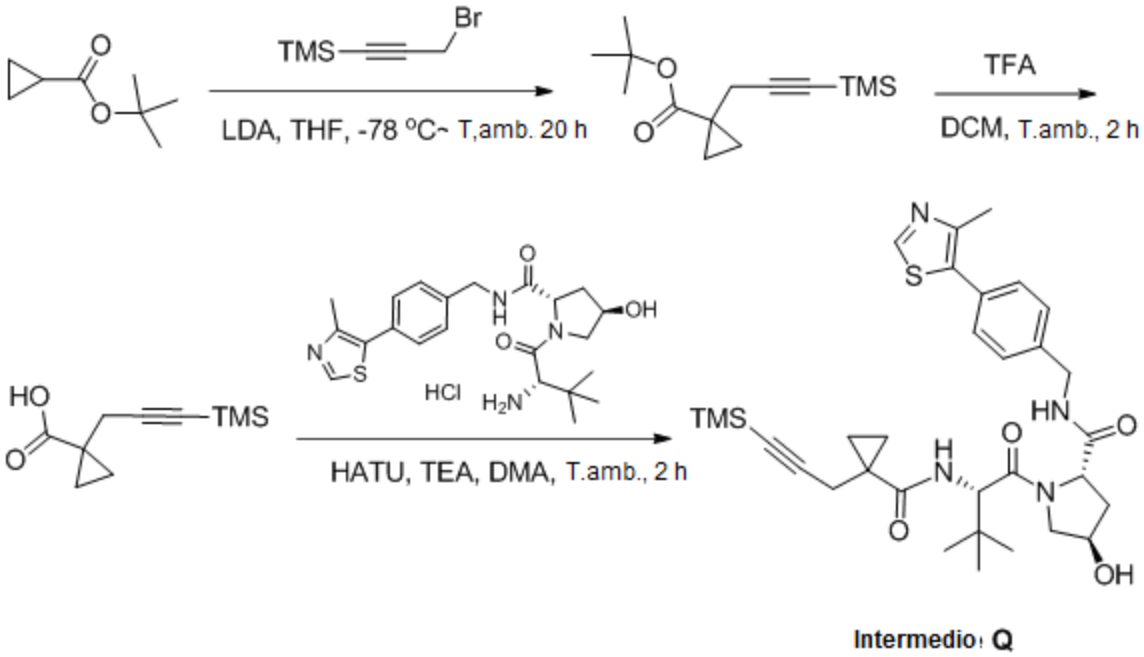
Tabla 69. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**

P-4-1 694		Ácido (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-oxo-3-[2-[(1*r*,4*r*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-4-carbamoilbutanoico	851,30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 15,3, 7,2 Hz, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,32 (dd, *J* = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 4,38 (q, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,18-4,01 (m, 2H), 3,66 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,17 (dd, *J* = 25,8, 13,1 Hz, 2H),3,04-2,80 (m, 2H), 2,77-2,57 (m, 2H), 2,47-2,43 (m, 1H), 2,39-2,23 (m, 2H), 2,21-2,09 (m, 4H), 2,04-1,87 (m, 3H), 1,86-1,54 (m, 10H), 1,37 (s, 9H), 1,01-0,84 (m, 4H)

P-4-2 693		Ácido (2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-il]formamido]-4-carbamoilbutanoico	825,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,26 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,57 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 4,49-4,34 (m, 2H), 4,22-4,09 (m, 2H), 3,75-3,60 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,18-3,04 (m, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,77-2,56 (m, 4H), 2,47-2,35 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 3H), 2,05-1,91 (m, 3H), 1,88-1,72 (m, 3H), 1,63-1,48 (m, 6H), 1,38 (s, 9H), 1,35-1,29 (m, 4H)

(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-3,3-dimetil-2-([1-[3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il]ciclopropil]formamido)butanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (Intermedio Q)



Intermedio Q

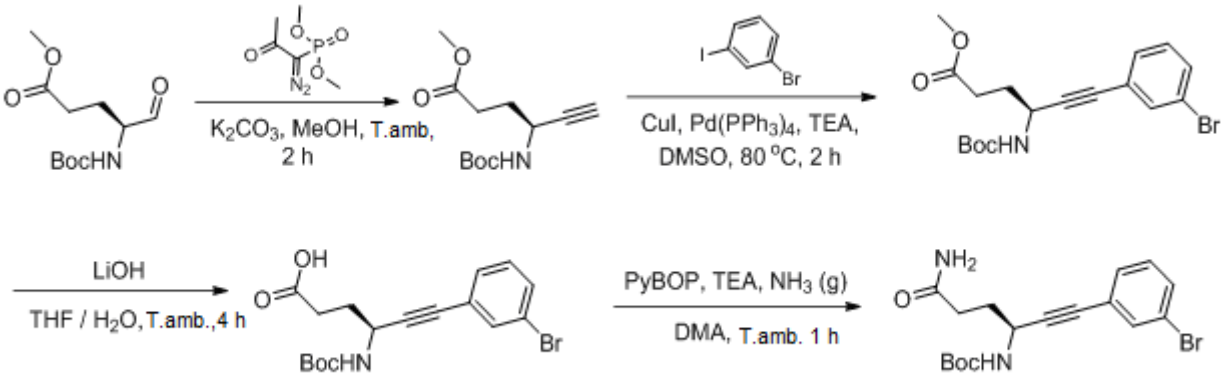
[0001155] Etapa 1: 1-[3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il]ciclopropano-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de ciclopropanocarboxilato de *terc*-butilo (5 g, 35,162 mmol) en THF(150,00 ml) se agregó LDA (16,88 ml, 42,194 mmol, 2,5 M en THF) a -78 ºC bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a -78 ºC durante 2 h. A la solución anterior se agregó una solución de (3-bromoprop-1-in-1-il)trimetilsilano (8,74 g, 45,725 mmol) en THF (150,00 ml) y DMPU (60,00 ml, 498,080 mmol) en forma de gotas a -78 ºC. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 2 h adicionales y luego se calentó a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h. La reacción se inactivó mediante agua/hielo (500 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (3 x 200 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo/EtOAc (50:1 a 10:1) para producir el compuesto del título (6 g, 68 %) como un aceite rojo: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,72 (s, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,14 (q, J = 3,9 Hz, 2H), 0,94 (q, J = 3,9 Hz, 2H), 0,16 (s, 9H).

[0001156] Etapa 2: Ácido 1-[3-(Trimetilsilil)prop-2-in-1-il]ciclopropano-1-carboxílico. A una solución de 1-[3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il]ciclopropano-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,00 g, 11,885 mmol) en DCM (20,00 ml) se agregó TFA (5,00 ml) a 25 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto crudo del título (2 g), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional: ^{1}H RMN

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,69 (s, 2H), 1,49 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 0,91 (q, J = 4,8, 4,4 Hz, 2H), 0,16 (s, 9H).

[0001157] Etapa 3: (2*S*,4*R*)-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-([1-[3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il]ciclopropil]formamido)butanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida. A una solución de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (2,30 g, 5,342 mmol) y ácido 1-[3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il]ciclopropano-1-carboxílico (1,05 g, 5,342 mmol) en DMA (57,50 ml) se agregaron HATU (2,44 g, 6,410 mmol) y TEA (2,16 g, 21,367 mmol) a 25 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h. La solución resultante se purificó mediante Prep-HPLC con las siguientes condiciones (Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 um; Fase móvil A: agua (10 mmol/L de NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Índice de Fluidez: 60 ml/min; Gradiente:20 B a 55 B en 25 min; 220 nm; Tr: 23 min) para producir el compuesto del título (650 mg, 20 %) como un sólido amarillo: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H), 7,49 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 4H), 6,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,76 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 14,9, 6,5 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 14,8, 5,0 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 11,4, 3,5 Hz, 1H), 3,19 (s, 1H), 2,66-2,53 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,37 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,21-2,05 (m, 1H), 1,27-1,08 (m, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,81-0,65 (m, 1H), 0,15 (s, 9H). LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 609,30.

***N*-[(3*S*)-1-(3-bromofenil)-5-carbamoilpent-1-in-3-il]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio R)**



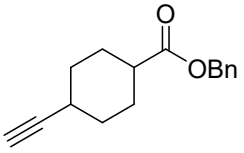
Intermedio R

[0001158] Etapa 1: (4*S*)-4-[(*Terc*-butoxicarbonil)amino]hex-5-inoato. A una mezcla agitada (4*S*)-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-oxopentanoato de metilo (500,00 mg, 2,039 mmol) y K_2CO_3 (563,47 mg, 4,077 mmol) en MeOH (8,00 ml) se agregó homologación de seyferth-gilbert (411,20 mg, 2,140 mmol) a 0 ºC bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó

durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. Se filtró la mezcla resultante. la torta de filtro se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 5 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc al 10 % en éter de petróleo para producir el compuesto del título (260 mg, 50 %) como un aceite amarillo claro: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,93-4,75 (m, 1H), 4,56-4,34 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,57-2,38 (m, 2H), 2,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 2,01 (qd, J = 7,1, 2,2 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1- 100)]^+$ = 142,10.

[0001159] Los intermedios en la **Tabla 70** se prepararon de acuerdo con el procedimiento anterior.

Tabla 70. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**
R-1-1		4-etinilciclohexano-1-carboxilato de bencilo	N/A	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,43-7,32 (m, 5H), 5,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 2,41-2,24 (m, 3H), 2,10 -1,94 (m, 4H), 1,51-1,38 (m, 4H)

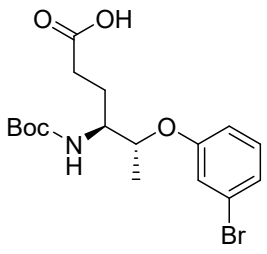
[0001160] Etapa 2: (4*S*)-6-(3-bromofenil)-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]hex-5-inoato de metilo. A una mezcla agitada (4*S*)-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]hex-5-inoato de metilo (1,10 g, 4,559 mmol) y 1-bromo-3-yodo-benceno (1,55 g, 5,479 mmol) en TEA (12,00 ml, 86,333 mmol) y DMSO (12,00 ml) se agregaron CuI (86,82 mg, 0,456 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (526,81 mg, 0,456 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 a 80 ^{o}C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L de ácido fórmico); Eluyente B: ACN; Gradiente: 40 % - 70 % de B en 30 min; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Detector: 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 65 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título (1,5 g, 79 %) como un aceite marrón: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 (t,

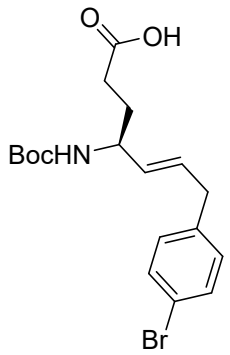
J = 1,8 Hz, 1H), 7,46 (ddd, *J* = 8,1, 2,0, 1,1 Hz, 1H), 7,35 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,95-4,80 (m, 1H), 4,80-4,61(m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,61-2,47 (m, 2H), 2,10 (qt, *J* = 8,4, 3,9 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1- 100)]^+$ = 295,95, 297,95.

[0001161] Etapa 3: Ácido (4*S*)-6-(3-Bromofenil)-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]hex-5-inoico. A una solución agitada de (4*S*)-6-(3-bromofenil)-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]hex-5-inoato de metilo (1,50 g, 3,785 mmol) en dioxano (15,00 ml) se agregó una solución de LiOH (5,00 ml, 2 M en agua) en forma de gotas a 0 ºC bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml). La mezcla se acidificó a pH 6 con HOAc. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con agua (2 x 3 ml). Se secó bajo presión reducida para producir el compuesto del título (1,35 g, 89 %) como un sólido amarillo: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61-7,55 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,55-4,39 (m, 1H), 2,31-2,53 (m, 2H), 1,92-1,83(m, 2H), 1,40 (s,9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1 - 100)]^+$ = 281,90, 283,90.

[0001162] Los intermedios en la **Tabla 71** se prepararon de acuerdo con el procedimiento anterior.

Tabla 71. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: [(M + 1)]$^+$**	**^{1}H-RMN**
R-3-1		Ácido (4*S*,5*R*)-5-(3-bromofenoxi)-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]hexanoico	402,05, 404,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,03 (s, 1H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,17-7,03 (m, 2H), 6,96-6,88 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,38 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,37-2,13 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,18 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H)

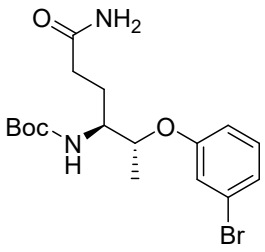
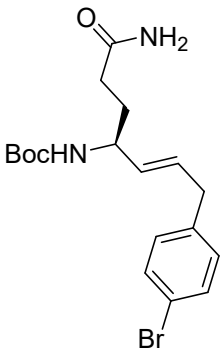
R-3-2		Ácido (*S*,*E*)-7-(4-bromofenil)-4-((terc-butoxicarbonil) amino)hept-5-enoico	398,15, 400,15	utilizado en la siguiente etapa directamente sin purificación

[0001163] Etapa 4: *N*-[(3*S*)-1-(3-bromofenil)-5-carbamoilpent-1-in-3-il]carbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada de ácido (4*S*)-6-(3-bromofenil)-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]hex-5-inoico (1,25 g, 3,270 mmol) y TEA (957,56 mg, 9,463 mmol) en DMA (20,00 ml) se agregó PyBOP (1,97 g, 3,786 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de NH_3 (g). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de NH_3 (g). La solución resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 um, 80 g; Eluyente A: agua (más 10 mmol/L de ácido fórmico); Eluyente B: ACN; Gradiente: 35 % - 55 % de B en 15 min; Índice de Fluidez: 50 ml/min; Detector: 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 50 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título (1,0 g, 79 %) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64-7,56 (m, 2H), 7,42 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,47 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 2,23 (td, J = 7,4, 3,8 Hz, 2H), 1,86 (q, J= 7,5 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1 - 100)]^+$ = 280,95, 292,95.

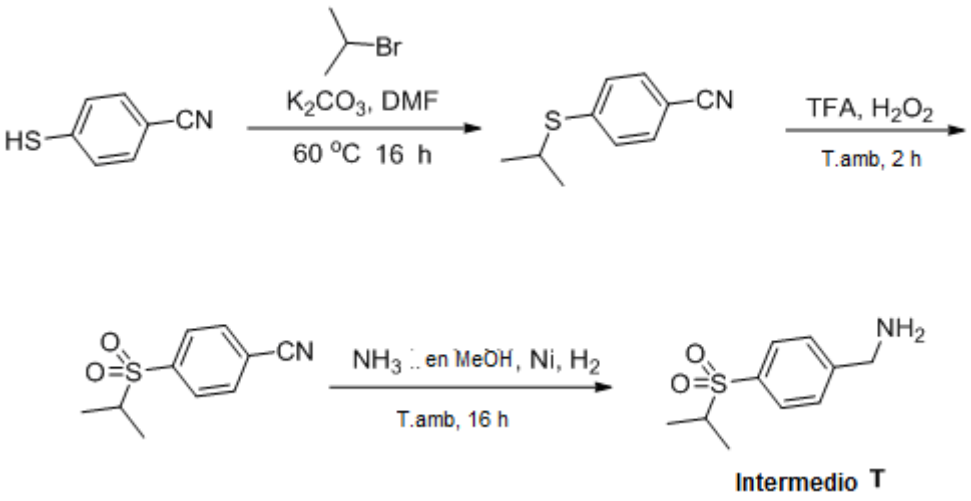
[0001164] Los intermedios en la **Tabla 72** se prepararon de acuerdo con el procedimiento anterior.

Tabla 72. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-RMN**

R1		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-(3-bromofenoxi)-1-carbamoilpentan-3-il]carbamato de *terc*-butilo	401,05, 403,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,29-7,19 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,95-6,88 (m, 1H), 6,82-6,66 (m, 2H), 4,40-4,34 (m, 1H), 3,57-3,50 (m, 1H), 2,16-1,99 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 1H), 1,59-1,46 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,18 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H)
R2		*N*-[(3*S*,4*E*)-6-(4-bromofenil)-1-carbamoilhex-4-en-3-il]carbamato de *terc*-butilo	397,15, 399,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,51-7,44 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,64-5,53 (m, 1H), 5,40 (dd, *J* = 15,4, 6,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,03 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,60 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H)

1-[4-(Propano-2-sulfonil)fenil]metanamina (Intermedio T)



Intermedio T

[0001165] Etapa 1: 4-(isopropilsulfanil)benzonitrilo. A una mezcla agitada 4-sulfanilbenzonitrilo (10,00 g, 73,975 mmol, 1,00 equiv) y 2-bromopropano (27,30 g, 221,926 mmol, 3 equiv) en DMF (150,00 ml) se agregó K_2CO_3 (81,79 g, 591,804 mmol, 8 equiv) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 16 a 60 grados C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se monitorizó mediante LCMS. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (3 x 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (5:1) para producir el compuesto del título (12,7 g, 96,85 %) como un aceite naranja; ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,59-7,51 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 3,62-3,52 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 178,20

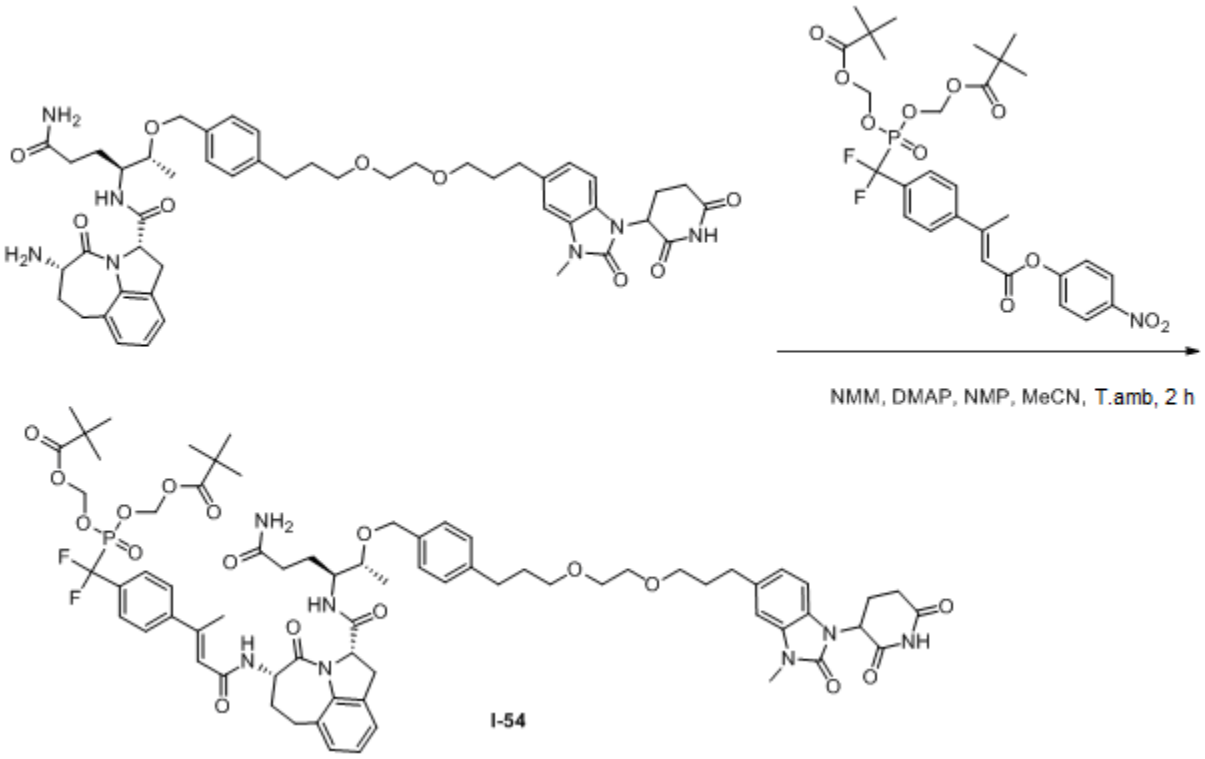
[0001166] Etapa 2: 4-(propano-2-sulfonil)benzonitrilo. A una mezcla agitada 4-(isopropilsulfanil)benzonitrilo (5,00 g, 28,206 mmol, 1,00 equiv) en TFA (100,00 ml) se agregó H_2O_2 (30 %) (100 ml) en forma de gotas a 0 grados C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La reacción se monitorizó mediante LCMS. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (4,8 g, 81,32 %) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,08-7,97 (m, 2H), 7,95-7,81 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 209,95.

Etapa 3: 1-[4-(propano-2-sulfonil)fenil]metanamina. A una solución de 4-(propano-2-sulfonil)benzonitrilo (4,80 g, 22,938 mmol, 1,00 equiv) en 40 ml NH_3 7 M en MeOH se agregó Ni (5g) bajo atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 250 ml. La mezcla se hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h bajo atmósfera de hidrógeno utilizando un balón de hidrógeno, se filtró a través de una almohadilla de celita y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 μm, 330 g; Eluyente A: Agua; Eluyente B: ACN; Gradiente: 2 % - 20 % de B en 25 min; Índice de Fluidez: 80mL/min; Detector: 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 12 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título (3,28 g, 67,04 %) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300

MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,47-3,27 (m, 1H), 1,16 (dd, J = 6,8, 1,2 Hz, 6H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 214,15.

Ejemplos

Ejemplo 1. Síntesis de 2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo (I-54)



[0001167] A una solución de ácido acético de (4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)propil]fenil]metoxi)hexanamida (80,0 mg, 0,086 mmol) en NMP (2,00 ml) se agregaron NMM (26,2 mg, 0,26 mmol), DMAP (1,10 mg, 0,009 mmol) y (2*E*)-3-[4-[(bis[[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi]fosforil)difluorometil]fenil]but-2-enoato de 4-nitrofenilo (72,1 mg, 0,11 mmol) en acetonitrilo (0,50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se purificó mediante Prep-HPLC con las

siguientes condiciones (Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 um, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua; Fase móvil B: ACN; Índice de Fluidez: 25 ml/min; Gradiente: 50 % de B a 65 % de B en 7 min; Detector: UV 220/254 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se recolectaron a 6,50 min y se liofilizaron para producir el compuesto del título como un sólido blanco (22,5 mg, 19 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64-7,54 (m, 4H), 7,23 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,14-7,11 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 6,96-6,85 (m, 3H), 6,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,24-6,06 (m, 2H), 5,72-5,43 (m, 4H), 5,25-5,15 (m, 2H), 4,69-4,50 (m, 2H), 4,40 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,64-3,54 (m, 6H), 3,50-3,45 (m, 4H), 3,41-3,09 (m, 6H), 2,81-2,62 (m, 8H), 2,58 (s, 3H), 2,44-2,04 (m, 6H), 2,00-1,85 (m, 7H), 1,24 (s, 18H), 1,20 (s, 3H); MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 1368,75.

[0001168] Los siguientes compuestos en la **Tabla 73** se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento anterior del **Ejemplo 1**.

Tabla 73. Datos de caracterización para los Degradadores de STAT3 de Ejemplo

EJEMPLO	**I-#**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H RMN**

2	**I-1**	Ácido [4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometilfosfónico	1251,7	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,88 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,16-7,09 (m, 3H), 7,05 (dt, *J* = 14,7, 7,1 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,15 (dd, *J* = 10,8, 3,4 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,65 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,59-4,55 (m, 1H), 4,54-4,42 (m, 4H), 4,36 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,91 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J* = 10,9, 4,0 Hz, 1H), 3,65-3,52 (m, 1H), 3,48 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,28-3,11 (m, 2H), 3,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,63 (s, 2H), 2,56-2,50 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,29-2,16 (m, 7H), 2,14-1,98 (m, 2H), 1,65-1,48 (m, 4H), 1,19-1,06 (m, 3H), 1,04 (s, 9H).

3	**I-2**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1480,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (s, 1H), 7,70-7,58 (m, 3H), 7,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,43-7,31 (m, 4H), 7,31-7,20 (m, 3H), 7,17-7,00 (m, 5H), 6,87 (dd, *J* = 19,1, 7,7 Hz, 2H), 6,15-6,02 (m, 2H), 5,90 (s, 1H), 5,76 (ddd, *J* = 12,4, 5,0, 2,0 Hz, 2H), 5,68 (ddd, *J* = 12,3, 5,0, 1,8 Hz, 2H), 5,19 (dd, *J* = 9,7, 2,9 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,72-4,50 (m, 5H), 4,49-4,38 (m, 2H), 4,32 (dd, *J* = 15,0, 5,0 Hz, 1H), 4,01-3,89 (m, 2H), 3,83 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,43-3,26 (m, 3H), 3,18-3,07 (m, 1H), 2,63-2,47 (m, 8H), 2,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,28-2,16 (m, 3H), 2,14-2,00 (m, 3H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,80 (dq, *J* = 20,5, 6,5 Hz, 1H), 1,69-1,52 (m, 4H), 1,24-1,03 (m, 21H), 0,94 (s, 9H).

4	**I-3**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-Carbamoil-4-[(4-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]butil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1280,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,65-7,53 (m, 4H), 7,26 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11-6,91 (m, 6H), 6,87 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,72-5,60 (m, 4H), 5,25-5,10 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,62 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 4,41 (dd, *J* = 11,6, 8,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,59 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,55-3,46 (m, 3H), 3,43-3,24 (m, 3H), 3,14 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,97-2,71 (m, 5H), 2,63 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,58-2,48 (m, 3H), 2,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,23-1,94 (m, 5H), 1,86-1,58 (m, 8H), 1,24-1,04 (m, 20H).

5	**I-4**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1438,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,39-7,30 (m, 6H), 7,21 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,14-6,92 (m, 5H), 6,23-6,13 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 5,77 (dt, *J* = 12,5, 5,2 Hz, 2H), 5,68 (ddd, *J* = 12,5, 5,1, 1,4 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,72-4,58 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,58-4,46 (m, 3H), 4,44-4,30 (m, 3H), 4,00 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,69-3,57 (m, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,43 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,38-3,24 (m, 3H), 3,08 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,59-2,51 (m, 2H), 2,46 (ddd, *J* = 12,9, 8,0, 4,6 Hz, 2H), 2,36 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,16-2,04 (m, 1H), 2,03 (s, 2H), 1,90 (s, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,24 (s, 18H), 1,21-1,03 (m, 3H), 0,88 (s, 9H).

6	**I-5**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]metoxi]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1296,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,68-7,50 (m, 4H), 7,26-7,12 (m, 3H), 7,07 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,06-6,95 (m, 3H), 6,97-6,89 (m, 3H), 6,87 (dd, *J* = 16,8, 8,4 Hz, 2H), 6,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,83-5,61 (m, 4H), 5,36-5,06 (m, 3H), 4,83 (dd, *J* = 24,2, 12,0 Hz, 1H), 4,62-4,52 (m, 3H), 4,36 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,92 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,75-3,64 (m, 3H), 3,60-3,48 (m, 1H), 3,48-3,17 (m, 4H), 3,17-3,02 (m, 2H), 2,97-2,70 (m, 3H), 2,68-2,53 (m, 5H), 2,37 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,26-2,13 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 2H), 2,01-1,74 (m, 3H), 1,24 (s, 18H), 1,22-1,14 (m, 4H).

7	**I-6**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]pentil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1294,8	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,54 (dd, *J* = 8,4, 3,0 Hz, 2H), 7,26 (dd, *J* = 7,9, 4,6 Hz, 2H), 7,16-6,92 (m, 7H), 6,90-6,81 (m, 2H), 6,70 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,76 (dd, *J* = 12,5, 5,0 Hz, 2H), 5,68 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 2H), 5,27-5,12 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 4,65-4,53 (m, 2H), 4,43 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,97 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,61-3,49 (m, 4H), 3,43-3,25 (m, 3H), 3,13 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,98-2,67 (m, 5H), 2,63-2,48 (m, 5H), 2,37 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 2,23-2,02 (m, 4H), 2,02-1,84 (m, 2H), 1,79 (dt, *J* = 13,4, 6,0 Hz, 1H), 1,63-1,51 (m, 3H), 1,41 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,24-1,04 (m, 21H).

8	**I-7**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1465,6	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,38-7,23 (m, 5H), 7,16-7,00 (m, 6H), 6,92 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,82-5,64 (m, 4H), 5,21 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 4,70 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 4,59 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,37 (dd, J = 14,5, 6,8 Hz, 2H), 4,12 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,62-3,50 (m, 3H), 3,36-3,20 (m, 4H), 3,11 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,61-2,50 (m, 6H), 2,48 (s, 2H), 2,32 (s, 1H), 2,19-2,12 (m, 1H), 2,11-1,93 (m, 6H), 1,89 (s, 3H), 1,86 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,25 (s, 18H), 1,24-1,05 (m, 3H), 0,96 (s, 9H).

9	**I-8**	(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-l]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	1480,3	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,95 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H),7,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,13-7,07 (m, 3H), 7,06 (dt, *J* = 14,7, 7,0 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,75-5,53 (m, 4H), 5,16 (dd, *J* = 10,8, 3,3 Hz, 1H), 4,69-4,62 (m, 2H), 4,57 (t, *J*= 8,3 Hz, 2H), 4,54-4,45 (m, 3H), 4,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,91 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J* = 10,9, 3,8 Hz, 1H), 3,59-3,45 (m, 2H), 3,25-2,98 (m, 3H), 2,63 (s, 1H), 2,56 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,33-2,20 (m, 7H), 2,13-1,99 (m, 2H), 1,65 (m, 6H), 1,23 (s, 18H), 1,20-06 (m, 3H), 1,04 (s, 9H).

10	**I-9**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]etil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1310,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,28 (s, 2H), 7,20 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,15-6,99 (m, 5H), 6,96 (td, *J* = 7,8, 3,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 14,0, 7,8 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,76 (dd, *J* = 12,5, 5,0 Hz, 2H), 5,68 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 2H), 5,32-5,04 (m, 3H), 4,60 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 4,40 (dd, *J* = 11,4, 5,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,64-3,55 (m, 3H), 3,52-3,40 (m, 5H), 3,39-3,21 (m, 3H), 3,13 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,02-2,66 (m, 7H), 2,58-2,49 (m, 3H), 2,39 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 2,22-2,08 (m, 4H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,87 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,79 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,24-1,06 (m, 21H).

1 2	**I-10**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1324,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,15 (dd, *J* = 7,8, 5,7 Hz, 2H), 7,12-6,93 (m, 5H), 6,92-6,82 (m, 2H), 6,74-6,64 (m, 1H), 6,21-6,13 (m, 1H), 6,00 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 12,5, 5,0 Hz, 2H), 5,68 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 2H), 5,28-5,04 (m, 3H), 4,68-4,55 (m, 2H), 4,43 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,04-3,92 (m, 1H), 3,67 (d, *J* = 2,6 Hz, 3H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,51-3,27 (m, 7H), 3,12 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 3,07-2,98 (m, 2H), 2,95-2,79 (m, 1H), 2,79-2,61 (m, 3H), 2,61-2,54 (m, 3H), 2,38 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,27-2,00 (m, 5H), 2,01-1,73 (m, 6H), 1,27-1,03 (m, 21H).

13	**I-11**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1423,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,39-7,11 (m, 6H), 7,04-6,93 (m, 4H), 6,85 (t, *J* = 9,5 Hz, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,76 (dt, *J* = 12,4, 5,3 Hz, 2H), 5,67 (ddd, *J* = 12,4, 5,0, 3,4 Hz, 2H), 5,24-5,00 (m, 2H), 4,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,72-4,50 (m, 5H), 4,50-4,31 (m, 2H), 4,10 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 11,2, 3,7 Hz, 1H), 3,58 (dd, *J* = 6,5, 4,1 Hz, 1H), 3,45-3,20 (m, 3H), 3,16-3,01 (m, 2H), 2,63-2,41 (m, 7H), 2,42-2,28 (m, 2H), 2,18-1,94 (m, 4H), 1,94-1,67 (m, 2H), 1,24-1,04 (m, 21H), 1,02 (s, 9H).

14	**I-12**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-Carbamoil-4-[[4-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]etil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1451,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,42-7,30 (m, 5H), 7,25 (s, 1H), 7,14-7,06 (m, 4H), 7,05 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 14,1 Hz, 2H), 6,23 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,76 (dt, *J* = 12,4, 5,3 Hz, 2H), 5,67 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 2H), 5,18 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,68 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,60 (t, *J* = 10,4 Hz, 2H), 4,56-4,49 (m, 3H), 4,44-4,31 (m, 2H), 4,02 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,69-3,53 (m, 3H), 3,42-3,25 (m, 3H), 3,11 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,89 (dt, *J* = 14,7, 7,4 Hz, 1H), 2,78 (dt, *J* = 14,1, 7,2 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,49-2,40 (m, 2H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,19-1,98 (m, 5H), 1,84-1,62 (m, 3H), 1,31-1,16 (m, 21H), 0,89 (s, 9H).

15	**I-13**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)etil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1482,8	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (s, 1H), 7,66 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,42-7,30 (m, 4H), 7,29 (t, *J* = 3,9 Hz, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,15-6,98 (m, 4H), 6,93 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 5,76 (dt, *J* = 12,4, 5,1 Hz, 2H), 5,68 (dd, *J* = 12,5, 5,1 Hz, 2H), 5,21 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 2H), 4,69 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 4,56-4,47 (m, 3H), 4,45-4,30 (m, 2H), 4,05 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 15,1 Hz, 2H), 3,77 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,73-3,51 (m, 4H), 3,34 (ddd, *J* = 15,8, 11,8, 6,2 Hz, 1H), 3,27-3,16 (m, 2H), 3,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,86 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,66-2,53 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,44-2,29 (m, 2H), 2,20-2,02 (m, 5H), 1,92 (dd, *J* = 7,3, 4,3 Hz, 1H), 1,80-1,66 (m, 1H), 1,24 (s, 18H), 1,19-1,06 (m, 3H), 0,97 (s, 9H).

16	**I-14**	Ácido [4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometilfosfónico	1267,8	(400 MHz, CD_3OD) δ 9,02 (s, 1H), 7,64-7,54 (m, 4H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,22-7,13 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,10-6,99 (m, 2H), 6,38 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,16 (dd, *J* = 10,8, 3,3 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,68-4,51 (m, 3H), 4,48 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 4,35 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 4,06-3,92 (m, 3H), 3,90 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,60-3,43 (m, 5H), 3,27-3,11 (m, 1H), 2,75 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (s, 1H), 2,11 (ddd, *J* = 13,4, 9,3, 4,3 Hz, 1H), 1,95 (s, 2H), 2,02-1,89 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,19-1,10 (m, 3H), 1,06 (s, 9H).

17	**I-15**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[1-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2S)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-18-il]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1760,4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,12-6,92 (m, 6H), 6,91 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,76 (dd, *J* = 12,5, 5,0 Hz, 2H), 5,68 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 2H), 5,18 (dd, *J* = 8,7, 3,9 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,71-4,54 (m, 4H), 4,54-4,38 (m, 4H), 4,20 (ddt, *J* = 15,9, 10,0, 5,4 Hz, 2H), 4,06-3,84 (m, 4H), 3,83-3,71 (m, 2H), 3,69-3,66 (m, 3H), 3,65-3,58 (m, 10H), 3,57-3,51 (m, 3H), 3,49-3,26 (m, 5H), 3,13 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,62-2,56 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,37 (td, *J* = 10,6, 8,3, 4,7 Hz, 2H), 2,19-2,02 (m, 4H), 1,86-1,72 (m, 4H), 1,42-1,27 (m, 5H), 1,24-1,06 (m, 21H), 0,98 (s, 9H).

18	**I-16**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[1-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-il]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1716,5	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,13-7,01 (m, 4H), 7,01-6,89 (m, 3H), 6,81 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,76 (ddd, *J* = 12,5, 5,0, 0,9 Hz, 2H), 5,68 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 2H), 5,18 (dd, *J* = 8,6, 4,0 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,67 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,64-4,54 (m, 3H), 4,53-4,39 (m, 4H), 4,20 (tdd, *J* = 10,1, 8,0, 4,3 Hz, 2H), 4,05-3,85 (m, 4H), 3,83-3,71 (m, 2H), 3,75-3,59 (m, 9H), 3,62-3,53 (m, 3H), 3,44 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,41-3,28 (m, 3H), 3,19-3,07 (m, 1H), 2,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,62-2,55 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,37 (ddd, *J* = 12,8, 8,0, 4,5 Hz, 2H), 2,19-1,87 (m, 6H), 1,90-1,74 (m, 3H), 1,43-1,26 (m, 4H), 1,24-1,06 (m, 21H), 0,98 (s, 9H).

19	**I-17**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-(2-[2-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]etoxi]etoxi)etoxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1672,7	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,12-7,00 (m, 4H), 7,01-6,93 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,72-5,58 (m, 4H), 5,17 (dd, *J* = 8,2, 4,4 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,66 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,65-4,53 (m, 3H), 4,54-4,38 (m, 4H), 4,19 (tq, *J* = 10,5, 5,3 Hz, 2H), 3,97-3,87 (m, 4H), 3,85-3,51 (m, 10H), 3,44 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,34-3,22 (m, 3H), 3,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,70-2,48 (m, 8H), 2,44-2,26 (m, 3H), 2,13-2,02 (m, 4H), 1,99-1,72 (m, 4H), 1,52-1,39 (m, 4H), 1,24-1,05 (m, 21H), 0,97 (s, 9H).

20	**I-18**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(2-[2-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]etoxi]etoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1629	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,34 (td, *J* = 6,8, 5,8, 2,4 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,12-6,94 (m, 6H), 6,91 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,19-6,10 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,76 (ddd, *J* = 12,5, 5,0, 1,4 Hz, 2H), 5,68 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 2H), 5,17 (dd, *J* = 8,2, 4,5 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,73-4,54 (m, 5H), 4,55-4,38 (m, 4H), 4,30-4,10 (m, 2H), 4,04-3,88 (m, 5H), 3,83-3,55 (m, 4H), 3,46 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,41-3,26 (m, 3H), 3,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,60-2,55 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,45-2,27 (m, 3H), 2,20-1,99 (m, 5H), 2,00-1,72 (m, 4H), 1,42-1,25 (m, 4H), 1,24-1,03 (m, 21H), 0,97 (s, 9H).

21	**I-19**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-Carbamoil-4-[[4-(3-[2-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]etoxi]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1585,2	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,35 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,11-7,01 (m, 5H), 6,98 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,76 (dd, *J* = 12,5, 5,0 Hz, 2H), 5,68 (dd, *J* = 12,4, 5,1 Hz, 2H), 5,25-5,03 (m, 2H), 4,72-4,60 (m, 4H), 4,53-4,37 (m, 4H), 4,20 (h, *J* = 6,4, 5,9 Hz, 2H), 4,00 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,94-3,78 (m, 3H), 3,70-3,50 (m, 4H), 3,32-3,20 (m, 3H), 3,18-3,06 (m, 1H), 2,67 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,55 (d, *J* = 12,6 Hz, 6H), 2,43-2,25 (m, 3H), 2,19-1,98 (m, 5H), 1,95-1,86 (m, 3H), 1,82 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,39-1,27 (m, 3H), 1,24-1,03 (m, 21H), 0,95 (s, 9H).

22	**I-20**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1540,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,25-7,13 (m, 3H), 7,12-6,99 (m, 5H), 6,96 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 6,90-6,80 (m, 2H), 6,15 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,80-5,71 (m, 2H), 5,67 (ddd, *J* = 12,4, 5,0, 1,6 Hz, 2H), 5,19 (dd, *J* = 8,8, 3,8 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,72 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 16,1, 10,3 Hz, 3H), 4,53-4,34 (m, 4H), 4,08-3,89 (m, 4H), 3,62 (dt, *J* = 10,3, 5,1 Hz, 2H), 3,42-3,23 (m, 4H), 3,17-3,04 (m, 1H), 2,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,63-2,54 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,47 (dd, *J* = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 2,37 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,20-1,89 (m, 8H), 1,80 (tt, *J* = 13,4, 6,4 Hz, 1H), 1,40-1,28 (m, 3H), 1,24 -1,03 (m, 21H), 0,94 (s, 9H).

23	**I-21**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)butil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1508,4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 7,75 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,45-7,32 (m, 4H), 7,26 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,20-7,00 (m, 6H), 6,86 (dd, *J* = 15,9, 7,7 Hz, 2H), 6,11 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,76 (ddd, *J* = 12,4, 5,0, 3,2 Hz, 2H), 5,68 (ddd, *J* = 12,3, 5,0, 1,5 Hz, 2H), 5,21 (dd, *J* = 9,7, 2,8 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,73 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,68-4,53 (m, 4H), 4,48 (s, 1H), 4,44-4,29 (m, 2H), 4,03-3,81 (m, 5H), 3,59 (dt, *J* = 10,7, 6,1 Hz, 1H), 3,50 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,44-3,26 (m, 3H), 3,13 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 2,66-2,49 (m, 8H), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,25-2,13 (m, 1H), 2,14-1,99 (m, 3H), 2,02-1,86 (m, 2H), 1,80 (dq, *J* = 13,9, 6,8 Hz, 1H), 1,73-1,56 (m, 5H), 1,24-1,01 (m, 21H), 0,96 (s, 9H).

24	**I-22**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	[(M/2 + 1)]$^+$ = 748,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (s, 1H), 7,74 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,36-7,22 (m, 4H), 7,15-7,08 (m, 3H), 7,07-7,01 (m, 3H), 6,97 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,76 (ddd, *J* = 12,4, 5,0, 3,4 Hz, 2H), 5,68 (ddd, *J* = 12,4, 5,0, 2,1 Hz, 2H), 5,20 (dd, *J* = 9,9, 2,7 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,73 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,61-4,55 (m, 4H), 4,52-4,38 (m, 2H), 4,31 (dd, *J* = 15,0, 5,0 Hz, 1H), 4,03-3,81 (m, 6H), 3,59 (dd, *J* = 6,4, 4,5 Hz, 1H), 3,55-3,48 (m, 3H), 3,46-3,26 (m, 3H), 3,12 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,65 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,59-2,53 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,33 (d, *J* = 14,5 Hz, 2H), 2,24-2,04 (m, 3H), 2,01 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 1,90-1,81 (m, 4H), 1,79 (dq, *J* = 13,6, 7,0 Hz, 1H), 1,24-1,02 (m, 21H), 0,97 (s, 9H).

25	**I-23**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[5-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]pentil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo.	1568,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,32 (dd, *J* = 11,9, 6,9 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,06 (m, 4H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,87-6,80 (m, 2H), 6,14 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,76 (ddd, *J* = 12,5, 5,0, 1,6 Hz, 2H), 5,68 (dd, *J* = 12,3, 5,0 Hz, 2H), 5,18 (dd, *J* = 8,7, 3,9 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,73 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,64-4,33 (m, 7H), 3,98-3,76 (m, 4H), 3,69-3,55 (m, 2H), 3,41-3,26 (m, 3H), 3,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,62 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,60-2,54 (m, 3H), 2,53-2,44 (m, 4H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,19-2,00 (m, 4H), 1,95 (dd, *J* = 8,9, 5,4 Hz, 1H), 1,85-1,76 (m, 3H), 1,70 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,57-1,46 (m, 3H), 1,40-1,27 (m, 4H), 1,24-1,15 (m, 21H), 1,09 (dd, *J* = 15,4, 4,3 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H).

26	**I-24**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]etoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1368,8	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,68-7,51 (m, 4H), 7,28-7,19 (m, 2H), 7,19-6,80 (m, 9H), 6,74-6,65 (m, 1H), 6,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,72-5,51 (m, 4H), 5,35-5,03 (m, 3H), 4,71-4,49 (m, 2H), 4,38 (dd, *J* = 11,8, 4,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,72-3,43 (m, 12H), 3,41-3,26 (m, 1H), 3,22-2,97 (m, 4H), 2,94-2,61 (m, 5H), 2,58-2,46 (m, 3H), 2,38 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 2,14-2,03 (m, 4H), 2,01-1,73 (m, 6H), 1,24 (s, 18H), 1,18 (s, 3H).
27	**I-25**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[(6-[3-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]hexil)oxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1438,2	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,27-7,01 (m, 6H), 6,95-6,84 (m, 3H), 6,75 (dd, *J* = 42,7, 8,7 Hz, 2H), 6,12 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,76 (dd, *J* = 12,5, 5,0 Hz, 2H), 5,68 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 2H), 5,18 (dt, *J* = 8,6, 4,6 Hz, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 4,43 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,04-3,91 (m, 1H), 3,61 (dd, *J* = 6,5, 4,0 Hz, 1H), 3,46-3,32 (m, 13H), 3,25 (s, 3H), 3,18-2,97 (m, 2H), 2,90-2,59 (m, 6H), 2,57-2,45 (m, 3H), 2,42-1,74 (m, 12H), 1,68-1,54 (m, 4H), 1,41-1,27 (m, 4H), 1,24-1,03 (m, 22H).

28	**I-26**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[4-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidin-2-il]formamido]metil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]butil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	[(M + 23)]$^+$ = 1576,3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (s, 1H), 7,77-7,42 (m, 4H), 7,45-6,69 (m, 12H), 6,09 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,71-5,58 (m, 4H), 5,16 (s, 2H), 4,75-4,24 (m, 8H), 3,93-3,78 (m, 4H), 3,70-3,01 (m, 7H), 2,83-2,44 (m, 8H), 2,43-2,24 (m, 3H), 2,24-2,01 (m, 4H), 2,00-1,89 (m, 3H), 1,23-1,13 (m, 28H), 0,91-0,83 (m, 10H).

29	**I-27**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-Carbamoil-4-[[4-(1-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1614,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,42-7,30 (m, 4H), 7,28-7,20 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,16-7,06 (m, 3H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,76 (dd, *J* = 12,5, 5,0 Hz, 2H), 5,68 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 2H), 5,23-5,12 (m, 2H), 4,71 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,65-4,55 (m, 2H), 4,52-4,45 (m, 3H), 4,44-4,31 (m, 2H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 3H), 3,67-3,58 (m, 15H), 3,33-3,22 (m, 3H), 3,12 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,85 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,55-2,46 (m, 4H), 2,37 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,18-2,03 (m, 4H), 1,93 (s, 1H), 1,78 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 1,24-1,05 (m, 23H), 0,97 (s, 9H).

30	**I-28**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(6-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]hexil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1508,0	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (s, 1H), 7,72-7,47 (m, 4H), 7,43-7,30 (m, 5H), 7,27 (d, *J* = 14,7 Hz, 2H), 7,18-7,02 (m, 5H), 6,97 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,33-5,93 (m, 3H), 5,72-5,59 (m, 4H), 5,26-5,05 (m, 2H), 4,82-4,26 (m, 8H), 4,14-3,89 (m, 2H), 3,73-3,44 (m, 3H), 3,34 (t, *J* = 11,2 Hz, 3H), 3,11 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,67-2,44 (m, 9H), 2,34 (s, 1H), 2,25-1,68 (m, 10H), 1,24-1,03 (m, 27H), 0,94 (s, 9H).

31	**I-29**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-([5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]pentil]oxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1352,8	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,18-7,01 (m, 5H), 7,01-6,92 (m, 2H), 6,92-6,80 (m, 2H), 6,68 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,76 (dd, *J* = 12,5, 5,0 Hz, 2H), 5,68 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 2H), 5,19-5,13 (m, 2H), 5,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 11,5, 8,4 Hz, 2H), 4,43 (dd, *J* = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,70-3,54 (m, 4H), 3,33 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,13 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,08-2,81 (m, 4H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 3H), 2,37 (s, 1H), 2,23-2,02 (m, 4H), 2,02-1,76 (m, 5H), 1,66-1,54 (m, 4H), 1,52 (q, *J* = 7,7 Hz, 3H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,24 (s, 18H), 1,21-1,12 (m, 4H).

32	**I-30**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(2-[2-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)etoxi]etoxi]etil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1570,5	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,49 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,46-7,34 (m, 4H), 7,31-7,22 (m, 3H), 7,18 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,14-7,03 (m, 4H), 6,95 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 5,75 (ddd, *J* = 12,5, 5,0, 1,4 Hz, 2H), 5,67 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 2H), 5,29 (s, 1H), 5,18 (dd, *J* = 8,8, 4,1 Hz, 1H), 4,69 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,65-4,45 (m, 5H), 4,45-4,27 (m, 2H), 4,18-3,88 (m, 4H), 3,71 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,67-3,51 (m, 8H), 3,41-3,23 (m, 3H), 3,10 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,83 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,66-2,57 (m, 3H), 2,56-2,50 (m, 3H), 2,49-2,38 (m, 1H), 2,39-2,29 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 4H), 1,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 1,74 (q, *J* = 8,6, 6,5 Hz, 1H), 1,23 (s, 18H), 1,23-1,05 (m, 7H), 0,96 (s, 9H).

33	**I-31**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[2-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)etoxi]etil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1526,5	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1H), 7,68-7,44 (m, 5H), 7,32-7,16 (m, 6H), 7,13-6,90 (m, 5H), 6,14 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 5,83-5,60 (m, 4H), 5,18 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,79-4,27 (m, 8H), 4,11-3,49 (m, 13H), 3,43-3,03 (m, 4H), 2,88 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,66-2,51 (m, 7H), 2,39-1,67 (m, 9H), 1,24-1,03 (m, 22H), 0,98 (s, 9H).

34	**I-32**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(1-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	[(M + 23)]$^+$ = 1649,8	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1H), 7,79-7,43 (m, 5H), 7,26-7,18 (m, 4H), 7,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,06-6,98 (m, 4H), 6,90 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 5,71-5,58 (m, 5H), 5,18 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,70 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,64-4,47 (m, 6H), 4,45-4,30 (m, 3H), 3,98-3,83 (m, 5H), 3,59-3,43 (m, 6H), 3,38-3,20 (m, 6H), 3,11 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,73-2,40 (m, 9H), 2,35 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 2,19-1,70 (m, 12H), 1,23-1,02 (m, 21 H), 0,96 (s, 9H).

35	**I-33**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-Carbamoil-4-[[4-(3-[2-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)etoxi]etoxi]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1584,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (s, 1H), 7,67-7,54 (m, 4H), 7,37-7,23 (m, 5H), 7,18-6,88 (m, 7H), 6,10 (d, *J* = 40,0 Hz, 2H), 5,72-5,63 (m, 4H), 5,16 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,73 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,66-4,48 (m, 5H), 4,46-4,33 (m, 2H), 4,07 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,02-3,92 (m, 3H), 3,71-3,56 (m, 10H), 3,47-3,31 (m, 5H), 3,13 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,56-2,43 (m, 7H), 2,38 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 2,18-2,04 (m, 4H), 1,86-1,70 (m, 5H), 1,25-1,02 (m, 24H), 0,97 (s, 9H).

36	**I-34**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-Carbamoil-4-([4-[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)butil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1510,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,58-7,47 (m, 3H), 7,39-7,30 (m, 4H), 7,28 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 7,21-7,13 (m, 3H), 7,07-6,94 (m, 3H), 6,92 (dd, *J* = 15,7, 7,7 Hz, 2H), 6,06 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,80-5,65 (m, 4H), 5,23-5,10 (m, 2H), 4,72 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,65-4,50 (m, 5H), 4,38 (dd, *J* = 13,8, 5,6 Hz, 2H), 4,06 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,83 (q, *J* = 15,3 Hz, 2H), 3,69-3,54 (m, 2H), 3,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,32-3,21 (m, 3H), 3,13 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,64-2,42 (m, 10H), 2,07-1,83 (m, 6H), 1,79-1,57 (m, 5H), 1,24-1,03 (m, 21H), 0,97 (s, 9H).

37	**I-35**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-Carbamoil-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1497	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,57-7,48 (m, 3H), 7,35 (s, 4H), 7,30-7,21 (m, 4H), 7,17-7,00 (m, 6H), 6,91 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 65,0 Hz, 2H), 5,80-5,63 (m, 4H), 5,33-5,10 (m, 2H), 4,72 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,64-4,49 (m, 5H), 4,45-4,30 (m, 2H), 3,99-3,88 (m, 4H), 3,83 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 11,1, 3,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,52-3,42 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,11 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,66 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,58-2,55 (m, 3H), 2,43 (s, 1H), 2,36 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 2,20-2,10 (m, 4H), 2,02 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,95-1,86 (m, 3H), 1,76 (s, 2H), 1,24-1,03 (m, 21H), 0,98 (s, 9H), 0,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H).

38	**I-36**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-([5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]pentil]oxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1352,8	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,58-7,43 (m, 4H), 7,25 (dd, *J* = 7,8, 3,5 Hz, 2H), 7,16-6,96 (m, 6H), 6,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,28-6,00 (m, 2H), 5,76 (dd, *J* = 12,5, 5,0 Hz, 2H), 5,68 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 2H), 5,33 (s, 1H), 5,25-5,09 (m, 2H), 4,59 (dd, *J* = 11,5, 4,7 Hz, 2H), 4,42 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,39-3,20 (m, 10H), 3,12 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,95-2,77 (m, 2H), 2,76-2,62 (m, 5H), 2,58 (s, 3H), 2,38 (s, 1H), 2,14-2,02 (m, 4H), 1,95 (s, 1H), 1,85-1,73 (m, 3H), 1,62-1,50 (m, 4H), 1,43 (q, *J* = 8,4 Hz, 2H), 1,24 (s, 18H), 1,21-1,16 (m, 3H).

39	**I-37**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-Carbamoil-4-[(4-[3-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metoxi)etoxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1539,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,44 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 4H), 7,28 (s, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,12-6,98 (m, 4H), 6,92 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,76 (ddd, *J* = 12,5, 5,0, 2,2 Hz, 2H), 5,68 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 2H), 5,20 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,71 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 4,56 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,54-4,46 (m, 3H), 4,41 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 15,0, 5,3 Hz, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,97-3,86 (m, 3H), 3,69-3,55 (m, 7H), 3,46 (q, *J* = 6,5, 5,2 Hz, 2H), 3,38-3,28 (m, 3H), 3,12 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,52-2,46 (m, 4H), 2,37 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,10-1,92 (m, 4H), 1,88-1,81 (m, 3H), 1,80-1,68 (m, 1H), 1,24-1,03 (m, 21H), 0,97 (s, 9H).

40	**I-38**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]pentil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1352,8	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,28-7,20 (m, 3H), 7,17-7,00 (m, 6H), 6,96 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,87 (q, *J* = 8,3, 7,4 Hz, 2H), 6,70 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,25-6,17 (m, 1H), 6,17-6,03 (m, 1H), 5,76 (dd, *J* = 12,5, 5,1 Hz, 2H), 5,67 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 2H), 5,34-5,08 (m, 3H), 4,61 (dd, *J* = 10,3, 5,9 Hz, 1H), 4,49 (dd, *J* = 17,8, 11,6 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,66-3,52 (m, 4H), 3,48-3,26 (m, 6H), 3,25-3,18 (m, 1H), 3,11 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,95 (td, *J* = 14,4, 11,6, 7,2 Hz, 2H), 2,90-2,69 (m, 3H), 2,60 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,37 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,23-2,02 (m, 4H), 2,01-1,71 (m, 4H), 1,61-1,46 (m, 5H), 1,38-1,27 (m, 3H), 1,24 (s, 18H), 1,21-1,12 (m, 4H).

41	**I-39**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(2-[3-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]etoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1382,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80-7,44 (m, 4H), 7,33-6,76 (m, 10H), 6,64 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,71-5,58 (m, 4H), 5,19 (dq, *J* = 13,9, 7,2, 6,7 Hz, 2H), 4,98 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 4,42 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,78-3,41 (m, 12H), 3,43-3,17 (m, 6H), 3,17-2,91 (m, 4H), 2,92-2,51 (m, 7H), 2,47-1,68 (m, 12H), 1,27-1,03 (m, 21H).
42	**I-40**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(3-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]propoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1383	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,17 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,72-7,50 (m, 4H), 7,28-7,19 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 2H), 7,10-6,82 (m, 7H), 6,74-6,67 (m, 1H), 6,19 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,72-5,55 (m, 4H), 5,31-5,04 (m, 3H), 4,68-4,34 (m, 3H), 3,97 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,62-3,48 (m, 7H), 3,46-2,62 (m, 13H), 2,58 (s, 3H), 2,38 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,27-2,01 (m, 4H), 1,89-1,51 (m, 8H), 1,24 (s, 18H), 1,18 (s, 3H).

43	**I-41**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(4-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]butoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1396,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,98 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,67-7,49 (m, 4H), 7,35-7,13 (m, 4H), 7,11-6,65 (m, 9H), 6,22-6,01 (m, 3H), 5,72-5,41 (m, 4H), 5,32-5,02 (m, 3H), 4,66-4,35 (m, 4H), 3,68-3,55 (m, 6H), 3,52-2,54 (m, 21H), 2,46-1,80 (m, 12H), 1,24-1,03 (m, 21H).
44	**I-42**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-Carbamoil-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]etoxi)etoxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1412,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61-7,41 (m, 4H), 7,21 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,16-7,00 (m, 5H), 6,92-6,84 (m, 3H), 6,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,27-5,94 (m, 2H), 5,76 (dd, J = 12,5, 5,0 Hz, 2H), 5,68 (dd, J = 12,3, 5,0 Hz, 2H), 5,17-5,01 (m, 3H), 4,56 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,39 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,73-3,58 (m, 10H), 3,53-3,49 (m, 3H), 3,48 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,21-3,07 (m, 2H), 3,01 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,95-2,72 (m, 3H), 2,65 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,61-2,52 (m, 3H), 2,38 (s, 1H), 2,16-1,91 (m, 5H), 1,89-1,53 (m, 7H), 1,24-1,03 (m, 21H).

45	**I-43**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[(5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]pentil)oxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1410,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 7,72-7,40 (m, 4H), 7,28-7,19 (m, 2H), 6,99-6,72 (m, 9H), 6,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,76 (dd, *J* = 12,5, 5,0 Hz, 2H), 5,68 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 2H), 5,37-5,03 (m, 3H), 4,71-4,49 (m, 2H), 4,40 (dd, *J* = 11,7, 3,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,63-3,51 (m, 1H), 3,52-3,25 (m, 10H), 3,24-3,07 (m, 2H), 3,06-2,70 (m, 5H), 2,65 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,37 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 2,25-2,01 (m, 5H), 1,99-1,72 (m, 6H), 1,62-1,51 (m, 3H), 1,48 (s, 2H), 1,24 (s, 18H), 1,19 (s, 3H).
46	**I-44**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]propoxi]hexil)oxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1424,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,25-7,17 (m, 5H), 7,15-7,12 (m, 5H), 7,11-6,93 (m, 5H), 6,93-6,79 (m, 2H), 6,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,23-6,05 (m, 2H), 5,76 (dd, *J* = 12,5, 5,0 Hz, 2H), 5,68 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 2H), 5,41-5,05 (m, 3H), 4,68-4,50 (m, 2H), 4,41 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,58 (s, 1H), 3,44-3,35 (m, 7H), 3,30-3,18 (m, 3H), 3,11 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,07-2,96 (m, 2H), 2,95-2,69 (m, 3H), 2,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,43-2,01 (m, 6H), 1,86-1,51 (m, 5H), 1,42-1,28 (m, 4H), 1,24-1,02 (m, 20H).

47	**I-45**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[(7-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]heptil)oxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1438,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,26 (dd, *J* = 7,8, 3,9 Hz, 2H), 7,15 (dd, *J* = 7,7, 5,0 Hz, 2H), 7,06-6,92 (m, 4H), 6,88-6,77 (m, 3H), 6,74 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,76 (dd, *J* = 12,5, 5,0 Hz, 2H), 5,68 (dd, *J* = 12,3, 5,0 Hz, 2H), 5,20-5,01 (m, 3H), 4,66-4,51 (m, 3H), 4,42 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,42-3,18 (m, 14H), 3,12 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 2,97-2,79 (m, 3H), 2,74-2,68 (m, 3H), 2,65 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,36 (s, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,87-1,54 (m, 6H), 1,39-1,28 (m, 6H), 1,24-1,03 (m, 21H).
48	**I-46**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-Carbamoil-4-([4-[3-(4-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]butoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1396,8	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,69-7,52 (m, 4H), 7,12-6,93 (m, 6H), 6,81-6,51 (m, 4H), 6,11 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,73-5,43 (m, 4H), 5,21 (s, 3H), 4,61 (s, 2H), 4,42 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,55-3,18 (m, 15H), 3,13 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 2,97-2,55 (m, 10H), 2,45-1,75 (m, 15H), 1,25-1,04 (m, 22H).

49	**I-47**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[(5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]pentil)oxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1411	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,73-7,46 (m, 4H), 7,24 (dd, *J* = 7,8, 5,9 Hz, 2H), 7,18-6,99 (m, 6H), 6,93-6,83 (m, 3H), 6,73 (dd, *J* = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 6,26-6,04 (m, 2H), 5,72-5,61 (m, 4H), 5,45-5,09 (m, 3H), 4,71-4,50 (m, 2H), 4,41 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,11-3,89 (m, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,52-3,18 (m, 14H), 3,11 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 2,95-2,78 (m, 2H), 2,78-2,60 (m, 5H), 2,57-2,42 (m, 3H), 2,36 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 2,24-2,03 (m, 5H), 2,00-1,71 (m, 6H), 1,63-1,50 (m, 4H), 1,48 (tt, *J* = 8,8, 3,8 Hz, 1H), 1,22-1,01 (m, 20H).
50	**I-48**	Ácido [4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)acetamido]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometilfosfónico	1211,7	(400 MHz, D_2O) δ 7,49-7,32 (m, 4H), 7,17-6,10 (m, 11H), 4,99-4,75 (m, 2H), 4,24-4,03 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,65-2,75 (m, 16H), 2,81-2,52 (m, 4H), 2,52-1,29 (m, 20H), 0,97 (s, 3H).

51	**I-49**	Ácido ([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[2-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)etoxi]acetamido]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil)fosfónico	1241,9	(400 MHz, D_2O) δ 7,58-7,45 (m, 4H), 7,06-6,74 (m, 10H), 6,21 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,14-5,10 (m, 1H), 5,01-4,90 (m, 1H), 4,47-4,36 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,65-3,47 (m, 6H), 3,46 (s, 2H), 3,37-3,28 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,42-2,32 (m, 2H), 2,34-2,22 (m, 3H), 2,15 (s, 2H), 2,04 (s, 2H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,86-1,58 (m, 2H), 1,60-1,49 (m, 3H), 1,20 (s, 1H), 1,08-1,04 (m, 2H), 1,03-0,96 (m, 3H).

52	**I-50**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]pentil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1353,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,16 (dd, *J* = 10,7, 5,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,14 (dd, *J* = 7,8, 3,2 Hz, 2H), 7,06-6,96 (m, 4H), 6,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 3H), 6,75 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,76 (dd, *J* = 12,5, 5,0 Hz, 2H), 5,68 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 2H), 5,23 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,54 (dd, *J* = 11,5, 4,5 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 11,5, 5,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,46-3,33 (m, 8H), 3,30 (s, 2H), 3,12 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 2,80-2,64 (m, 3H), 2,62-2,50 (m, 5H), 2,37 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,15-2,02 (m, 6H), 1,99-1,83 (m, 3H), 1,60-1,46 (m, 4H), 1,41 (q, *J* = 7,6, 7,1 Hz, 2H), 1,24 (s, 18H), 1,19-1,09 (m, 3H).

53	**I-51**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]hexil)oxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1425	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,74-7,50 (m, 4H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,19-6,95 (m, 6H), 6,94-6,80 (m, 3H), 6,74 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,76 (dd, *J* = 12,5, 5,0 Hz, 2H), 5,68 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 2H), 5,29-5,07 (m, 3H), 4,60 (td, *J* = 11,2, 10,3, 5,0 Hz, 2H), 4,42 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,98 (t, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,59 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,49-3,21 (m, 14H), 3,12 (dt, *J* = 17,6, 4,6 Hz, 1H), 2,96-2,61 (m, 7H), 2,58 (s, 3H), 2,38 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 2,27-2,02 (m, 5H), 1,86-1,52 (m, 8H), 1,42-1,30 (m, 5H), 1,24-1,01 (m, 21H).

54	**I-52**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[(8-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]octil)oxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1452,7	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,15 (dd, *J* = 7,9, 2,8 Hz, 2H), 7,07-6,93 (m, 4H), 6,88-6,78 (m, 3H), 6,74 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,76 (dd, *J* = 12,5, 5,0 Hz, 2H), 5,68 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 2H), 5,23-5,03 (m, 3H), 4,66-4,52 (m, 2H), 4,42 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,48-3,20 (m, 14H), 3,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,97-2,80 (m, 2H), 2,69-2,59 (m, 6H), 2,58 (s, 3H), 2,37 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 2,21 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,08-1,91 (m, 3H), 1,87-1,70 (m, 6H), 1,66-1,50 (m, 4H), 1,35-1,27 (m, 8H), 1,24-1,01 (m, 20H).

55	**I-53**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(3-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]propoxi)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1382,7	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (s, 2H), 7,16-6,92 (m, 6H), 6,88-6,76 (m, 3H), 6,73 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,76 (dd, *J* = 12,5, 5,0 Hz, 2H), 5,68 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 2H), 5,20-5,01 (m, 3H), 4,59 (d, *J* = 16,5 Hz, 2H), 4,41 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,65-5,51 (m, 5H), 3,49-3,21 (m, 10H), 3,13 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 2,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 2,70-2,61 (m, 5H), 2,58 (s, 3H), 2,38 (s, 1H), 2,11 (s, 4H), 1,98-1,72 (m, 8H), 1,27-1,03 (m, 21H).

56	**I-55**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)etoxi]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1412,8	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,09-6,61 (m, 6H), 6,88-6,75 (m, 3H), 6,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,20 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,76 (dd, *J* = 12,5, 5,0 Hz, 2H), 5,68 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 2H), 5,20-5,02 (m, 3H), 4,66-4,52 (m, 2H), 4,41 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,06 (h, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,76-3,69 (m, 4H), 3,65-3,52 (m, 5H), 3,49-3,43 (m, 4H), 3,42-3,20 (m, 6H), 3,13 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,86 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,69-2,60 (m, 5H), 2,58 (s, 3H), 2,38 (s, 1H), 2,17-2,03 (m, 4H), 2,00-1,73 (m, 2H), 1,60 (s, 1H), 1,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 1,28 (s, 2H), 1,24-1,02 (m, 20H).

57	**I-56**	Ácido [4-[(1*E*)-1-[[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)acetamido]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1-oxohexan-2-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometilfosfónico	1192,7	(400 MHz, D_2O) δ 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,18 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,35-4,03 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,60-3,52 (m, 5H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,40 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,19 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,10 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,84-2,67 (m, 2H), 2,57 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,48 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,40 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,20-2,17 (m, 2H), 1,98 (s, 1H), 1,76 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,70-1,61 (m, 6H), 1,56-1,42 (m, 2H), 1,31-1,13 (m, 4H), 1,03 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,75 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,58-0,41 (m, 2H).

58	**I-57**	Ácido [4-[(1*E*)-1-[[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[2-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)etoxi]acetamido]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1-oxohexan-2-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometilfosfónico	1235,8	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,07-6,93 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 5,31-5,30 (m, 1H), 4,58-4,44 (m, 4H), 4,15-4,13 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,91 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,69-3,62 (m, 6H), 3,60 -3,58 (m, 2H), 3,55-3,46 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,26-3,22 (m, 2H), 2,93-2,88 (m, 1H), 2,86-2,71 (m, 4H), 2,60 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,52-2,49 (m, 3H), 2,34-2,23 (m, 2H), 2,15-2,11 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 3H), 1,79-1,73 (m, 4H), 1,71-1,54 (m, 2H), 1,43-1,35 (m, 4H), 1,20-1,15 (m, 3H), 0,96 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 0,67 (q, J = 7,8 Hz, 1H).

59	**I-58**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)acetamido]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1-oxohexan-2-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1421,1	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60-7,55 (m, 4H), 7,15-7,10 (m, 3H), 7,03 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,92-6,83 (m, 2H), 6,85-6,75 (m, 2H), 6,69-6,65 (m, 1H), 6,51-6,47 (m, 1H), 6,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,81-5,72 (m, 2H), 5,68-5,41 (m, 2H), 5,31-5,12 (m, 1H), 4,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,56 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,30-4,27 (m, 2H), 4,11-4,02 (m, 3H), 3,98 (s, 1H), 3,78 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,54-3,46 (m, 3H), 3,35-3,28 (m, 5H), 2,88 (d, *J* = 20,3 Hz, 2H), 2,73-2,68 (m, 3H), 2,63-2,55 (m, 4H), 2,48-2,35 (m, 2H), 2,21 (s, 1H), 2,10-1,89 (m, 7H), 1,83 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,38-1,29 (m, 4H), 1,24-1,20 (m, 22H), 1,19-1,13 (m, 3H), 1,06 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 0,91-0,86 (m, 3H), 0,67 (s, 1H).

60	**I-59**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[2-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)etoxi]acetamido]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]-1-oxohexan-2-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1463,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,23-7,08 (m, 4H), 7,05 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,86-6,82 (m, 3H), 6,80-6,72 (m, 1H), 6,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,32-6,30 (m, 1H), 6,18 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,80-5,71 (m, 2H), 5,68-5,55 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 5,23 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,32-4,29 (m, 2H), 4,13-3,91 (m, 5H), 3,78 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 3,60-3,58 (m, 2H), 3,46-3,43 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 4H), 3,32 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,97-2,78 (m, 2H), 2,78-2,52 (m, 8H), 2,51-2,02 (m, 6H), 1,87-1,45 (m, 8H), 1,37-1,28 (m, 5H), 1,23-1,16 (m, 23H).

61	**I-60**	2,2-dimetilpropanoato de [[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[16-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]-4,7,10,13-tetraoxahexadecan-1-il]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil)([[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi])fosforil]oxi]metilo	1456,7	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,12-7,05 (m, 3H), 7,04-6,97 (m, 4H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,81-5,66 (m, 4H), 5,31 (dd, J = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,53-4,43 (m, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,76-3,63 (m, 8H), 3,61-3,53 (m, 5H), 3,51-3,44 (m, 5H), 3,40 (s, 3H), 3,25-3,12 (m, 2H), 3,04-2,87 (m, 2H), 2,77-2,67 (m, 4H), 2,65 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,55 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 2,36-2,22 (m, 4H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,99 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 1,86-1,72 (m, 4H), 1,68 (s, 1H), 1,23-1,01 (m, 21H).
62	**I-61**	2,2-dimetilpropanoato de [[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propanamido]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil)([[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi])fosforil]oxi]metilo	1337,7	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,10-7,07 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 6H), 6,41 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 5,75-5,34 (m, 4H), 5,29-5,22 (m, 1H), 5,18-5,16 (m, 1H), 4,66 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,60-3,46 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 4H), 3,07-2,97 (m, 3H), 2,85 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 2,77-2,64 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 6H), 2,42-2,35 (m, 2H), 2,34-2,19 (m, 4H), 1,98 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,64-1,59 (m, 3H), 1,23-1,15 (m, 22H).

63	**I-62**	Ácido ([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propanamido]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil)fosfónico	1109,5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,08-6,96 (m, 7H), 6,37 (s, 1H), 5,28-5,10 (m, 4H), 4,50 (s, 3H), 4,02 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,63-3,58 (m, 1H), 3,53-3,46 (m, 1H), 3,23-3,10 (m, 4H), 3,05-2,97 (m, 3H), 2,86 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,58-2,50 (m, 6H), 2,33-1,88 (m, 9H), 1,72-1,57 (m, 3H), 1,30-1,21 (m, 3H).
64	**I-63**	Ácido ([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[15-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]-3,6,9,12-tetraoxapentadecanamido]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil)fosfónico	1285,6	(400 MHz, D_2O) δ 7,62-7,41 (m, 4H), 7,04-6,67 (m, 10H), 6,21 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,24-4,03 (m, 3H), 3,85 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 3,62-3,33 (m, 13H), 3,13-2,96 (m, 10H), 2,67-2,58 (m, 3H), 2,56-2,26 (m, 8H), 2,26-1,42 (m, 11H), 0,99-0,92 (m, 3H).

65	**I-64**	2,2-dimetilpropanoato de [[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)acetamido]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil)([[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi])fosforil]oxi]metilo	1425,7	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,70-7,54 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 7,03-6,95 (m, 3H), 6,95-6,88 (m, 1H), 6,41-6,34 (m, 1H), 5,80-5,52 (m, 3H), 5,34-5,25 (m, 1H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,63 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,52-4,40 (m, 2H), 4,02-3,87 (m, 4H), 3,68-3,63 (m, 2H), 3,62-3,60 (m, 2H), 3,59-3,36 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,30-3,08 (m, 3H), 3,01-2,83 (m, 2H), 2,83-2,67 (m, 4H), 2,58 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,53-2,42 (m, 3H), 2,32-2,17 (m, 4H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,99-1,74 (m, 5H), 1,67 (s, 1H), 1,32-1,23 (m, 4H), 1,21 (s, 18H).
66	**I-65**	Ácido ([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]acetamido)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil)fosfónico	1153,7	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 7,09-6,96 (m, 5H), 6,37 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,31 (dd, J = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,01 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,27 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,24-3,13 (m, 2H), 2,97 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,79-2,68 (m, 3H), 2,61 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,53-2,46 (m, 3H), 2,38-2,11 (m, 5H), 2,03-1,93 (m, 3H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,69 (s, 1H), 1,19-1,03 (m, 4H).

67	**I-66**	Ácido ([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)acetamido]propil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil)fosfónico	1197,6	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 2H), 7,14-7,06 (m, 3H), 7,05-6,98 (m, 4H), 6,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,39-6,34 (m, 1H), 5,39-5,25 (m, 1H), 5,13 (dt, J = 10,9, 3,6 Hz, 1H), 4,67-4,55 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,01 (m, 3H), 3,73-3,62 (m, 4H), 3,60-3,39 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,31-3,10 (m, 4H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,86-2,67 (m, 4H), 2,59 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,52 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 2,37-2,09 (m, 3H), 2,04-1,85 (m, 3H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 1H), 1,29 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,22-1,12 (m, 3H).
68	**I-67**	Ácido [4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[2-[2-(2-[3-[3-Ácido metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)etoxi]acetamido]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometilfosfónico	1255,7	(400 MHz, D_2O) δ 7,71-7,29 (m, 4H), 7,11-6,15 (m, 11H), 4,99-4,85 (m, 2H), 4,24-4,13 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,66-3,28 (m, 9H), 3,28-2,83 (m, 12H), 2,83-2,55 (m, 4H), 2,53-1,40 (m, 19H), 0,97 (s, 3H).

69	**I-68**	2,2-dimetilpropanoato de [[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]acetamido)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil)([[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi])fosforil]oxi]metilo	1381,7	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,18-7,08 (m, 3H), 7,08-6,93 (m, 5H), 6,41 (s, 1H), 5,75-5,63 (m, 4H), 5,31 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,55-4,43 (m, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,61-3,51 (m, 3H), 3,44 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,24-3,10 (m, 2H), 3,00 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,84-2,70 (m, 4H), 2,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,55 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,26-2,19 (m, 4H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,98-1,84 (m, 3H), 1,82 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,69 (q, *J* = 9,3, 5,0 Hz, 1H), 1,24-1,13 (m, 20H).

70	**I-69**	2,2-dimetilpropanoato de [[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[2-[2-(2-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]etoxi)etoxi]acetamido]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil)([[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi])fosforil]oxi]metilo	1470,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,71-7,65 (m, 3H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,20-7,11 (m, 3H), 7,13-6,93 (m, 7H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,77-5,65 (m, 4H), 5,33-5,28 (m, 1H), 5,13-5,05 (m, 1H), 4,48 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,44-4,34 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,63-3,54 (m, 6H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,47-3,36 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,23-3,01 (m, 4H), 2,86-2,83 (m, 2H), 2,77-2,56 (m, 5H), 2,57-2,50 (m, 3H), 2,17-1,93 (m, 5H), 1,86-1,64 (m, 5H), 1,56 (s, 1H), 1,28-1,18 (m, 2H), 1,15 (s, 18H), 1,11 (s, 1H), 1,07 (s, 3H).
71	**I-70**	2,2-dimetilpropanoato de [[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[15-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,3-benzodiazol-5-il]-3,6,9,12-tetraoxapentadecanamido]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil)([[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi])fosforil]oxi]metilo	1514,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,22-6,95 (m, 10H), 6,86-6,84 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,71-5,66 (m, 4H), 5,34-5,30 (m, 1H), 5,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,48-4,46 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,58-3,50 (m, 10H), 3,49-3,41 (m, 4H), 3,39 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 3,12-3,07 (m, 4H), 2,94-2,83 (m, 2H), 2,77-2,60 (m, 4H), 2,55-2,48 (m, 5H), 2,12-1,97 (m, 6H), 1,77-1,69 (m, 5H), 1,56 (s, 1H), 1,24 (s, 18H), 1,08 (s, 3H).

72	**I-71**	2,2-dimetilpropanoato de [([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-Carbamoil-4-[[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometil([(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi)fosforil)oxi]metilo	1494,9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,43-7,30 (m, 5H), 7,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,06-6,90 (m, 6H), 6,88 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 5,82-5,61 (m, 4H), 5,33-5,10 (m, 2H), 4,68 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,64-4,44 (m, 5H), 4,43-4,28 (m, 2H), 4,06 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,60-3,50 (m, 3H), 3,32-3,21 (m, 3H), 3,09 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 2,63-2,27 (m, 10H), 2,21-1,68 (m, 8H), 1,56-1,40 (m, 4H), 1,23-1,04 (m, 23H), 0,93 (s, 9H).

73	**I-80**	[4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]metilfosfonato de diamonio	1215,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,58 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 7,42-7,35 (m, 8H), 7,21-7,15 (m, 6H), 7,11-7,05 (m, 3H), 7,06-6,90 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,25-4,99 (m, 2H), 4,63-4,14 (m, 8H), 3,91-3,74 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,89-2,76 (m, 2H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,20-1,85 (m, 6H), 1,83-172 (s, 1H), 1,68-1,40 (m, 7H), 1,06 (m, 3H), 0,96 (s, 9H).
74	**I-82**	(2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-il)metilfosfonato de diamonio	1214,7	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,88 (s, 1H), 8,04 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,51-7,35 (m, 5H), 7,28-7,20 (m, 3H), 7,16-7,07 (m, 5H), 7,06-7,01 (m, 1H), 5,18-5,14 (m, 1H), 4,81-4,76 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 4,53-4,46 (m, 3H), 4,36 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,91 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,66-3,53 (m, 1H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,27-3,19 (m, 2H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,12-2,99 (m, 2H), 2,62-2,55(m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,40-2,15 (m, 7H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,75-1,57 (m, 5H), 1,19 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,04 (s, 9H).

75	**I-83**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1229,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,91 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,59 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,98-7,86 (m, 4H), 7,47-7,34 (m, 4H), 7,25-7,13 (m, 2H), 7,12-7,04 (m, 4H), 7,00 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,13-5,07 (m, 2H), 4,71-4,60 (m, 1H), 4,55 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,47-4,32 (m, 4H), 4,26-4,23 (m, 2H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,51-3,39 (m, 2H), 3,26-3,04 (m, 2H), 2,88 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,37-1,94 (m, 6H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,77 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 1,61-1,41 (m, 6H), 1,08-1,02 (m, 3H), 0,94 (s, 9H).
76	**I-84**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]butil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1029,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,98-7,86 (m, 2H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,23-7,14 (m, 3H), 7,14-7,04 (m, 4H), 7,04-6,93 (m, 3H), 6,88-6,80 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,35-5,27 (m, 1H), 5,16-5,08 (m, 1H), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,86-3,78 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,26-2,99 (m, 2H), 2,98-2,80 (m, 2H), 2,76-2,53 (m, 7H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,13-1,96 (m, 3H), 1,76 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 1,66-1,47 (m, 5H), 1,07 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

77	**I-85**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[2-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1243,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,86 (s, 1H), 9,03-8,90 (m, 2H), 8,64-8,51 (m, 1H), 7,98-7,83 (m, 3H), 7,52-7,31 (m, 6H), 7,29-6,86 (m, 9H), 6,71 (s, 1H), 5,14-5,04 (m, 2H), 4,72-4,13 (m, 9H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,66 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,56-3,43 (m, 2H), 3,23-3,04 (m, 2H), 2,89 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,70-2,64 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,35-1,96 (m, 7H), 1,93-1,70 (m, 2H), 1,62-1,42 (m, 5H), 1,33-1,21 (m, 3H), 1,14-1,05 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).
78	**I-86**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pent-1-in-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1238,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,92 (s, 1H), 9,09-8,77 (m, 3H), 8,57 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,01-7,86 (m, 3H), 7,46-7,35 (m, 7H), 7,35-7,21 (m, 5H), 7,18 (s, 2H), 7,08 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 6,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,11 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,71-4,63 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,48-4,39 (m, 4H), 4,37-4,34 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 1H), 3,85-3,63 (m, 2H), 3,49-3,41 (m, 2H), 3,30-3,07 (m, 2H), 2,84 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,45-2,38 (m, 5H), 2,37-2,15 (m, 4H), 2,12-1,97 (m, 3H), 1,92 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,87-1,70 (m, 3H), 1,61-1,49 (m, 1H), 1,12-1,04 (m, 3H), 0,95 (s, 9H).

79	**I-87**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[6-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]etil)naftalen-2-il]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1251,3	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,98 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,13-8,01 (m, 2H), 7,80-7,68 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,55-7,38 (m, 6H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04-6,88 (m, 2H), 5,18-5,12 (m, 1H), 4,82-4,76 (m, 1H), 4,73-4,43 (m, 6H), 4,40-4,27 (m, 1H), 4,09-3,99 (m, 1H), 3,90 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,52-3,37 (m, 1H), 3,27-3,13 (m, 2H), 3,07 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,78-2,57 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,45-2,17 (m, 4H), 2,14-1,98 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H).
80	**I-88**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]pentanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1113,3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13-11,98 (m, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,85-8,70 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,28-8,16 (m, 1H), 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,37-7,19 (m, 11H), 7,01-6,93 (m, 2H), 6,92-6,87 (m, 1H), 6,82-6,76 (m, 1H), 6,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,42-5,31 (m, 1H), 5,03-4,86 (m, 1H), 4,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,23-4,14 (m, 1H), 3,96 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,88-3,72 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,01-2,85 (m, 3H), 2,83-2,55 (m, 3H), 2,41-2,36 (m, 2H), 2,23-2,04 (m, 3H), 2,05-1,94 (m, 4H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,84-1,58 (m, 7H).

81	**I-89**	[4-[(1*E*)-1-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[8-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3*H*-isoindol-4-il]oct-7-inoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]metilfosfonato de diamonio	1123,6	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41-7,21 (m, 14H), 6,15 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,29-5,08 (m, 3H), 4,76-4,70 (m, 1H), 4,60-4,33 (m, 4H), 4,19-4,10 (m, 1H), 3,76 (d, J = 15,7 Hz, 2H), 3,68-3,40 (m, 4H), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,96-2,73 (m, 2H), 2,63-2,31 (m, 7H), 2,30-2,10 (m, 3H), 2,08-1,81 (m, 4H), 1,82-1,63 (m, 5H), 1,62-1,48 (m, 2H).
82	**I-90**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1255,4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (s, 1H), 8,99 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 8,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,99-7,88 (m, 3H), 7,58-7,47 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 4H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,14-7,08 (s, 4H), 7,02 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,12 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 4,72-4,66 (s, 1H), 4,56 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,42-4,33 (m, 4H), 3,85-3,76 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 2H), 2,89 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,37-3,30 (s, 2H), 2,29-1,94 (m, 7H), 1,88-1,68 (m, 2H), 1,61-1,44 (m, 5H), 1,28-1,18 (m, 4H), 1,16-1,05 (m, 4H), 0,94 (s, 9H).

83	**I-91**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[8-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]octanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1155,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28-11,94 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,86-8,69 (m, 2H), 8,49-8,39 (m, 1H), 8,26-8,14 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,49-7,39 (m, 1H), 7,38-7,20 (m, 11H), 6,98-6,90 (m, 2H), 6,90-6,68 (m, 2H), 6,14-6,06 (m, 1H), 5,40-5,31 (m, 1H), 5,03-4,85 (m, 1H), 4,51-4,15 (m, 4H), 4,07-3,60 (m, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,35-3,21 (m, 2H), 2,96-2,81 (m, 3H), 2,78-2,57 (m, 3H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,23-2,04 (m, 3H), 2,04-1,87 (m, 3H), 1,87-1,68 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 6H), 1,42-1,30 (m, 6H).
84	**I-92**	Ácido trifluoroacético; ácido [4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometilfosfónico	1278,9	(400 MHz, CD_3OD) δ 9,07 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,64 (q, *J* = 8,5 Hz, 4H), 7,41 (q, *J* = 8,1 Hz, 4H), 7,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,17-7,11 (m, 3H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,16 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 16,7 Hz, 2H), 4,60-4,44 (m, 4H), 4,05 -3,97 (m, 1H), 3,91 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,49 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,17 (d, *J* = 15,9 Hz, 2H), 3,04 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 2,66-2,59 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,42-2,14 (m, 6H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 5H), 1,43-1,27 (m, 5H), 1,20 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H).

85	**I-93**	[4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometilfosfonato de diamonio	1265,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 7,62-7,58 (m, 4H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,18-7,03 (m, 11H), 6,70 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,18-5,05 (m, 1H), 4,96-4,87 (m, 1H), 4,60-4,33 (m, 5H), 4,28 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,22-3,00 (m, 2H), 2,87 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,58-2,54 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,24-1,94 (m, 6H), 1,78 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 1,60-1,48 (m, 5H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).
86	**I-94**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1243,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,90 (s, 1H), 9,01-8,97 (m, 3H), 8,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,00-7,79 (m, 3H), 7,50-7,31 (m, 6H), 7,16-6,98 (m, 9H), 6,70 (s, 1H), 5,12 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,92 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,48-4,36 (m, 3H), 4,32-4,18 (m, 1H), 3,85-3,76 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,46-3,38 (m, 2H), 3,30-3,07 (m, 2H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,48-2,43 (m, 4H), 2,36-2,20 (m, 4H), 2,20-1,96 (m, 5H), 1,84-1,68 (m, 2H), 1,58-1,43 (m, 6H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H).

87	**I-95**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1228,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,89 (s, 1H), 9,10-8,85 (m, 2H), 8,65-8,50 (m, 1H), 7,98-7,85 (m, 2H), 7,76-7,66 (m, 1H), 7,46-7,32 (m, 6H), 7,22-6,94 (m, 7H), 6,72 (s, 1H), 5,16-5,06 (m, 1H), 4,74-4,63 (m, 1H), 4,55 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,46-4,38 (m, 5H), 4,23 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,72-3,59 (m, 2H), 3,55-3,30 (m, 2H), 3,01-2,79 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,34-1,97 (m, 5H), 1,93-1,78 (m, 2H), 1,69 -1,33 (m, 7H), 1,24 (s, 3H), 1,17-1,03 (m, 9H), 1,02-0,74 (m, 3H).
88	**I-96**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]but-1-in-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1224,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,92 (s, 1H), 9,09-8,77 (m, 2H), 8,57 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,01-7,86 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 5H), 7,35-7,21 (m, 5H), 7,20-6,95 (m, 2H), 6,99 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,11 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,71-4,63 (m, 1H), 4,56 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,48-4,39 (m, 5H), 4,27-4,20 (m, 1H), 3,78-3,63 (m, 2H), 3,49-3,41 (m, 2H), 3,18-3,07 (m, 2H), 2,84 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,37- 2,15 (m, 2H), 2,12 -1,97 (m, 4H), 1,92 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,87-1,70 (m, 1H), 1,61-1,49 (m, 1H), 1,26-1,21 (m, 5H), 1,12-1,04 (m, 3H), 0,95 (s, 9H).

89	**I-97**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[8-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]octanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1156,1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13-12,01 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,87-8,67 (m, 2H), 8,44 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,26-8,17 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,37-7,22 (m, 11H), 7,03-6,96 (m, 2H), 6,87-6,72 (m, 2H), 6,13-6,06 (m, 1H), 5,37-5,25 (m, 1H), 5,02-4,85 (m, 1H), 4,52-4,14 (m, 3H), 4,13-3,64 (m, 2H), 3,35-3,27 (m, 6H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,77-2,54 (m, 5H), 2,48-2,29 (m, 2H), 2,18-2,05 (m, 3H), 2,04-1,86 (m, 4H), 1,86-1,69 (m, 3H), 1,69-,47 (m, 5H), 1,41-1,20 (m, 6H).
90	**I-99**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hept-6-inoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1138,0	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10-11,98 (m, 1H), 11,12 (s, 1H), 8,88-8,69 (m, 2H), 8,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,28-8,15 (m, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,48-7,38 (m, 1H), 7,38-7,19 (m, 12H), 7,09 (s, 2H), 6,85-6,71 (m, 1H), 6,15-6,06 (m, 1H), 5,41-5,34 (m, 1H), 5,06-4,85 (m, 1H), 4,52-4,16 (m, 3H), 4,16-3,63 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,02-2,83 (m, 1H), 2,80-2,53 (m, 5H), 2,47 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,21-2,08 (m, 3H), 2,06-1,96 (m, 3H), 1,95-1,86 (m, 3H), 1,84-1,56 (m, 8H).

91	**I-100**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(6-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]hexil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1257,7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,95 (s, 1H), 9,03-8,94 (m, 2H), 8,58 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,06-7,74 (m, 2H), 7,59-7,29 (m, 6H), 7,29-6,90 (m, 7H), 6,71 (s, 1H), 5,21-4,99 (m, 2H), 4,77-4,49 (m, 2H), 4,49-4,13 (m, 6H), 3,92-3,46 (m, 6H), 3,26-2,69 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,32-2,18 (m, 2H), 2,16-1,97 (m, 4H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,82-1,71 (s, 1H), 1,56-1,43 (m, 5H), 1,30-1,14 (m, 5H), 1,07 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 0,94 (s, 9H).
92	**I-101**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1215,6	(400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 11,96 (s, 1H), 9,13-8,87 (m, 2H), 8,59 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,99-7-87 (m, 2H), 7,67-7,33 (m, 6H), 7,33-6,89 (m, 8H), 6,71 (s, 1H), 5,20-5,10 (m, 2H), 4,72-4,52 (m, 2H), 4,52-4,31 (m, 5H), 4,27-4,17 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,68 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,29-2,62 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,37-1,87 (m, 8H), 1,81-1,67 (m, 3H), 1,54 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,34-1,00 (m, 6H), 0,95 (s, 9H).

93	**I-102**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[8-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3*H*-isoindol-4-il]oct-7-inoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1-metilindol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1150,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 8,88-8,74 (m, 2H), 8,39-8,03 (m, 2H), 7,76-7,42 (m, 5H), 7,34-7,16 (m, 14H), 6,83-6,68 (m, 1H), 6,14-6,04 (m, 1H), 5,17-5,08 (m, 1H), 4,97-4,77 (m, 1H), 4,56-4,13 (m, 5H), 4,03-3,85 (m, 3H), 3,82-3,68 (m, 1H), 2,93-2,80 (m, 2H), 2,72-2,55 (m, 2H), 2,47-2,28 (m, 2H), 2,21-1,36 (m, 21H).
94	**I-103**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1141,9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35-11,96 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,85-8,75 (m, 2H), 8,43 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,27-8,18 (m, 1H), 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,49-7,38 (m, 1H), 7,38 -7,20 (m, 11H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,90-6,70 (m, 2H), 6,14-5,07 (m, 1H), 5,40-5,28 (m, 1H), 5,02-4,83 (m, 1H), 4,49-4,34 (m, 2H), 4,32-4,16 (m, 1H) 4,06-3,90 (m, 2H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,65-3,35 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,77-2,54 (m, 4H), 2,49-2,32 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 3H), 2,05-1,85 (m, 4H), 1,85-1,71 (m, 4H), 1,69-1,53 (m, 3H), 1,45-1,28 (m, 3H).

95	**I-104**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[8-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]oct-7-inoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1151,8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13-12,02 (m, 1H), 11,11 (s, 1H), 8,85-8,72 (m, 2H), 8,45-8,40 (m, 1H), 8,26-8,15 (m, 1H), 8,03-7,84 (m, 1H), 7,57-7,37 (m, 2H), 7,37-7,20 (m, 11H), 7,08 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 6,82-6,65 (m 1H), 6,14-6,08 (m, 1H), 5,42-5,33 (m, 1H), 5,03-4,88 (m, 1H), 4,50-4,11 (m, 3H), 4,00-3,54 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,86 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,73-2,56 (m, 3H), 2,46-2,34 (m, 3H), 2,27-1,13 (m, 18H).
96	**I-105**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hex-5-inoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1124,0	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30-11,89 (m, 1H), 11,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,86-8,70 (m, 2H), 8,52-8,37 (m, 1H), 8,27-8,18 (m, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 1H), 7,38-7,20 (m, 12H), 7,15-7,00 (m, 2H), 6,84-6,69 (m, 1H), 6,13-6,05 (m, 1H), 5,42-5,28 (m, 1H), 5,07-4,85 (m, 1H), 4,53-4,14 (m, 3H), 4,04-3,68 (m, 4H), 3,50-3,35 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,96-2,78 (m, 2H), 2,76-2,56 (m, 3H), 2,21-1,82 (m, 10H), 1,81-1,59 (m, 4H).

97	**I-106**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[8-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3*H*-isoindol-4-il]oct-7-inoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1123,2	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,76-7,69 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 6H), 7,30-7,21 (m, 5H), 7,02 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 5,27-5,00 (m, 3H), 4,58-4,39 (m, 4H), 4,39-3,90 (m, 2H), 3,89-3,66 (m, 2H), 3,64-3,45 (m, 1H), 3,20-3,04 (m, 2H), 2,94-2,61 (m, 4H), 2,58-2,48 (m, 3H), 2,39 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,32-1,87 (m, 8H), 1,85-1,53 (m, 7H).
98	**I-107**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1127,9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19-12,01 (m, 1H), 11,08 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,84-8,69 (m, 2H), 8,43 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,30-8,18 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,48-7,38 (m, 1H), 7,35-7,21 (m, 12H), 7,05-6,93 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,80-6,70 (m, 1H), 6,08 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,36-5,28 (m, 1H), 5,01-4,86 (m, 1H), 4,50-4,12 (m, 3H), 3,91 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 3,84-3,68 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 5H), 2,89 (t, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,75-2,53 (m, 5H), 2,19-2,08 (m, 3H), 2,04-1,88 (m, 4H), 1,83-1,68 (m, 3H), 1,67-1,55 (s, 5H), 1,41-1,36 (s, 2H).

99	**I-109**	difluoro([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]-1-(metilcarbamoil)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil])metilfosfonato de diamonio	1265,6	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (dt, *J* = 14,7, 7,2 Hz, 2H), 6,38 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,72-4,62 (m, 2H), 4,62-4,44 (m, 5H), 4,36 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,03-3,88 (m, 2H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,60-3,47 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,29-3,13 (m, 3H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,55 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,37-2,15 (m, 7H), 2,15-1,96 (m, 2H), 1,69-1,58 (m, 5H), 1,34-1,29 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,04 (s, 9H).
100	**I-110**	[4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]propoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometilfosfonato de diamonio	980,2	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,12-6,93 (m, 6H), 6,36 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,32 (dd, *J* = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 5,18 (dd, *J* = 10,9, 3,4 Hz, 1H), 4,70-4,56 (m, 2H), 3,93 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,58-3,49 (m, 2H), 3,47-3,33 (m, 6H), 3,30-3,05 (m, 2H), 3,02-2,88 (m, 1H), 2,87-2,71 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,40-2,25 (m, 3H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,89 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,77-1,58 (m, 1H), 1,17 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

101	**I-111**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[8-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3*H*-isoindol-4-il]oct-7-inoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1137,0	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,97 (q, J = 2,3 Hz, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,63- 7,58 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,41-7,22 (m, 11H), 6,16 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,24-5,07 (m, 2H), 4,60 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,55-4,42 (m, 4H), 4,38-3,90 (m, 2H), 3,74 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,67-3,49 (m, 1H), 2,97-2,81 (m, 1H), 2,81-2,59 (m, 3H), 2,57-2,48 (m, 3H), 2,40 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,30-2,05 (m, 4H), 2,03-1,88 (m, 3H), 1,88-1,55 (m, 8H).
102	**I-112**	Ácido [4-[(1*E*)-1-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometilfosfónico	1164,6	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,72-7,56 (m, 4H), 7,38-7,20 (m, 10H), 7,07-6,92 (m, 3H), 6,36 (s, 1H), 6,15 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,38-5,32 (m, 1H), 5,06-4,90 (m, 1H), 4,57-4,20 (m, 3H), 4,05-3,77 (m, 2H), 3,71-3,48 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 4H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,87-2,75 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,52-2,39 (m, 1H), 2,39-2,07 (m, 6H), 2,01-1,75 (m, 5H), 1,75-1,58 (m, 4H), 1,57-1,31 (m, 4H).

103	**I-113**	Ácido [4-[(1*E*)-1-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[8-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]octanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometilfosfónico	1178,7	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,68-7,55 (m, 4H), 7,39-7,22 (m, 10H), 7,06-6,92 (m, 3H), 6,39-6,32 (m, 1H), 6,15 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,36-5,26 (m, 1H), 5,09-4,94 (m, 2H), 4,50-4,23 (m, 3H), 4,03-3,47 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,87-2,76 (m, 2H), 2,72-2,68 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,55-2,50 (m, 4H), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,30-2,05 (m, 4H), 2,03-1,89 (m, 4H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 4H), 1,49-1,32 (m, 6H).
104	**I-114**	Ácido [4-[(1*E*)-1-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometilfosfónico	1150,5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,69-7,55 (m, 4H), 7,40-7,21 (m, 10H), 7,09-6,93 (m, 3H), 6,36 (s, 1H), 6,18-6,07 (m, 1H), 5,38-5,27 (m, 1H), 5,04-4,93 (s, 1H), 4,53-4,23 (m, 3H), 4,07-3,47 (m, 3H), 3,46-3,34 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 3,01-2,52 (m, 8H), 2,48-2,03 (m, 9H), 2,01-1,61 (m, 9H), 1,50-1,38 (m, 2H).

105	**I-115**	Ácido ((4-((E)-4-(((5S,8S,10aR)-8-(((S)-5-amino-1-(benzhidrilamino)-1,5-dioxopentan-2-il)carbamoil)-3-(8-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)oct-7-inoil)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il)amino)-4-oxobut-2-en-2-il)fenil)difluorometil)fosfónico	1160,6	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,77-7,72 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,57-7,46 (m, 3H), 7,38-7,21 (m, 10H), 6,38-6,29 (m, 1H), 6,15 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,22-5,11 (m, 1H), 5,09-4,93 (m, 1H), 4,53-4,42 (m, 4H), 4,32-4,01 (m, 1H), 3,86 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 3,80-3,64 (m, 1H), 3,65-3,49 (m, 1H), 3,49-3,35 (m, 2H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,57-2,46 (m, 6H), 2,46-2,30 (m, 2H), 2,30-2,07 (m, 4H), 2,01-1,86 (s, 3H), 1,82-1,68 (m, 5H), 1,65-1,54 (m, 2H).
106	**I-117**	Ácido (2-(((3S,6S)-6-(((2R,3S)-6-amino-2-((4-(6-(((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-((4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-6-oxohexil)bencil)oxi)-6-oxohexan-3-il)carbamoil)-4-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidroazepino[3,2,1-hi]indol-3-il)carbamoil)-1H-indol-5-carbonil)fosfónico	1242,6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,02 (s, 1H), 8,90-8,86 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 7,49-7,33 (m, 6H), 7,29-6,61 (m, 8H), 5,15-5,05 (m, 2H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,49-4,30 (m, 5H), 4,22 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 3,89-3,75 (m, 3H), 3,68-3,56 (d, *J* = 15,6 Hz, 2H), 3,26-3,04 (m, 2H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,37-1,95 (m, 6H), 1,92-1,73 (m, 2H), 1,62-1,42 (m, 5H), 1,32-1,15 (m, 5H), 1,12-1,00 (m, 2H), 0,93 (s, 9H).

107	**I-118**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1057,5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 9,12-9,05 (m, 1H), 8,26-7,80 (m, 2H), 7,66-7,35 (m, 2H), 7,35-6,51 (m, 13H), 5,42-5,27 (m, 1H), 5,13-4,98 (m, 1H), 4,72-4,60 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,86-3,72 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,31-3,00 (m, 5H), 2,97-2,79 (m, 2H), 2,76-2,55 (m, 5H), 2,39-1,88 (m, 5H), 1,78-1,73 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 5H), 1,32-1,22 (m, 5H), 1,07 (d, J = 8,4 Hz, 3H).
108	**I-119**	Ácido [4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometilfosfónico	1251,60	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,93-8,86 (m, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,50-7,39 (m, 4H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,15-7,06 (m, 2H), 7,07 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,07-6,99 (m, 1H), 6,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 10,9, 3,4 Hz, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,60-4,40 (m, 5H), 4,42-4,34 (m, 2H), 4,06-3,97 (m, 2H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,61-3,44 (m, 2H), 3,28-3,15 (m, 1H), 3,06-3,29 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,55 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,45-2,13 (m, 7H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 6H), 1,19 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,04 (s, 9H)

109	**I-120**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[8-[2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3*H*-isoindol-4-il]oct-7-inoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1150,75	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,96-11,83 (m, 1H), 9,16-8,58 (m, 2H), 8,50-7,89 (m, 2H), 7,75-7,39 (m, 5H), 7,39-7,19 (m, 12H), 6,80-6,76 (m, 1H), 6,11-6,09 (m, 1H), 5,21-5,18 (m, 1H), 4,97-4,95 (m, 1H), 4,57-4,22 (m, 5H), 4,18-4,16 (m, 1H), 3,94-3,92 (m, 1H), 3,78-3,76 (m, 1H), 3,16-2,89 (m, 4H), 2,78-2,62 (m, 2H), 2,42-1,30 (m, 1H), 2,35-2,33 (m, 3H), 2,21-1,84 (m, 10H), 1,84-1,33 (m, 10H)
110	**I-121**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1228,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,86 (s, 1H), 9,02-8,91 (m, 2H), 8,68-8,64 (m, 1H), 7,98-7,85 (m, 3H), 7,45-7,35 (m, 6H), 7,26-6,90 (m, 9H), 6,70 (s, 1H), 5,47-5,43 (m, 1H), 5,14-5,09 (m, 1H), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,50-4,32 (m, 6H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 2H), 3,95-3,91(m, 1H), 3,85-3,72(m, 1H), 3,51-3,45 (m, 4H), 3,25-3,10 (m, 1H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,10-1,98 (m, 4H), 1,80-1,65 (m, 3H), 1,60-1,48 (m, 6H), 1,28-1,23 (m, 3H), 1,03-1,01 (m, 3H), 0,91 (s, 9H)

111	**I-122**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]butanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	$[(M-1)]^-$ = 1097,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28-11,99 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,85-8,70 (m, 2H), 8,47-8,42 (m, 1H), 8,26-8,14 (m, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,36-7,22 (m, 11H), 7,01-6,85 (m, 3H), 6,81-6,77 (m, 1H), 6,17-6,04 (m, 1H), 5,42-5,29 (m, 1H), 5,05-4,88 (m, 1H), 4,52-4,13 (m, 4H), 4,10-3,90 (m, 2H), 3,83-3,70 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,04-2,76 (m, 5H), 2,75-2,55 (m, 3H), 2,23-2,07 (m, 3H), 2,05-1,95 (m, 3H), 1,94-1,85 (m, 3H), 1,84-1,60 (m, 4H)
112	**I-123**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]hexanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	$[(M-1)]^-$ = 1125,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24-12,91 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,90-8,71 (m, 2H), 8,46-8,13 (m, 2H), 8,00-7,93(m, 1H), 7,54-7,20 (m, 13H), 7,02-6,76 (m, 4H), 6,12-6,07 (m, 1H), 5,40-5,32 (m, 1H), 5,01-4,84 (m, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,23-4,14 (m, 1H), 3,99-3,87 (m, 1H), 3,83-3,71 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,13-3,00 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 3H), 2,75-2,60 (m, 3H), 2,25-1,86 (m, 8H), 1,84-1,70 (m, 3H), 1,69-1,54 (m, 5H), 1,52-1,36 (m, 2H), 1,26-1,12 (m, 2H)

113	**I-124**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1141,30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17-11,96 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,84-8,75 (m, 2H), 8,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,24-8,16 (m, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,40-7,20 (m, 11H), 6,99-6,89 (m, 2H), 6,89-6,82 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,12-6,08 (m, 1H), 5,36 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,06-4,88 (m, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 4,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 4,02-3,86 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,88-2,76 (m, 4H), 2,66-2,58 (m, 3H), 2,18-2,08 (m, 3H), 2,04-1,89 (m, 4H), 1,84-1,71 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 6H), 1,50-1,31 (m, 4H), 1,25-1,15 (m, 1H).
114	**I-125**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[9-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-4-il]nonanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1169,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13-12,08 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,85-8,72 (m, 2H), 8,43 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,27-8,19 (m, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,62-7,16 (m, 13H), 6,96 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 6,93-6,66 (m, 2H), 6,14-6,06 (m, 1H), 5,36-5,34 (m, 1H), 4,96-3,92 (m, 1H), 4,49-4,40 (m, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,23-4,14 (m, 1H), 4,04-3,86 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,96-2,82 (m, 3H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,18-2,11 (m, 4H), 2,05-1,86 (m, 4H), 1,82-1,74 (m, 3H), 1,70-1,44 (m, 6H), 1,38-1,30 (m, 7H), 1,25-1,13 (m, 2H)

115	**I-126**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[7-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]etil)naftalen-2-il]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1251,85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,92 (s, 1H), 9,01-8,96 (m, 2H), 8,59-5,57 (m, 1H), 8,07-7,60 (m, 6H), 7,49-7,15 (m, 8H), 7,11-6,66 (m, 4H), 5,13-5,10 (m, 1H), 4,68-4,66 (m, 1H), 4,63-4,54 (m, 2H), 4,49-4,40 (m, 2H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,55-3,46 (m, 6H), 3,14-3,10 (m, 3H), 3,01-2,89 (m, 2H), 2,86-2,82 (m, 2H), 2,74-2,70 (m, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 2H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 1H), 1,59-1,57 (m, 1H), 1,32-1,18 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,89 (m, 9H)
116	**I-127**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[6-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)naftalen-2-il]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de de diamonio	1264,60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,01-11,80 (m, 1 H), 9,09-8,91 (m, 2H), 8,58 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,75 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 7,50-7,15 (m, 11H), 7,03-6,98 (m, 3H), 6,69 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 5,38-5,29 (m, 1H), 5,12 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,58 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 4,49-4,40 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,50-3,35 (m 4H), 2,95-2,82(m, 1H), 2,76-2,74 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,39-2,22 (m, 4H), 2,05-1,98 (m, 3H), 1,97-1,75 (m, 4H), 1,76-1,50 (m, 2H), 1,46-1,11 (m, 10H), 1,01-0,82 (m, 7H)

117	**I-129**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[(1*E*)-5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pent-1-en-1-il]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1240,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,97 (s, 1H), 9,01-8,92 (m, 2H), 8,86-8,84 (m, 1H), 8,57 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,01-7,84 (m, 3H), 7,54-7,35 (m, 7H), 7,35-7,23 (m, 3H), 7,22-7,19 (m, 3H), 7,11-6,97 (m, 4H), 6,69 (s, 1H), 6,45-6,18 (m, 2H), 5,13-5,09 (m, 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,50-4,32 (m, 6H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 2H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,30-3,00 (m, 1H), 2,88-2,84 (m, 1H), 2,72-2,56 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,38-2,11 (m, 6H), 2,09-1,99 (m, 3H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,85-1,45 (m, 2H), 1,42-1,12 (m, 2H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H)

118	**I-130**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[(1*E*)-4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]but-1-en-1-il]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1227,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,91 (s, 1H), 8,99-8,90 (m, 3H), 8,58 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,07 -7,80 (m, 3H), 7,48-7,34 (m, 7H), 7,34-7,14 (m, 6H), 7,14-7,04 (m, 2H), 7,00 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,41-6,36 (m, 1H), 6,32-6,15 (m, 1H), 5,13-5,10 (m, 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,57 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,49-4,30 (m, 6H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 2H), 3,22-3,06 (m, 5H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,76-2,60 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,36-2,14 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 3H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 1H), 1,25-1,15 (m, 1H), 1,07 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H).

119	**I-133**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[5-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)naftalen-2-il]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1H-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1264,70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,87 (s, 1H), 8,99-8,93 (m, 3H), 8,59 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,94 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 8H), 7,32 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 6,98-6,96 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,14-5,10 (m, 1H), 4,73-4,53 (m, 4H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,26-4,20 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,57-3,50 (m, 1H), 3,21-3,13 (m, 1H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,43-2,37 (m, 1H), 2,37-2,17 (m, 3H), 2,16-1,97 (m, 3H), 1,97-1,72 (m, 3H), 1,66-1,45 (m, 1H), 1,30-1,23 (m, 6H), 1,13 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H)

120	**I-136**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[5-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]etil)naftalen-2-il]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1250,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,85 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,94-8,91 (m, 2H), 8,63-8,61 (m, 1H), 8,10 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 11H), 7,30-7,05 (m, 2H), 7,01-6,95 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,14-5,11 (m, 1H), 4,70-4,61 (m, 4H), 4,50-4,37 (m, 3H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,72-3,69 (m, 2H), 3,55-3,51(m, 2H), 3,25-3,18 (m, 2H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,24-2,21 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 2H), 1,91-1,75 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,58-1,56 (m, 1H), 1,26-1,22 (m, 3H), 1,17-1,12 (m, 4H), 0,94 (s, 9H)

121	**I-137**	2-[[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il]-4-metil-1-oxopentan-2-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1222,95	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,85 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,72-8,70 (m, 1H), 8,58-8,56 (m, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 8H), 7,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,20-5,17 (m, 1H), 4,70-4,68 (m, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,51-4,39 (m, 5H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 4,07-4,05 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 5H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,35-2,32 (m, 3H), 2,20-2,01 (m, 3H), 1,95-1,83 (m, 3H), 1,82-1,75 (m, 4H), 1,69-1,52 (m, 6H), 1,25-1,24 (m, 2H), 1,09 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,94-0,90 (m, 12H), 0,77-0,73 (m, 1H), 0,62-0,57 (m, 1H)

122	**I-138**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-([[4-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenil]metil]carbamoil)propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1214,60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,91 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,96-8,89 (m, 1H), 8,60-8,57 (m, 1H), 8,36-8,34 (m, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,6, 1,5 Hz, 2H), 7,53-7,42 (m, 6H), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,13-7,04 (m, 6H), 7,14-7,00 (m, 1H), 6,81-6,69 (m, 1H), 5,20-5,02 (m, 2H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,52-4,40 (m, 2H), 4,37-4,33 (m, 1H), 4,30-4,18 (m, 5H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,48-3,45 (m, 2H), 3,32-3,28 (m, 2H), 3,15-3,11 (m, 2H), 3,09-2,97 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,32-2,01 (m, 6H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 3H), 0,95 (s, 9H)
123	**I-139**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-([[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metil]carbamoil)propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1227,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,01-11,92 (m, 1H), 9,03-8,96 (m, 1H), 8,94 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,92-8,86 (m, 2H), 8,63-8,58 (m, 1H), 8,01-7,90 (m, 2H), 7,51-7,42 (m, 6H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 7H), 7,04-6,93 (m,1H), 6,82-6,74(m, 1H), 5,15 (dd, J = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 4,76-4,57 (m, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,49-4,39 (m, 2H), 4,38-4,31 (m, 1H), 4,27-4,14 (m, 4H), 3,66-3,61 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 4H), 3,27-3,04 (m, 4H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,30-2,22 (m, 2H), 2,20-2,02 (m, 4H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,77-1,74 (m, 1H), 1,53-1,48 (m, 4H), 1,22-1,19 (m, 1H), 0,94 (s, 9H)

124	**I-140**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-([[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]metil]carbamoil)propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	[(M – 1)]$^-$ = 1239,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,01-11,94 (m, 1H), 9,02-8,96 (m, 2H), 8,92-8,86 (m, 1H), 8,63-8,56 (m, 1H), 8,41-8,33 (m, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,01-7,94 (m, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,49-7,36 (m, 6H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,13-7,06 (m, 6H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,83-6,78 (m, 1H), 5,15 (dd, *J* = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 4,72-4,64 (m, 1H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,46-4,42 (m, 2H), 4,38-4,31 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 4H), 3,68-3,63 (m, 3H), 3,20-3,18 (m, 2H), 3,16-3,11 (m, 2H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28-2,23 (m, 3H), 2,15-2,03 (m, 4H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,79-1,77 (m, 2H), 1,54-1,48 (m, 4H), 1,26-1,24 (m, 2H), 0,94 (s, 9H)
125	**I-141**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio.	1228,65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,02-11,96 (m, 1H), 9,19-8,57 (m, 2H), 8,45-8,40 (m, 1H), 8,07-7,75 (m, 3H), 7,59-7,28 (m, 7H), 7,25-6,85 (m, 7H), 6,79-6,49 (m, 2H), 5,32-4,76 (m, 3H), 4,69-4,61 (m, 1H), 4,55-4,48 (m, 1H), 4,46-4,12 (m, 5H), 3,91-3,74 (m, 2H), 3,63-3,58 (m, 3H), 3,33-3,04 (m, 4H), 3,01-2,78 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,18-1,94 (m, 5H), 1,86-1,68 (m, 2H), 1,63-1,43 (m, 5H), 1,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H)

126	**I-142**	[3-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometilfosfonato de diamonio	1251,65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ9,00-8,99 (m, 1H), 8,59-8,55 (m, 2H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,47-7,33 (m, 6H), 7,27-7,02 (m, 5H), 6,98-6,66 (m, 1H), 6,74-6,72 (m, 1H), 6,47-6,45 (m, 1H), 5,20-4,98 (m, 2H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,51-4,28 (m, 6H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,81-3,78 (m, 2H), 3,71-3,60 (m, 3H), 3,19-2,98 (m, 2H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,52-2,48 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,37-2,27 (m, 2H), 2,20-1,99 (m, 8H), 1,91-1,89 (m, 1H), 1,78-1,76 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 6H), 1,07 (d, J = 6,1Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)
127	**I-143**	Ácido [3-[(1*E*)-1-[[(8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometilfosfónico	1164,85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,15-11,04 (m, 1H), 8,82-8,72 (m, 1H), 8,52-8,00 (m, 2H), 7,71-7,56 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,44 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,36-7,10 (m, 11H), 7,06-6,38 (m, 4H), 6,11-6,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,62-5,23 (m, 2H), 4,83-4,56 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 2H), 4,17-4,02 (m, 1H), 3,87-3,71 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,27-2,99 (m, 1H), 2,99-2,82 (m, 2H), 2,76-2,56 (m, 5H), 2,46 (m, 2H), 2,38-2,31 (m, 1H), 2,21-2,04 (m, 4H), 2,03-1,85 (m, 4H), 1,83-1,66 (m, 3H), 1,66-1,40 (m, 6H), 1,40-1,15 (m, 5H)

128	**I-144**	[3-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]prop-1-en-2-il]fenil]difluorometilfosfonato de diamonio	1265,70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 5H), 7,21-7,16 (m, 3H), 7,13-7,05 (m, 4H), 7,01-6,96 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,10-5,08 (m, 1H), 4,94-4,92 (m, 1H), 4,53-4,45 (m, 5H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,86-3,84(m, 1H), 3,62-3,58 (m, 3H), 3,32-3,30 (m, 3H), 3,20-3,10 (m, 4H), 2,92-2,89 (m, 1H), 2,56-2,49 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,17-1,98 (m, 7H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,62-1,42 (m, 5H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H)
129	**I-150**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[7-[3-metil-1-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1155,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19-12,01 (m, 1H), 8,82-8,75 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,29-8,13 (m, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44-7,18 (m, 14H), 7,07-6,93 (m, 2H), 6,90-6,68 (m, 2H), 6,14-6,08 (m, 1H), 5,40 (dd, J = 12,7, 5,2 Hz, 1H), 4,99-4,84 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 4,22-4,18 (m, 1H), 4,08-3,86 (m, 1H), 3,85-3,76 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,30-3,09 (m, 5H), 3,04 (s, 3H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,84-2,57 (m, 4H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,25-1,85 (m, 4H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,70-1,47 (m, 6H), 1,43-1,32 (m, 6H)

130	**I-157**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[2-(4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]piperazin-1-il)acetil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	$[(M-1)]^-$ =1167,75	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,15-11,90 (m, 1H), 11,09 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,85-8,66 (m, 1H), 8,30-7,97 (m, 2H), 7,34-7,23 (m, 15H), 7,15-6,96 (m, 2H), 6,15-6,09 (m, 1H), 5,42-5,36 (m, 1H), 5,05-4,96 (m, 1H), 4,48-4,34 (m, 5H), 4,28-4,18 (m, 4H), 3,10-2,81 (m, 5H), 2,78-2,53 (m, 7H), 2,23-1,87 (m, 9H), 1,85-1,50 (m, 6H), 1,35-1,02 (m, 2H)
131	**I-167**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[3-[(1*r*,4*r*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]propanoil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1182,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12-11,90 (m, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,93 – 8,69 (m, 2H), 8,47-8,39 (m, 1H), 8,24-8,14 (m, 1H), 8,01-7,93 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,44-7,19 (m, 12H), 7,04-6,93 (m, 2H), 6,84-6,75 (m, 1H), 6,14-6,05 (m, 1H), 5,38-5,30 (m, 1H), 5,03-4,86 (m, 1H), 4,49 – 4,28 (m, 3H), 4,23-4,14 (m, 1H), 3,99-3,82 (m, 2H), 3,81-3,69 (m, 1H), 2,99-2,83 (m, 2H), 2,78-2,59 (m, 4H), 2,25-1,87 (m, 8H), 1,85-1,72 (m, 5H), 1,70-1,38 (m, 8H), 1,37-1,31 (m, 2H), 1,30-1,11 (m, 3H), 1,05-0,78 (m, 4H)

132	**I-168**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-(4-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperazin-1-il]butanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1183,65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ11,79 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 9,91-9,71 (m, 1H), 9,49-9,25 (m, 1H), 8,61-8,42 (m, 1H), 8,27-8,16 (m, 1H), 7,89-7,70 (m, 2H), 7,55-7,08 (m, 12H), 6,99-6,88 (m, 2H), 6,73-6,61 (m, 1H), 6,13-6,05 (m, 1H), 5,32-5,23 (m, 1H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,36-4,20 (m, 3H), 4,13-4,00 (m, 1H), 3,94-3,58 (m, 5H), 3,24-2,98 (m, 7H), 2,95-2,78 (m, 3H), 2,72-2,56 (m, 4H),2,39-2,24 (m, 2H), 2,18-1,90 (m, 9H), 1,78-1,58 (m, 4H), 1,53-1,32 (m, 2H), 1,26-1,21 (m, 1H)
133	**I-175**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-(3-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperazin-1-il]propanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1170,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,97 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 9,26-8,61 (m, 3H), 8,21-8,15 (m, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,48-7,22 (m, 13H), 6,99-6,70 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 6,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,33-5,28 (m, 1H), 5,11-4,91 (m, 2H), 4,44-4,32 (m, 3H), 4,00-3,67 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,16-3,03 (m, 6H), 2,95-2,86 (m, 3H), 2,80-2,56 (m, 6H), 2,27-1,84 (m, 7H), 1,74-1,66 (m, 5H).

[0001169] Los siguientes compuestos en la **Tabla 74** se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento del **Ejemplo 1** pero utilizando ácido 2-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxicarbonil)-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico (Intermedio M3) en lugar de ácido (2-((4-nitrofenoxi)carbonil)-1*H*-indol-5-carbonil)fosfónico (Intermedio M) y los sustratos correspondientes.

Tabla 74. Datos de caracterización para Degradadores de STAT3 de Ejemplo

134	**I-128**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-(4-[1-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperidin-4-il]butanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1182,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18-11,98 (m, 1H), 11,09-11,1 (m, 1H), 8,85-8,74 (m, 2H), 8,48-8,42 (m, 1H), 8,29-8,11 (m, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,60-7,14 (m, 13H), 6,98-6,89 (m, 1H), 6,87-6,80 (m, 2H), 6,66-6,59 (m, 1H), 6,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J* = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 5,04-4,94 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,40-4,16 (m, 2H), 3,98-3,92 (m, 2H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,58-3,51 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 2,96-2,83 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 4H), 2,22-2,05 (m, 3H), 1,98-1,93 (m, 4H), 1,80-1,74 (m, 8H), 1,36-1,28 (m, 6H)
135	**I-132**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-(6-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]amino]hexanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1142,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,20-12,01 (m, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,92 – 8,70 (m, 2H), 8,43 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,25-8,14 (m, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,47-7,18 (m, 14H), 6,87 – 6,60 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,12-6,09 (m, 1H), 5,33-5,17 (m, 1H), 4,97-4,86 (m, 1H), 4,51-4,14 (m, 3H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,27-3,13 (m, 3H), 3,12-2,96 (m, 3H), 2,93-2,85 (m, 2H), 2,73-2,56 (m, 2H), 2,20-2,07 (m, 3H), 2,03-1,85 (m, 4H), 1,82-1,72 (m, 4H), 1,68-1,56 (m, 6H), 1,47-1,42 (m, 2H), 1,25-1,17 (m, 1H).

136	**I-134**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[7-[3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1141,65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,27-11,98 (m, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,81-8,76 (m, 2H), 8,43 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,26-8,19 (m, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,57-7,39 (m, 2H), 7,38-7,20 (m, 11H), 7,09-6,96 (m, 2H), 6,93-6,86 (m, 1H), 6,81-6,67 (m, 1H), 6,12-6,10 (m, 1H), 5,41-5,29 (m, 1H), 5,04-4,92 (m, 1H), 4,49-4,44 (m, 1H), 4,42-4,35 (m, 2H), 4,21-4,15 (m, 1H), 3,96-3,77 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 2H), 2,39-2,34 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 3H), 1,68-1,64 (m, 1H), 1,59-1,53 (m, 4H), 1,38-1,32 (m, 4H), 1,21-1,16 (m, 1H)
137	**I-135**	Ácido 2-[[(5*S*, 8*S*, 10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-(4-[1-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]azetidin-3-il]butanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1154,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,82-8,78 (m 2H), 8,46 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,26-8,18 (m, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,37-7,21 (m, 12H), 6,94-6,83 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,12-6,08 (m, 2H), 5,31-5,23 (m, 1H), 5,00-4,90 (m, 1H), 4,47-4,43 (m, 1H), 4,42-4,28 (m, 2H), 4,26-4,17 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 4H), 3,85-3,73 (m, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,72-2,64 (m, 3H), 2,22-2,06 (m, 4H), 2,03-1,89 (m, 4H), 1,86-1,72 (m, 4H), 1,65-1,59 (m, 6H)

138	**I-145**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[3'-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metil)-[1,1'-bifenil]-4-il]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1262,95	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,98 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,66 (t, J J = 6,0 Hz, 1H) 8,11-8,09 (m, 1H), 8,02 (d, J J = 9,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,61-7,54 (m, 3H), 7,51-7,46 (m, 3H), 7,42-7,35 (m, 4H), 7,30 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,02-7,00 (m, 2H), 5,18-5,16 (m, 1H), 4,82-4,76 (m, 2H), 4,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,61-4,52 (m, 5H), 4,45-4,36 (m, 1H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,91 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 10,9, 3,9 Hz, 1H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H), 3,25-3,22 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,45-2,17 (m, 5H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,74-1,72 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,03 (s, 9H)

139	**I-146**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[[(1*r*,3*r*)-3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]ciclobutil]metil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1240,70	(400 MHz, CD_3OD) δ 9,00-8,95 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,14-7,06 (m, 4H), 5,20-5,18 (m, 1H), 4,83-4,76 (m, 1H), 4,69-4,59 (m, 1H), 4,58 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,52-4,45 (m, 3H), 4,36 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 11,0, 3,8 Hz, 1H), 3,66-3,40 (m, 3H), 3,24 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,12-2,97 (m, 2H), 2,68-2,62 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,45-2,20 (m, 7H), 2,20-1,85 (m, 5H), 1,71-1,69 (m, 1H), 1,20 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,04 (s, 9H)
140	**I-147**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]octanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1H-indol-5-carbonilfosfónico	1354,53	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18-12,01 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,8.-8,76 (m, 2H), 8,58-8,56 (m, 1H), 8,42 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 8,27-8,13 (m, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 8H), 7,31-7,27 (m, 8H), 6,80-6,70 (m, 1H), 6,11 (dd, *J* = 8,5, 4,7 Hz, 1H), 5,00-4,95 (m, 2H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,48-4,34 (m, 5H), 4,28-4,18 (m, 2H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 4H), 3,32-3,27 (m, 4H), 2,94-2,57 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 5H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,85-1,61 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 1H), 1,32-1,27 (m, 11H), 0,94 (s, 9H).

141	**I-148**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-(10-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]decanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	$[(M-1)]^-$ = 1381,65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08-11,91 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,87-8,76 (m, 2H), 8,61-8,55 (m, 1H), 8,27-8,13 (m, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,50-7,18 (m, 17H), 6,81-6,53 (m, 1H), 6,14-6,06 (m, 1H), 5,15-4,87 (m, 2H), 4,58-4,17 (m, 9H), 3,96-3,72 (m, 2H), 3,68-3,63 (m, 3H), 3,25-2,18 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,20-2,16 (m, 1H), 2,13-2,08 (m, 9H), 1,93- 1,89 (m, 4H), 1,53-1,49 (m, 5H), 1,32-1,25 (m, 10H), 0,94 (s, 9H)

142	**I-149**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1243,70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,98-11,90 (m, 1H), 9,04-8,87 (m, 3H), 8,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,46-7,39 (m, 7H), 7,34-7,14 (m, 4H), 7,14-6,92 (m, 5H), 6,70 (s, 1H), 5,13 (dd, *J* = 10,6, 3,0 Hz, 1H), 4,96-4,91 (m, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 4,49-4,29 (m, 4H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,84-3,78(m, 1H), 3,53-3,42 (m, 3H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,30-3,04 (m, 2H), 2,93-2,88 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,35-2,24 (m, 4H), 2,20-1,94 (m, 4H), 1,86-1,72 (m, 1H), 1,69-1,63 (m, 1H), 1,57-1,45 (m, 5H), 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H)

143	**I-151**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]amino)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1229,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H), 8,99-8,97 (m, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,58 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,56-7,37 (m, 6H), 7,19-7,17 (m, 3H), 7,13-7,06 (m, 4H), 7,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,24-6,13 (m, 2H), 5,16-5,09 (m, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 4,49-4,33 (m, 7H), 4,27-4,20 (m, 1H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,53-3,50 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 3H), 3,25-3,17 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 2H), 3,07-2,90 (m, 3H), 2,57-2,55 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,26-2,22 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 3H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,67-1,52 (m, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H)
144	**I-152**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1215,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 9,00-8,98 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 8,57 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,58-7,34 (m, 6H), 7,25 (s, 1H), 7,10-7,07 (m, 4H), 6,99 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,08 (dd, *J* = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 4,71-4,67 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,49-4,38 (m, 2H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,70-3,63 (m, 3H), 3,27-3,04 (m, 4H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,48-2,46 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,36-2,16 (m, 3H), 2,17-1,95 (m, 4H), 1,94-1,79 (m, 2H), 1,77-1,59 (m, 1H), 1,57-1,46 (m, 5H), 1,28-1,20 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).

145	**I-153**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[(9-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]nonil)oxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1194,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1H), 8,99-8,97 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,04-7,80 (m, 3H), 7,56-7,34 (m, 7H), 7,21 (s, 1H), 7,11-7,09 (m, 2H), 7,04-6,93 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,09-5,05 (m, 1H), 4,74-4,62 (m, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,47-4,38 (m, 2H), 4,37-4,34 (m, 1H), 4,26-4,20 (m, 1H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 2H), 3,53-3,44 (m, 2H), 3,36-3,24 (m, 3H), 3,24-3,07 (m, 1H), 2,92-1,86 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,38-2,17 (m, 3H), 2,17-1,97 (m, 4H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,63-1,36 (m, 5H), 1,29-1,20 (m, 13H), 0,94 (s, 9H)
146	**I-154**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]octil)oxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1180,70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1H), 9,00-8,96 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,01-7,93 (m, 1H), 7,92-7,82 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,48 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 7,12-7,09 (m, 2H), 7,04-6,95 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,12-5,09 (m, 1H), 5,09-5,05 (m, 1H), 4,70-4,66 (m, 1H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,48-4,40 (m, 2H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,85-3,74 (m, 1H), 3,71-3,61 (m, 2H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,33-3,28 (m, 3H), 3,25-3,10 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,32-2,17 (m, 3H), 2,14-1,96 (m, 4H), 1,92-1,89 (m, 1H), 1,78-1,64 (m, 1H), 1,60-1,33 (m, 6H), 1,32-1,17 (m, 10H), 0,94 (s, 9H)

147	**I-155**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[(7-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]heptil)oxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1166,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ12,05 (s, 1H), 8,91-8,97 (m, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,00-7,81 (m, 3H), 7,55-7,35 (m, 6H), 7,21 (s, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,04-6,97 (m, 1H), 6,71-6,55 (m, 1H), 5,11-4,99 (m, 1H), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,47-4,40 (m, 2H), 4,37-4,32 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,57-3,43 (m, 2H), 3,26-3,00 (m, 2H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,69-2,67 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,35-2,17 (m, 3H), 2,16-1,97 (m, 4H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,78-1,62 (m, 1H), 1,61-1,31 (m, 6H), 1,28-1,22 (m, 8H), 1,09-1,02 (m, 1H), 0,96 (s, 9H)
148	I-156	2-[[(5S,8S,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[3-(2-[2-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]etil]fenil)propanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1189,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (s, 1H), 8,79-8,61 (m, 2H), 8,45-8,35 (m, 1H), 8,31-8,28 (m, 1H), 8,01-7,93 (m, 1H), 7,41-7,19 (m, 16H), 7,23-7,09 (m, 3H), 7,04-6,93 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 1H), 6,83-6,68 (m, 1H), 6,12-6,09 (m, 1H), 5,37-5,33 (m, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 4,45-4,41 (m, 3H), 4,12-3,40 (m, 10H), 3,35-3,25 (m, 3H) 3,05-2,95 (m, 5H), 2,78-2,68 (m, 3H), 2,15-2,05 (m, 3H), 2,01-1,82 (m, 4H), 1,75-1,65 (m, 3H)

149	**I-158**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[2-(4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]piperidin-1-il)acetil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1168,70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,38-11,81 (m, 1H), 11,10 (s, 1H), 9,33-9,28 (m, 1H), 8,95-8,55 (m, 3H), 8,30-8,26 (m, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,51-7,40 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,30-7,17 (m, 7H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,90-6,67 (m, 2H), 6,11-6,07 (m, 1H), 5,37-5,33 (m, 1H), 5,24-5,18 (m, 1H), 4,51-4,22 (m, 5H), 4,18-3,63 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,29-3,10 (m, 3H), 3,06-2,81 (m, 3H), 2,74-2,63 (m, 2H), 2,59-2,55 (m, 2H), 2,27-1,49 (m, 17H), 1,39-1,04 (m, 1H)
150	**I-159**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]oct-2-in-1-il)oxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1176,65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12-11,96 (m, 1H), 9,04-8,96 (m, 1H), 8,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,93-8,86 (m, 1H), 8,62-8,54 (m, 1H), 8,03-7,94 (m, 2H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 6H), 7,22 (s, 1H), 7,13-7,09 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,76-6,68 (m, 1H), 5,08 (dd, *J* = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 4,74-4,65 (m, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,49-4,39 (m, 2H), 4,41-4,33 (m, 1H), 4,27-4,21 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 2H), 3,84-3,77 (m, 2H), 3,73-3,62 (m, 2H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,23-3,07 (m, 2H), 2,93-2,86 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,27-2,18 (m, 4H), 2,15-1,99 (m, 4H), 1,92-1,90 (m, 1H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,62-1,38 (m, 6H), 1,38-1,15 (m, 4H), 0,95 (s, 9H)

151	**I-160**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[4-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]etil)piperidin-1-il]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1284,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,95-11,87 (m, 1H), 8,99-8,92 (m, 2H), 8,62-8,54 (m, 1H), 8,04-7,91 (m, 2 H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,52-7,35 (m, 6H), 7,24-7,04 (m, 4H), 7,04-6,96 (m, 3H), 6,85-6,78 (m, 2H), 6,72- 6,65 (m, 1H), 5,24-5,03 (m, 2H), 4,74-4,61 (m, 1H), 4,60-4,54 (m, 1H), 4,49-4,39 (m, 4H), 4,38-4,29 (m, 4H), 4,27-4,19 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 2H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,70-2,67 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,38-2,30 (m, 2H), 2,29-2,11 (m, 4H), 2,13-1,97 (m, 4H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,83-1,62 (m, 4H), 1,61-1,27 (m, 4H), 1,27-1,12 (m, 3H), 1,12-1,04 (m, 3H), 0,95 (s, 9H)
152	**I-161**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]piperidin-1-il)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1256,00	(400 MHz, CD_3OD) δ 12,12-11,96 (m, 1H), 9,02-8,96 (m, 2H), 8,55-8,43 (m, 2H), 7,94-7,86 (m, 3H), 7,49-7,38 (m, 6H), 7,29-6,51 (m, 9H), 5,15-5,06 (m, 2H), 4,82-4,15 (m, 8H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,67 (m, 4H), 2,94 - 2,60 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 2,36-1,85 (m, 3H), 1,84-1,73 (m, 5H), 1,72-1,62 (m, 4H), 1,44-1,35 (m, 2H), 1,27-1,18 (m, 3H), 1,12-1,06 (m, 3H), 0,95 (s, 9H)

153	**I-162**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metil)piperidin-1-il]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1269,65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,98-11,89 (m, 1H), 9,02-8,89 (m, 2H), 8,64-8,56 (m, 1H), 8,47-7,53 (m, 3H), 7,50-7,32 (m, 6H), 7,32-6,90 (m, 7H), 6,88-6,79 (m, 2H), 6,73-6,66 (m, 1H), 5,43-4,97 (m, 2H), 4,71-4,52 (m, 2H), 4,48-4,40 (m, 2H), 4,38-4,14 (m, 4H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,69-3,56 (m, 4H), 3,54-3,40(m, 3H), 3,22-3,09 (m, 2H) 2,91-2,87 (m, 1H), 2,71-2,54 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,32-2,25 (m, 4H), 2,18-1,88 (m, 6H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,73-1,43 (m, 4H), 1,41-1,15 (m, 3H), 1,09-1,01 (m, 4H), 0,96 (s, 9H)

154	**I-163**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metil)ciclobutil]metil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1255,80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ12,12-11,98 (m, 1H), 9,03-8,96 (m, 2H), 8,85-8,79 (m, 1H), 8,56-8,47 (m, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 4H), 7,20-6,96 (m, 8H), 6,73-6,65 (m, 1H), 5,16-5,08 (m, 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,49-4,33 (m, 4H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,71-3,59 (m, 2H), 3,58-3,44 (m, 2H), 3,45-3,41 (m, 4H), 3,28-3,16 (m, 2H), 3,16-3,05 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,61-2,57 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,40-2,36 (m, 1H), 2,33-2,15 (m, 4H), 2,11-1,98 (m, 3H), 1,92-1,88 (m, 1H), 1,78-1,74 (m, 3H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,44-1,40 (m, 1H), 1,12-1,04 (m, 3H), 0,93 (s, 9H)

155	**I-164**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	[(M – 1)]$^-$ = 1212,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,86 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,96-8,88 (m, 2H), 8,61-8,55 (m, 1H), 8,12-8,05 (m, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,89-7,82 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 6H), 7,29-7,22 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,79-6,69 (m, 4H), 5,13-5,03 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,48 -4,39 (m, 2H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,91-3,87 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,47-3,41 (m, 3H), 3,16-3,08 (m, 2H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,35-2,22 (m, 3H), 2,16-2,01 (m, 4H), 1,95-1,78 (m, 2H),1,77-1,65 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 4H), 1,32-1,19 (m, 2H), 0,94 (s, 9H).
156	**I-165**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-acetil-8-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1252,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24-11,96 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,87-8,79 (m, 1H), 8,61-8,46 (m, 2H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,92-7,76 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,47-7,35 (m, 5H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,20-7,11 (m, 3H), 6,79-6,55 (m, 1H), 5,19-4,95 (m, 2H), 4,61-4,51 (m, 1H), 4,48-4,38 (m, 4H), 4,37-4,30 (m, 1H), 4,30-4,18 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 2H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,70-3,64 (m, 3H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,43-3,39 (m, 2H), 3,37-3,29 (m, 3H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,23-2,09 (m, 5H), 2,08-1,97 (m, 3H), 1,95-1,71 (m, 4H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,59-1,38 (m, 5H), 1,13-1,02 (m, 3H), 0,94 (s, 9H)

157	**I-166**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[2-[(1*r*,4*r*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1167,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16-11,95 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,84-8,69 (m, 2H), 8,46-8,32 (m, 1H), 8,25-8,13 (m, 1H), 7,99-7,89 (m, 2H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,44-7,20 (m, 11H), 7,03-6,91 (m, 2H), 6,87-6,70 (m, 2H), 6,15-6,03 (m, 1H), 5,37-5,27 (m, 1H), 4,96-4,86 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 2H), 3,94-3,70 (m, 5H), 3,52-3,50 (m, 1H), 3,33-3,31(m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,74-2,70 (m, 2H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,46-2,31 (m, 2H), 2,30-1,85 (m, 7H), 1,81-1,58 (m, 8H), 1,50-1,39 (m, 1H), 1,06-0,90 (m, 4H)
158	**I-169**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1S)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-(4-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperidin-1-il]butanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1183,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,88-11,82 (m, 1H), 1118-11,06 (m, 1H), 9,49-9,38 (m, 1H), 8,63-8,51 (m, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,49-7,18 (m, 14H), 7,01-6,92 (m, 4H), 6,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 12,6, 5,2 Hz, 1H), 5,14-5,06 (m, 1H), 4,50-4,20 (m, 4H), 4,20-3,58 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,24-2,75 (m, 10H), 2,75- 2,57 (m, 3H), 2,46-2,25 (m, 4H), 2,23- 1,82 (m, 10H), 1,74 (m, 4H), 1,41 (m, 1H)

159	**I-170**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-[4-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]etil)fenil]propoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1214,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,92-11,84 (m, 1H), 8,99-8,93 (m, 3H), 8,68-8,62 (m, 1H), 8,02-7,91 (m, 3H), 7,46-7,35 (m, 6H), 7,28-7,19 (m, 1H), 7,16-7,03 (m, 5H), 6,98-6,62 (m, 1H), 6,77-6,71 (m, 1H), 5,12-5,04 (m, 2H), 4,72-4,64 (m, 2H), 4,58-4,52 (m, 2H), 4,49-4,39 (m, 4H), 3,82-3,77 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,27-4,17(m, 2H), 3,86-3,74 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 5H), 2,81-2,72 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,44-2,42 (m, 3H), 2,07-2,02 (m, 4H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 4H), 1,61-1,56 (m, 1H), 0,89 (s, 9H)
160	**I-171**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[[(2*Z*)-8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]oct-2-en-1-il]oxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	$[(M-1)]^-$ = 1176,70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05-8,96 (m, 2H), 8,73-8,19 (m, 2H), 7,96-7,82 (m, 3H), 7,64-7,35 (m, 8H), 7,25-7,00 (m, 3H), 6,82 -6,62 (m, 1H), 5,56-5,39 (m, 4H), 4,82-4,12 (m, 8H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,82-3,75 (m, 2H), 3,73-3,64 (m, 3H), 3,34-3,15 (m, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,30-1,80 (m, 12H), 1,58-1,21 (m, 4H), 0,95 (s, 9H)

161	**I-172**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-acetil-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[(7-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]heptil)carbamoil]propil]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1202,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04-8,92 (m, 2H), 8,59-8,53 (m, 1H), 8,20-8,12 (m, 2H), 7,91-7,15 (m, 10H), 7,01-6,43 (m, 2H), 5,10-5,06 (m, 2H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 4H), 4,28-4,19 (m, 3H), 3,91-3,53 (m, 6H), 3,05-3,01 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,32-2,01 (m, 9H), 1,96-1,67 (m, 6H), 1,54-1,12 (m, 12H), 0,93 (s, 9H)
162	**I-173**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-acetil-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]octil)carbamoil]propil]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1216,65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12-11,98 (m, 1H), 9,05-8,95 (m, 2H), 8,63-8,44 (m, 1H), 8,18-8,09 (m, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89-7,79 (m, 2H), 7,48-7,39 (m, 6H), 7,31-7,24 (m, 2H), 6,82-6,76 (m, 1H), 5,08-4,92 (m, 2H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,51-4,38 (m, 3H), 4,37-4,31 (m, 1H), 4,29-4,14 (m, 3H), 3,92-3,61 (m, 6H), 3,11-2,98 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,32-2,18 (m, 4H), 2,13-2,00 (m, 6H), 1,96-1,60 (m, 7H), 1,57-1,33 (m, 5H), 1,25-1,21 (m, 8H), 0,94 (s, 9H)

163	**I-174**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1355,25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18-12,01 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,8.-8,76 (m, 2H), 8,58-8,56 (m, 1H), 8,42 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,27-8,13 (m, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 8H), 7,31-7,27 (m, 8H), 6,80-6,70 (m, 1H), 6,11 (dd, J = 8,5, 4,7 Hz, 1H), 5,00-4,95 (m, 2H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,48-4,34 (m, 5H), 4,28-4,18 (m, 2H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 4H), 3,32-3,27 (m, 4H), 2,94-2,57 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 5H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,85-1,61 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 1H), 1,32-1,27 (m, 11H), 0,94 (s, 9H)
164	**I-176**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S,4R)*-1-carbamoil-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metil)ciclobutil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1240,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,91 (s, 1H), 9,02-8,84 (m, 3H), 8,64-8,53 (m, 1H), 8,08-7,84 (m, 3H), 7,45-7,37 (m, 6H), 7,34-7,05 (m, 11H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,14-5,10 (m, 1H), 4,68 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 9,4, 4,0 Hz, 1H), 4,47-4,36 (m, 5H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,70-3,63 (m, 2H), 3,46-3,43 (m, 3H), 3,21-3,07 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,74-2,54 (m, 1H), 2,46-2,44 (m, 3H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,28-1,99 (m, 7H), 1,96-1,67 (m, 4H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,09-1,07 (m, 3H), 0,96-0,94 (m, 9H).

165	**I-177**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1S)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-(3-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]piperidin-1-il]propanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1168,70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06-11,90 (m, 1H), 11,08 (s, 1H), 9,15-9,01 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,26-8,15 (m, 1H), 7,98-7,75 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,37-7,25 (m, 12H), 7,18-6,81 (m, 4H), 6,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,38-5,31 (m, 1H), 5,22-5,16 (m, 1H), 4,42-4,33 (m, 4H), 4,02-3,51 (m, 6H), 3,30 (s, 3H), 3,10-2,82 (m, 7H), 2,75-2,57 (m, 2H), 2,30-1,82 (m, 12H), 1,78-1,54 (m, 6H)
166	**I-178**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[(4-[[1-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metil)piperidin-4-il]metil]fenil)metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1283,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07-11,85 (m, 1H), 8,99-8,93 (m, 2H), 8,64-8,58 (m, 1H), 8,04-7,67 (m, 2H), 7,60-7,42 (m, 6H), 7,31-6,52 (m, 10H), 5,16-5,10 (m, 2H), 4,78-4,65 (m, 1H), 4,56-4,22 (m, 8H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,72-3,56 (m, 2H), 3,51-3,44 (m, 2H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,92-2,66 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,46-2,44 (m, 5H), 2,35-2,14 (m, 1H), 2,16-1,85 (m, 7H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,61-1,45 (m, 5H), 1,25-1,19 (m, 2H), 1,10-1,06 (m, 3H), 0,94 (s, 9H)

167	**I-179**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-([[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metil](metil)amino)butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	[(M – 1)]⁻= 1225,45	(400 MHz, CD_3OD) δ 9,02-8,98 (m, 1H), 8,91-8,86 (m, 1H), 8,10-8,04 (m, 1H), 7,53-7,38 (m, 5H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 3H), 7,09-7,03 (m, 2H), 5,22-5,05 (m, 1H), 4,74-4,44 (m, 6H), 4,41-4,21 (m, 2H), 4,20-4,02 (m, 1H), 3,96-3,77 (m, 2H), 3,65-3,47 (m, 2H), 3,28-3,09 (m, 4H), 2,82-2,53 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,39-2,19 (m, 5H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,98-1,68 (m, 2H), 1,62-1,56 (m, 4H), 1,55-1,42 (m, 3H), 1,42-1,27 (m, 1H), 1,05 (s, 9H)
168	**I-180**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-acetil-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[(9-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]nonil)carbamoil]propil]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1230,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,03-11,96 (m, 1H), 9,01-8,77 (m, 2H), 8,62-8,45 (m, 1H), 8,22-7,93 (m, 1H), 7,90-7,82 (m, 3H), 7,46-7,33 (m, 6H), 7,33-7,16 (m, 2H), 6,85-6,70 (m, 1H), 5,14-5,02 (m, 2H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,46-4,42 (m, 3H), 4,37-4,33 (m, 1H), 4,27-4,18 (m, 3H), 3,91-3,49 (m, 6H), 3,06-2,99 (m, 3H), 2,47-2,43 (m, 3H), 2,32-2,15 (m, 5H), 2,17-2,00 (m, 5H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,86-1,59 (m, 3H), 1,57-1,32 (m, 6H), 1,25-1,21 (m, 11H), 0,94 (s, 9H)

169	**I-181**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1R)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1141,15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25-11,96 (m, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,67 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,61-8,57 (m, 1H), 8,46-8,42 (m, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,43-7,27 (m, 4H), 7,30-7,16 (m, 5H), 7,20-7,09 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 3H), 6,90-6,81 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,25-6,76 (m, 1H), 5,36-5,30 (m, 1H), 4,89-4,62 (m, 1H), 4,52-4,14 (m, 3H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,37-3,28 (m, 6H), 3,15-3,00 (m, 1H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,73-2,55 (m, 4H), 2,24-2,19 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 3H), 1,97 (m, 6H), 1,80-1,45 (m, 4H), 1,37-1,33 (m, 4H)
170	**I-182**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	$[(M-1)]^-$ = 1144,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,94-8,90 (m, 1H), 8,87-8,70 (m, 2H), 8,23-8,19 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,57-7,39 (m, 2H), 7,39-7,16 (m, 11H), 7,06-6,95 (m, 2H), 6,95-6,87 (m, 3H), 6,77-6,75 (m, 1H), 6,10-6,06 (m, 1H), 5,35-5,30 (m, 1H), 5,14-5,10 (m, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 3,50-3,41 (m, 2H), 3,41-3,32 (m, 3H), 3,31-3,02 (m, 3H), 2,95-2,86 (m, 3H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 3H), 2,22-2,18 (m, 2H), 2,06-2,02 (m, 3H), 1,95-1,70 (m, 2H), 1,66-1,49 (m, 4H), 1,35-1,30 (m, 6H)

171	**I-183**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(3*S*,4*R*)-4-[(4-bromofenil)metoxi]-1-carbamoilpentan-3-il]carbamoil]-3-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1144,55, 1146,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,15-11,92 (m, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,89-8,64 (m, 2H), 8,40-7,69 (m, 2H), 7,59-7,35 (m, 4H), 7,32-6,93 (m, 5H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,79-6,55 (m, 1H), 5,35-5,24 (m, 1H), 5,04-4,88 (m, 1H), 4,62-4,28 (m, 4H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,94-3,75 (m, 4H), 3,47-3,36 (m, 3H), 3,33-3,27 (m, 3H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,74-2,62 (m, 2H), 2,61-2,54 (m, 3H), 2,49-2,26 (m, 1H), 2,24-1,86 (m, 5H), 1,85-1,62 (m, 4H), 1,60-1,50 (m, 5H), 1,43-1,23 (m, 4H), 1,15-0,98 (m, 4H)
172	**I-184**	Ácido 2-[[(5*S*8*S*,10*aR*)-8-[[(3*S*,4*R*)-4-(benciloxi)-1-carbamoilpentan-3-il]carbamoil]-3-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1066,85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30-11,92 (m, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,01-7,76 (m, 2H), 7,57-7,40 (m, 2H), 7,36-7,25 (m, 5H), 7,23-7,08 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 2H), 6,85 (dd, *J* = 7,8, 6,1 Hz, 1H), 6,79-6,53 (m, 1H), 5,35-5,25 (m, 1H), 5,03-4,88 (m, 1H), 4,54-4,35 (m, 2H), 4,34-4,16 (m, 1H), 3,88 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,84-3,69 (m, 2H), 3,52-3,35 (m, 4H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,98-2,81 (m, 1H), 2,75-2,54 (m, 5H), 2,48-2,27 (m, 1H), 2,24-2,05 (m, 3H), 2,05-1,89 (m, 3H), 1,89-1,71 (m, 3H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,62-1,45 (m, 5H), 1,43-1,28 (m, 4H), 1,12-1,00 (m, 4H)

173	**I-185**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1229,90	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 7,18-7,02 (m, 4H), 6,78-6,68 (m, 3H), 5,17 (dd, *J* = 10,8, 3,3 Hz, 1H), 5,01-4,97 (m, 1H), 4,80-4,75 (m, 3H), 4,62-4,56 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,88 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,62-3,45 (m, 2H), 3,35 (s, 1H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,03 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 2,58-2,52 (m, 4H), 2,10-1,85 (m, 4H), 1,58-1,56 (m, 4H), 1,50-1,45 (m, 3H), 1,31-1,26 (m, 3H), 1,03 (s, 9H)

174	**I-186**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[2-fluoro-4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1H-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1246,70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,88 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,95-8,85 (m, 2H), 8,60-8,53 (m, 1H), 7,99-7,83 (m, 3H), 7,45-7,38 (m, 5H), 7,35-7,05 (m, 5H), 7,00 (dd, *J* = 9,2, 6,1 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,20-5,05 (m, 2H), 4,73-4,63 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,53-4,30 (m, 4H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,50-3,41 (m, 3H), 3,20-3,04 (m, 3H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,37-1,83 (m, 7H), 1,76 (s, 2H), 1,56-1,47 (m, 6H), 1,27-1,12 (m, 2H), 1,15-1,05 (m, 3H), 0,94 (s, 9H)
175	**I-187**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-([[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metil]carbamoil)propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1227,35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,89 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,94-8,91 (m, 1H), 8,63-8,58 (m, 1H), 8,45-8,39 (m, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,98-7,91 (m, 2H), 7,47-7,37 (m, 5H), 7,30-6,95 (m, 3H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,08-6,96 (m, 6H), 6,80 (s, 1H), 5,17 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,51-4,32 (m, 3H), 4,29-4,21 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,53-3,47 (m, 4H), 3,25-2,94 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,23 (m, 3H), 2,19-2,04 (m, 4H), 1,94-1,87 (m, 3H), 1,59-1,45 (m, 4H), 0,95 (s, 9H)

176	**I-188**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[3-fluoro-4-(4-[[(2*S*)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1260,75	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,89 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,99-8,86 (m, 2H), 8,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,97-7,82 (m, 3H), 7,49-7,37 (m, 5H), 7,21-7,13 (m, 2H), 7,12-6,92 (m, 6H), 6,70 (s, 1H), 5,18-5,10 (m, 2H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,72-4,67 (m, 1H), 4,52 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,43 (s, 3H), 4,28 (s, 1H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,48-3,44 (m, 2H), 3,25-3,05 (m, 2H), 2,88 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,26-2,22 (m, 3H), 2,19-1,97 (m, 5H), 1,79-1,75 (m, 3H), 1,52-1,47 (m, 4H), 1,40-1,36 (m, 3H), 1,26-1,24 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 0,94 (s, 9H)

177	**I-189**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1232,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,89 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,98 -8,94 (m, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,47-7,37 (m, 6H), 7,28 (s, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 3H), 6,84-6,08 (m, 1H), 6,78-6,74 (m, 1H), 5,09 (dd, *J* = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,02-3,92 (m, 3H), 3,63-3,59 (m, 3H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,21-3,19 (m, 2H), 3,14-3,09 (m, 2H), 2,89 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,63-2,57 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,34-2,29 (m, 1H), 2,25-2,21 (m, 1H), 2,20 -2,10 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 4H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).

178	**I-190**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(piridin-2-il)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1036,60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,89-8,80 (m, 1H), 8,59 -8,52 (m, 2H), 8,51-8,47 (m, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,35-7,20 (m, 3H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,88 -6,74 (m, 2H), 5,35-5,51 (m, 1H), 5,04-5,00 (m, 1H), 4,89-4,83 (m, 1H), 4,50 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 3,94 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,70-2,64(m, 1H), 2,62-2,58 (m, 5H), 2,21-2,17 (m, 1H), 2,12-2,08 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 10H), 1,76-1,72 (m, 3H), 1,48 -1,42 (m, 8H), 1,37-1,32 (m, 2H).

179	**I-191**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1H-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1263,85	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,92 (s, 1H), 9,04 – 8,88 (m, 3H), 8,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 6H), 7,28 (s, 2H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 7,02-7,97 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H) 6,77 (s, 1H), 5,10 (dd, *J* = 10,8, 2,8 Hz, 1H), 4,96-4,91 (m, 1H), 4,72-4,66 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,47-4,42 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,05-3,96 (m, 3H), 3,66-3,56 (m, 2H), 3,55- 3,43 (m, 1H), 3,23-3,10 (m, 1H), 2,98 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,56- 2,43 (m, 6H), 2,31-2,23 (m, 3H), 2,23- 1,97 (m, 3H), 1,85-1,74 (m, 4H), 1,58-1,48 (m, 4H), 1,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,35-1,23(m, 2H) 0,95 (s, 9H).
180	**I-192**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-(4-[2-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]etil]piperidina-1-carbonil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1168,80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,82-8,76 (m, 2H), 8,70-8,60 (m, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,38-7,20 (m, 12H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 26,1 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,38-5,30 (m, 1H), 5,00-4,96 (m, 1H), 4,47-4,43 (m, 1H), 4,40-4,32 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,33-3,30 (m, 7H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 3H), 2,24-1,95 (m, 6H), 1,90-1,1,64 (m, 8H), 1,60-1,14 (m, 7H)

181	**I-193**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-7-([5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]pentil]oxi)-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1134,65	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,03 (s, 1H), 8,93-8,87 (m, 1H), 8,80-8,77 (m, 1H), 8,43-8,38 (m, 1H), 8,26-8,24 (m, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,41-7,21 (m, 14H), 7,06-6,96 (m, 2H), 6,88-6,77 (m, 2H), 6,13-6,10 (m, 1H), 5,47 -5,37 (m, 1H), 4,99-4,95 (m, 1H), 4,49-4,34 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,72-3,85 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 1H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,17-1,22 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 6H), 1,81-1,77 (m, 3H), 1,63-1,56 (m, 6H), 1,39-1,31 (m, 5H).
182	**I-194**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1200,85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,95-11,88 (m, 1H), 9,01-8,94 (m, 2H), 8,96-8,89 (m, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,02-7,95 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 4H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,79-6,71 (m, 4H), 5,10 (dd, *J* = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,70-3,66 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 4,29 (t, *J* = 3,7 Hz, 1H), 4,05-3,85 (m, 4H), 3,69 -3,57 (m, 3H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,27-3,07 (m, 3H), 2,89 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,65-2,61 (m,1H), 2,46 (s, 3H), 2,34-2,08 (m, 6H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,90-1,67 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H)

183	**I-195**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[(4-metanosulfonilfenil)metil]carbamoil]propil]carbamoil]-6-oxo-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1169,85	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16-12,08 (m, 1H), 11,12-11,04 (m, 1H), 8,85-8,78 (m, 1H), 8,60-8,51 (m, 2H), 8,31-8,25 (m, 1H), 8,02-7,93 (m, 3H), 7,69-7,44 (m, 4H), 7,34-7,21 (m, 1H), 7,05-6,90 (m, 2H), 6,89- 6,56 (m, 2H), 5,34 (dd, *J* = 12,6, 5,2 Hz, 1H), 5,02-4,89 (m, 1H), 4,64-4,35 (m, 6H), 4,35-4,14 (m, 4H), 4,14-3,73 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,01-2,84 (m, 1H), 2,76-2,63 (m, 6H), 2,31-1,62 (m, 12H), 1,57-1,30 (m, 8H)
184	**I-196**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[(4-isopropilfenil)metil]carbamoil]propil]carbamoil]-6-oxo-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1133,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12-11,95 (m, 1H), 11,14-11,06 (m, 1H), 8,86-8,81 (m, 1H), 8,59-8,13 (m, 3H), 8,03-7,93 (m, 1H), 7,61-7,42 (m, 2H), 7,31-7,22 (m, 1H), 7,21-7,10 (m, 4H), 7,07- 6,93 (m, 2H), 6,90-6,69 (m, 2H), 5,34 (dd, *J* = 12,6, 5,5 Hz, 1H), 5,02-4,91 (m, 1H), 4,58-4,41 (m, 2H), 4,36-4,22 (m, 4H), 4,10-3,44 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,01-2,78 (m, 2H), 2,76-2,55 (m, 6H), 2,20-2,08 (m, 4H), 2,06-1,85 (m, 6H), 1,87-1,60 (m, 4H), 1,60-1,30 (m, 8H), 1,18 (dd, *J* = 7,0, 2,0 Hz, 6H)

185	**I-197**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[(naftalen-1-ilmetil)carbamoil]propil]carbamoil]-6-oxo-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1141,75	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23-12,08 (m, 1H), 11,08 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 8,81 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,53-8,45 (m, 2H), 8,33-8,18 (m, 1H), 8,12- 7,80 (m, 4H), 7,58-7,48 (m, 3H), 7,46-7,39 (m, 3H), 7,29-7,20 (m 1H), 7,05-6,93 (m, 2H), 6,90-6,65 (m, 2H), 5,33 (dd, *J* = 12,7, 5,7 Hz, 1H), 5,01-4,85 (m, 1H), 4,82-4,74 (m, 2H), 4,63-4,56 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 4,21-4,07 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 2H), 3,77-3,70(m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,79-2,55 (m, 6H), 2,20-2,09 (m, 3H), 2,07-1,92 (m, 4H), 1,89-1,57 (m, 5H), 1,55-1,46 (m, 2H), 1,50-1,28 (m, 9H)
186	**I-198**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-[5-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]pentil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1118,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ12,13-11,08 (m, 1H), 11,12-11,06 (m, 1H), 8,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,87-8,74 (m, 2H), 8,21 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,37-7,16 (m, 11H), 7,08-6,96 (m, 2H), 6,94-6,85 (m, 3H), 6,83-6,76 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 5,15-5,10 (m, 1H), 4,69-4,58 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,19-3,04 (m, 2H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,77-2,57 (m, 5H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,13-1,97 (m, 3H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,84-1,69 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 6H), 1,40-1,34 (m, 2H)

187	**I-199**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[4-cloro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1262,90	(400 MHz, DMSO-d_6) δ11,95-11,90 (m, 1H), 9,02-8,95 (m, 2H), 8,94-8,86 (m, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,99 -7,92 (m, 1H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,47-7,31 (m, 6H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,09-7,07 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,93-6,86(m, 1H), 6,83-6,74 (m, 2H), 5,13-5,05 (m, 1H), 4,97-4,89 (m, 1H), 4,71-4,65(m, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,02-3,84 (m, 3H), 3,62-3,58 (m, 3H), 3,51-3,39 (m, 3H), 3,24-3,07 (m, 3H), 2,88-2,84 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,27-2,21 (m, 3H), 2,18-2,08 (m, 4H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,57-1,44 (m, 4H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,34-1,22 (m, 2H), 0,94 (s, 9H)

188	**I-200**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1262,80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,95-11,86 (m, 1H), 9,01-8,89 (m, 3H), 8,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 6H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 2H), 7,06-6,95 (m, 2H), 6,85-6,78 (m, 2H), 5,09-5,07 (m, 1H), 4,92-4,90 (m, 1H), 4,68-4,66 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,45-4,43 (m, 1H), 4,29-4,27 (m, 1H), 4,08-4,01 (m, 2H), 4,02-3,93 (s, 1H), 3,66-3,54 (m, 3H), 3,52-3,41 (m, 4H), 3,16-3,14 (m, 3H), 2,98-2,96 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,32-1,98 (m, 7H), 1,89-1,70 (m, 3H), 1,51-1,49 (m, 4H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,26-1,24 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)
189	**I-201**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*R*)-1-carbamoil-5-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1227,65	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14-12,05 (m, 1H), 9,05-8,92 (m, 2H), 8,82-8,73 (m, 2H), 8,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,01-7,73 (m, 3H), 7,59-7,32 (m, 7H), 7,30-7,06 (m, 4H), 7,06-6,91 (m, 6H), 6,72-6,70 (m, 1H), 5,10-5,07 (m, 1H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,74-4,64 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 3,71-3,44 (m, 4H), 3,26-3,05 (m, 2H), 3,05-2,89 (m, 1H), 2,48-2,43 (m, 5H), 2,38- 2,16 (m, 4H), 2,16-1,95 (m, 4H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 3H), 1,55-1,47 (m, 5H), 1,39-1,36 (m, 3H), 1,29-1,18 (m, 2H), 0,94-0,93 (m, 9H)

190	**I-202**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[(1*s*,4*s*)-4-[2-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]etil]ciclohexanocarbonil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1167,65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,11-11,98 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,81-8,78 (m, 2H), 8,45-8,41 (m, 1H), 8,25-8,21 (m, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,42-7,24 (m, 13H), 7,03-6,99 (m, 2H), 6,88-6,72 (m, 2H), 6,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,38-5,30 (m, 1H), 5,01-4,79 (m, 1H), 4,46-4,35 (m, 2H), 4,29-4,10 (m, 2H), 4,02-3,91 (m, 1H), 3,79-3,69 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 2H), 2,74-2,60 (m, 4H), 2,57-2,54 (m, 2H), 2,24-1,98 (m, 6H), 1,94-1,62 (m, 12H), 1,55-1,02 (m, 7H)
191	**I-203**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[(1*r*,4*r*)-4-[2-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]etil]ciclohexanocarbonil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1167,60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12-11,98 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,81-8,75 (m, 2H), 8,42-8,39 (m, 1H), 8,26-8,22 (m, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,46-7,19 (m, 12H), 7,06-6,97 (m, 2H), 6,89-6,87 (m, 1H), 6,78-6,72 (m, 1H), 6,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,37-5,32 (m, 1H), 5,01-4,79 (m, 1H), 4,47-4,33 (m, 2H), 4,24-4,11 (m, 1H), 4,01-3,90 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,61-3,40 (m, 4H), 3,26-3,14 (m, 2H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,75-2,59 (m, 5H), 2,23-1,88 (m, 7H), 1,82-1,63 (m, 15H)

192	**I-204**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-cloro-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1262,55.	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1H), 9,06-8,77 (m, 3H), 8,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,58-7,33 (m, 6H), 7,25 (s, 1H), 7,13-7,09 (m, 2H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,91-6,79 (m, 2H), 6,76-6,73 (m, 2H), 5,12-5,07 (m, 1H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,53 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 4,03-3,91 (m, 3H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,56-3,03 (m, 9H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,37-2,19 (m, 2H), 2,19-1,95 (m, 3H), 1,91-1,63 (m, 3H), 1,61-1,48 (m, 4H), 1,39 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,34-1,16 (m, 3H), 0,94 (s, 9H)

193	**I-205**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-2-metilfenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1242,65	(300 MHz, DMSO-d_6) δ11,93 (s, 1H), 9,04 - 8,83 (m, 3H), 8,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,53-7,17 (m, 11H), 7,13-6,98 (m, 4H), 6,79-6,73 (m, 3H), 5,14-5,10 (m, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 2H), 3,70-3,56 (m, 2H), 3,53-3,44 (m, 1H), 3,26-3,11 (m, 3H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,34-2,23 (m, 3H), 2,19-2,13 (m, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 3H), 1,59-1,46 (m, 4H), 1,40 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,34-1,26 (m, 2H), 0,95 (s, 9H)
194	**I-206**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1241,00	(400 MHz, DMSO-d_6) δ11,90 (s, 1H), 9,03 - 8,86 (m, 3H), 8,81 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,86 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,38-7,21 (m, 6H), 7,16 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,82-6,67 (m, 4H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43-4,35 (m, 2H), 4,05-3,94 (m, 1H), 3,93-3,88 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 3H), 3,54-3,38 (m, 2H), 3,29-3,06 (m, 3H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,34-2,23 (m, 3H), 2,19-2,07 (m, 3H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,77-1,63 (m, 1H), 1,62-1,48 (m, 4H), 1,35-1,05 (m, 7H), 0,94 (s, 9H)

195	**I-207**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	[(M - 1)]$^-$ = 1244,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ11,88 (s, 1H), 9,00-8,93 (m, 3H), 8,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,46-7,34 (m, 12H), 7,27 (s, 1H), 7,16-6,93 (m, 5H), 6,77-6,74 (m, 2H), 5,15-5,04 (m, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,70-4,66 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 3H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,50-3,43 (m, 1H), 3,27-3,06 (m, 1H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,37-1,97 (m, 6H), 1,95-1,64 (m, 3H), 1,58-1,47 (m, 4H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,29-1,23 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)
196	**I-208**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-(5-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclobutil]pentanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1167,60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ12,13-11,95 (m, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,93-8,70 (m, 2H), 8,46-8,42 (m, 1H), 8,30-8,18 (m, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,57-7,41 (m, 2H), 7,41-7,19 (m, 11H), 7,14-6,95 (m, 2H), 6,92-6,64 (m, 2H), 6,14-6,09 (m, 1H), 5,39-5,30 (m, 1H), 5,02-4,88 (m, 1H), 4,58-4,12 (m, 4H), 4,12-3,53 (m, 4H), 3,33-3,15 (m, 4H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,80-2,58 (m, 3H), 2,48-2,38 (m, 2H), 2,32-1,88 (m, 10H), 1,84-1,56 (m, 8H), 1,51-1,17 (m, 4H)

197	**I-209**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]carbamoil]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1241,60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,15-11,74 (m, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,08-8,86 (m, 3H), 8,41-8,37 (m, 2H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47-7,34 (m, 8H), 7,22-7,10 (m, 4H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,22-5,18 (m, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,73-4,69 (m, 1H), 4,53-4,45 (m, 2H), 4,33-4,27 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,25-3,00 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 2,30-2,21 (m, 4H), 2,19-2,10 (m, 3H), 2,08-1,76 (m, 5H), 1,59-1,48 (m, 4H), 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,32-1,24 (m, 3H), 0,95 (s, 9H)
198	**I-210**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1228,80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ12,04 (s, 1H), 8,99-8,96 (m, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,59-5,55 (m, 1H), 8,05-7,96 (m, 2H), 7,86 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,54-7,35 (m, 6H), 7,21 (s, 1H), 7,14-7,05 (m, 3H), 7,01-6,96 (m, 1H), 6,75-6,71 (m, 2H), 6,67-6,64 (m, 2H), 5,13-5,07 (m, 1H), 4,71-4,65 (m,1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,49-4,30 (m, 4H), 4,28-4,10 (m, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,71-3,63 (m, 2H), 3,52-3,29 (m, 4H), 3,23-3,03 (m, 3H), 2,81-2,77 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,37-2,17 (m, 3H), 2,17-1,97 (m, 4H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,61-1,38 (m, 6H), 1,32-1,21 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H)

199	**I-211**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	[(M - 1)]$^-$ = 1212,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ12,10-11,83 (m, 1H), 9,01-8,90 (m, 3H), 8,43-8,38 (m, 1H), 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47-7,29 (m, 6H), 7,27 (s, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,76-6,72 (m, 4H), 5,13-5,08 (m, 1H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,70-4,66 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,47-4,43 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,92 – 3,88 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,52-3,40 (m, 3H), 3,26-3,08 (m, 3H), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 5H), 2,16-2,12 (m, 2H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,92-1,65 (m, 2H), 1,51-1,47 (m, 5H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)

200	**I-212**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-4-metilfenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1242,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1H), 9,00-8,96 (m, 2H), 8,86-8,82 (m, 1H), 8,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,55-7,31 (m, 6H), 7,25 (s, 1H), 7,10-6,92 (m, 2H), 7,00-6,88 (m, 2H), 6,75-6,73 (m, 1H), 6,70- 6,60 (m, 2H), 5,09-4,98 (m, 1H), 4,93-4,76 (m, 1H), 4,69-4,49 (m, 1H), 4,53-4,35 (m, 1H), 4,46- 4,42 (m, 1H), 4,37-4,26 (m, 2H), 3,99-3,79 (m, 2H), 3,87-3,68 (m, 3H), 3,62-3,60 (m, 2H), 3,46- 3,26 (m, 1H), 3,29-3,04 (m, 2H), 2,88-2,86 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,28-2,26(m, 4H), 2,20-2,06 (m, 6H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,63-1,43 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,36-1,27 (m, 2H), 0,94 (s, 9H)

201	**I-213**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-5-metilfenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	[(M - 1)]$^-$ = 1240,35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ12,03 (s, 1H), 8,98-8,92 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,00-7,91 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,55-7,33 (m, 6H), 7,24 (s, 1H), 7,14-6,93 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,60-6,49 (m, 3H), 5,14-5,03 (m, 2H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,71-4,67 (m 1H), 4,56-4,37 (m, 3H), 4,33-4,18 (m, 1H), 4,04-3,79 (m, 5H), 3,66 -3,53 (m, 2H), 3,52-3,37 (m, 2H), 3,17-3,13 (m, 2H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,45(s, 3H), 2,25-2,22 (m, 6), 2,15-1,94 (m, 3H), 1,86-1,66 (m, 2H), 1,49-1,47 (m, 6H), 1,37 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,31-1,20 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)
202	**I-214**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-2-metilfenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1242,80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25-11,90 (m, 1H), 9,03-8,91 (m, 3H), 8,39-8,35 (m, 1H), 8,16-8,11 (m, 2H), 7,78 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,59-7,35 (m, 6H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 4H), 6,70-6,66 (m, 3H), 5,13-5,08 (m, 2H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,70-4,66 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 2H), 2,88-2,84 (m, 1H), 2,46-2,42 (m, 4H), 2,26-2,00 (m, 12H), 1,84-1,73 (m, 4H), 1,58-1,50 (m, 5H), 1,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,28-1,22 (m, 4H), 0,93 (s, 9H)

203	**I-215**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[4-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1247,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,99 (s, 1H), 9,01-8,94 (m, 2H), 8,86 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 6H), 7,25 (s, 1H), 7,13-6,96 (m, 4H), 6,81 (dd, *J* = 6,2, 3,1 Hz, 1H), 6,78-6,70 (m, 2H), 5,13-5,06 (m, 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,52-3,23 (m, 4H), 3,17-3,07 (m, 4H), 2,87 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,20 (m, 3H), 2,16-2,07 (m, 3H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,60-1,44 (m, 4H), 1,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,32-1,23 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)

204	**I-216**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-fluoro-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1246,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (s, 1H), 9,01-8,94 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,17-8,08 (m, 1H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,65-6,57 (m, 3H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,75-4,66 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,08-3,83 (m, 4H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,30-3,02 (m, 3H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,34-2,19 (m, 3H), 2,18-2,06 (m, 4H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,92-1,75 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,62-1,45 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,29-1,25 (m, 2H), 0,94 (s, 9H)

205	**I-217**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	$[(M + 18)]^+$ = 1246,36	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,01 (s, 1H), 9,04-8,82 (m, 3H), 8,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,02-7,93 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,59-7,29 (m, 6H), 7,24 (s, 1H), 7,13-6,91 (m, 5H), 6,82-6,73 (m, 2H), 5,09-5,06 (m, 1H), 4,99-4,83 (m, 1H), 4,74-4,62 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,29-4,26 (m, 1H), 4,04-3,89 (m, 3H), 3,64-3,35 (m, 5H), 3,18-3,13 (m, 2H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,13-2,09 (m, 6H), 1,86-1,65 (m, 3H), 1,58-1,42 (m, 4H), 1,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,29-1,25 (m, 2H), 0,92 (s, 9H)

206	**I-218**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)-3-metilfenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1256,25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,90 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,97-8,84 (m, 2H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,47-7,35 (m, 6H), 7,18 (s, 1H), 7,14-6,95 (m, 6H), 6,69 (s, 1H), 5,12-5,08 (m, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,45-4,43 (m, 1H), 4,37-4,35 (m, 2H), 4,28 (s, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,51-3,42 (m, 3H), 3,22-3,07 (m, 3H), 2,89 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,35-2,32 (m, 3H), 2,32-2,11 (m, 5H), 2,10-1,95 (m, 3H), 1,83-1,75 (m, 3H), 1,60-1,44 (m, 6H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)

207	**I-219**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1242,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H), 9,02-8,94 (m, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,04-7,93 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,15-7,02 (m, 3H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,74 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,67-6,66 (m, 2H), 5,12-5,08 (m, 2H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,73-4,64 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,46-4,34 (m, 2H), 4,28 (s, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,47-3,43 (m, 2H), 3,22-3,10 (m, 3H), 2,79 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,68-2,65 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,29-2,21 (m, 4H), 2,16-1,97 (m, 5H), 1,94-1,73 (m, 2H), 1,71-1,41 (m, 6H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,18 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H).
208	**I-220**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-([[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]metil]carbamoil)propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1255,55	(400 MHz, CD_3OD) δ 9,00 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* = 15,9, 8,2 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,42-7,37 (m, 4H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,18-6,95 (m, 7H), 5,21-5,19 (m, 1H), 4,97 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,78-4,76 (m, 1H), 4,63-4,54 (m, 2H), 4,40-4,38 (m, 2H), 4,35-4,30 (m, 2H), 3,87 (d, J *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J* = 11,0, 3,8 Hz, 1H), 3,62-3,51(m, 2H), 3,23-3,21 (m, 2H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,53-2,50 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,34-2,28 (m, 3H), 2,25-2,07 (m, 4H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 4H), 1,47 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,29-1,21 (m, 2H), 1,02 (s, 9H).

209	**I-221**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2S)-4-carbamoil-1-[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1200,75	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,97 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,57-8,55 (m, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,48-7,38 (m, 6H), 7,24 (s, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,9, 7,3 Hz, 1H), 7,11-7,08 (m, 2H), 7,01-6,98 (m, 1H), 6,79-6,69 (m, 4H), 5,10-5,08 (m, 2H), 4,72-4,66 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 15,8, 5,4 Hz, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 3H), 3,71-3,61 (m, 3H), 3,51-3,40 (m, 1H), 3,16-3,09 (m, 1H), 2,88 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,69-2,67 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,35-2,33 (m, 1H), 2,31-1,99 (m, 7H), 1,96-1,62 (m, 3H), 1,60-1,47 (m, 5H), 0,94 (s, 9H).
210	**I-222**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-([[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]metil]carbamoil)propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1H-indol-5-carbonilfosfónico	1241,55	(400 MHz, CD3OD) *δ* 8,94 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,07(d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 7,09-6,98 (m, 4H), 5,21(dd, *J* = 10,8, 3,5 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,63-4,48 (m, 3H), 4,43-4,39 (m, 1H), 4,37-4,31 (m, 3H), 3,92 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,81(dd, *J* = 11,1, 3,9 Hz, 1H), 3,54 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,26-3,22 (m, 2H), 3,13-3,09 (m, 1H), 2,54-2,50 (m, 2H), 2,49-2,45 (m, 3H), 2,39-2,34 (m, 1H), 2,33-2,29 (m, 3H), 2,27-2,19 (m, 3H), 2,15-1,97(m, 3H), 1,60-1,55 (m, 4H),1,33-1,23 (m, 2H), 1,04 (s, 9H)

212	**I-223**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-([4-[3-(1-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]ciclopropil)propil]fenil]metoxi)pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1255,65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ11,86 (s, 1H), 8,99-8,96 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 7,95-7,86 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 7H), 7,16-6,95 (m, 9H), 6,75-6,69 (m, 2H), 5,14-5,10 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,43-4,32 (m, 3H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,65-3,57 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 3H), 3,20-3,03 (m, 2H), 2,88-2,84 (m, 1H), 2,43-2,41 (m, 4H), 2,30-2,14 (m, 2H), 2,06-2,14 (m, 3H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,74-1,70 (m, 4H), 1,45-1,40 (m, 3H), 1,24 (s, 1H), 1,08-1,04 (m, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,89-0,81 (m, 4H), 0,62-0,48 (m, 2H)
213	**I-224**	2-[[(2*S,*11*S*)-2-[[(3*R*)-1-carbamoil-5-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1212,40	(400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 11,88 (s, 1H), 9,01-8,88 (m, 3H), 8,60-8,56 (m, 1H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,85 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,45-7,37 (m, 6H), 7,21 (s, 1H), 7,14-7,10 (m, 3H), 7,02-6,93 (m, 4H), 6,71 (s, 1H), 5,08 (dd, J = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 4,74-4,64 (m, 1H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 15,8, 5,4 Hz, 1H), 3,69 (m, 4H), 3,58-3,43 (m, 4H), 3,23-3,07 (m, 3H), 2,95 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,50-2,46 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,32-2,20 (m, 3H), 2,17-2,00 (m, 4H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 4H), 1,57-1,44 (m, 4H), 1,31-1,21 (m, 2H), 0,94 (s, 9H)

215	**I-225**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[2-fluoro-4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1261,90	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,89 (s, 1H), 9,01-8,85 (m, 3H), 8,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,99-7,81 (m, 3H), 7,47-7,35 (m, 6H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,20-6,89 (m, 6H), 6,69 (s, 1H), 5,11 (dd, *J* = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,56-4,37 (m, 4H), 4,28 (s, 1H), 3,78-374 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 3H), 3,22-3,04 (m, 2H), 2,89 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,38-1,93 (m, 6H), 1,84-1,74(m, 2H), 1,61-1,42 (m, 8H), 1,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)
216	**I-226**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)-2-metilfenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1256,75	(400 MHz, CD3OD) *δ*8,98-8,84 (m, 2H), 8,13-7,89 (m, 1H), 7,59-7,30 (m, 6H), 7,21-6,97(m, 5H), 6,93-6,90 (m, 1H), 5,18 (dd, *J* = 10,8, 3,3 Hz, 1H), 5,02-5,00 (m, 1H), 4,81-4,79 (m, 1H), 4,65-4,40 (m, 5H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,89 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 11,0, 4,0 Hz, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,25-3,23 (m, 2H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,57-5,54 (m, 2H), 2,49 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,45-2,16 (m, 10H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,65 (d, *J* = 25,1 Hz, 5H), 1,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H)

217	**I-227**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1230,35	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,93 (s, 1H), δ 8,86 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 – 7,28 (m, 4H), 7,22 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,15-7,03 (m, 5H), 5,19 (dd, *J* = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 4,65-4,48 (m, 5H), 4,06-3,92 (m, 2H), 3,83 (dd, *J* = 10,8, 3,9 Hz, 1H), 3,64-3,46(m, 4H), 3,23-3,21 (m, 2H), 3,09-3,05 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,36-2,25 (m, 4H), 1,96(s, 1H), 1,68-1,55 (m, 5H), 1,40-1,31 (m, 2H), 1,20(d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H)
218	**I-228**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-3-(4-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclobutil]butanoil)-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1153,65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16-11,95 (m, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,85-8,75 (m, 2H), 8,51-8,13 (m, 2H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,41-7,19 (m, 11H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,99-6,73 (m, 4H), 6,19-5,99 (m, 1H), 5,34-5,30 (m, 1H), 5,05-4,95 (m, 1H), 4,63-4,55 (m, 2H), 4,23-4,19 (m, 1H), 4,18-4,11 (m, 1H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,75-3,62 (m, 2H), 3,62-3,53 (m, 1H), 2,95-2,62 (m, 4H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,45-2,38 (m, 2H), 2,22-1,95 (m, 8H), 1,94-1,73 (m, 3H), 1,67-1,58 (m, 4H), 1,45-1,37 (m, 2H), 1,35-1,11 (m, 1H)

219	**I-229**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]-trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1132,20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,86-8,74 (m, 2H), 8,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,36-7,16 (m, 13H), 7,07-6,96 (m, 2H), 6,94-6,84 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 5,17-5,06 (m, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,20-3,01 (m, 1H), 2,97-2,82 (m, 2H), 2,77-2,66 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 3H), 2,28-2,14 (m, 2H), 2,14-1,95 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,84-1,68 (m, 1H), 1,68-1,48 (m, 4H), 1,37-1,34 (m, 5H)
220	**I-230**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*R*)-3-carbamoil-1-[[(4-metanosulfonilfenil)metil]carbamoil]propil]carbamoil]-6-oxo-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1H-indol-5-carbonilfosfónico	1169,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,03-11,96 (m, 1H), 11,21-10,76 (m, 1H), 8,87-8,82 (m, 1H), 8,67-8,31 (m, 2H), 8,28-8,24 (m, 1H), 8,03-7,94 (m, 1H), 7,82-7,74 (m 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,44-7,04 (m, 4H), 7,03-6,91 (m, 1H), 6,89-6,71 (m, 2H), 5,38-5,29 (m, 1H), 5,07-4,74 (m, 1H), 4,53-4,42 (m, 2H), 4,29-4,16 (m, 2H), 3,95-3,62 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,28-3,15 (m, 6H), 3,15-3,04 (m, 2H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,77-2,53 (m, 6H), 2,41-2,27 (m, 1H), 2,26-2,19 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 3H), 2,08-1,83 (m, 5H), 1,78-1,72 (m, 3H), 1,48-1,39 (m, 8H)

221	**I-231**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-8-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	[(M - 1)]$^-$ = 1239,95	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01-8,97 (m, 1H), 8,93-8,90 (m, 1H), 8,49-8,47 (m, 1H) 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,09-8,02 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,46-7,34 (m, 6H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 2H), 6,81-6,67 (m, 3H), 5,05-5,02 (m, 1H), 4,93-4,91 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,46-4,36 (m, 2H), 4,31-5,27 (m, 2H), 4,03-3,85 (m, 4H), 3,71-3,69 (m, 2H), 3,62-3,60 (m, 2H), 3,49-3,41 (m, 3H) 2,59-2,56 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,28-2,11 (m, 8H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,91-1,65 (m, 9H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H)
222	**I-232**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[(4-isopropilfenil)metil]carbamoil]propil]carbamoil]-6-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1098,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,01-8,93 (m, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,36-8,32 (m, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,14-7,09 (m, 4H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,95-6,84 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 5,34 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,67 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,26-4,13 (m, 3H), 3,48-3,37 (m, 3H), 3,48-3,27 (m, 3H), 3,20-3,04 (m, 3H), 2,98-2,89 (m, 2H), 2,87-2,78 (m, 2H), 2,74-2,57 (m, 4H), 2,24-2,18 (m, 2H), 2,13-2,04 (m, 2H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 4H), 1,39-1,31 (m, 4H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H)

223	**I-233**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-8-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1271,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,02-11,82 (m, 1 H), 8,99 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,09-8,01 (m, 1H), 7,99-7,92 (m, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,47-7,37 (m, 5H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,06-5,00 (m, 1H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,47-4,33 (m, 2H), 4,30-4,25 (m, 2H), 4,11-4,00 (m, 2H), 3,97-3,83 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 2H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,45-3,29 (m, 2H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 4H), 2,20-2,11 (m, 3H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,97-1,84 (m, 3H), 1,83-1,65 (m, 4H), 1,62-1,45 (m, 6H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)

224	**I-237**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*R*)-1-carbamoil-6-[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]hexan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1226,55	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,84 (s, 1H), 9,03-8,90 (m, 3H), 8,49-8,37 (m, 1H), 8,06-7,71 (m, 3H), 7,50-7,33 (m, 6H), 7,28-6,94 (m, 8H), 6,72 (s, 1H), 5,11-5,01 (m, 1H), 4,99-4,88 (m, 1H), 4,75-4,69 (m, 1H), 4,58-4,39 (m, 2H), 4,31-1,27 (m, 1H), 3,80-3,44 (m, 4H), 3,43-3,23 (m, 5 H), 3,20-3,07 (m, 3H), 2,94-2,70 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,33-2,14 (m, 3H), 2,09-1,96 (m, 3H), 1,88-1,70 (m, 1H), 1,69-1,44 (m, 12H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H)

225	**I-238**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)piridin-2-il]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1199,50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1H), 9,02-8,95 (m, 1H), 8,93-8,88 (m, 1H), 8,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 8,42 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,38-8,33 (m, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 6H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08-7,05 (m, 2H), 7,01-6,90 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,17-5,06 (m, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 4,70-4,67 (m, 2H), 4,53-4,50 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,46-4,43 (m, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 3,61-3,60 (m, 3H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,81-2,61 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,32-1,17 (m, 4H), 2,16-1,98 (m, 4H), 1,96-1,72 (m, 4H), 1,68-1,44 (m, 4H), 1,39-1,36 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,31-1,24 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)

226	**I-239**	2-[[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]pirrolidin-1-il]-4-metil-1-oxopentan-2-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1231,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,88 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,93-8,83 (m, 1H), 8,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,92-7,83 (m, 2H), 7,48-7,30 (m, 6H), 7,25-7,16 (m, 2H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,83-6,78 (m, 1H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,87-4,83 (m, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,37-4,30 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,09-4,05 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 2H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 4H), 3,50-3,30 (m, 1H), 2,71-2,67 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,24-2,11 (m, 3H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,95-1,78 (m, 3H), 1,77-1,66 (m, 4H), 1,56-1,52 (m, 6H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,02-0,88 (m, 15H)

227	**I-240**	Ácido 2-[[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]pirrolidin-1-il]-4-metil-1-oxopentan-2-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1216,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,86-11,67 (m, 1H), 10,16-10,00 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,93-8,88 (m, 1H), 8,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,00-7,83 (m, 3H), 7,44-7,37 (m, 5H), 7,24-7,17 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,98-4,90 (m, 2H), 4,54 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 4,37-4,24 (m, 2H), 4,07-4,05 (m, 1H), 3,97-3,92 (m, 2H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,47-3,43 (m, 2H), 3,23-3,20 (m, 2H), 2,69-2,64 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,29 (m, 1H), 2,18-2,16 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 3H), 1,82-1,63 (m, 3H), 1,62-1,56 (m, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,96-0,92 (m, 15H)

228	**I-241**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-8-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1257,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06-11,86 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,90-8,80 (m, 1H), 8,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,12-8,02 (m, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,44-7,42 (m, 4H), 7,41-7,35 (m, 3H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 6,81-6,71 (m, 1H) 5,12-5,04 (m, 2H), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,47-4,33 (m, 2H), 4,28-4,25 (m, 2H), 4,13-3,81 (m, 4H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,41-3,25 (m, 4H), 2,68-2,61 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 1H), 2,23-2,10(m, 4H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 3H), 1,38-1,32 (m, 5H), 1,27-1,22 (m, 3H), 0,95 (s, 9H)

229	**I-243**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1248,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,89 (s, 1H), 9,03-8,90 (m, 3H), 8,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,50-7,30 (m, 6H), 7,28 (s, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,92 (dd, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,10 (dd, *J* = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,76-4,63 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,05-3,93 (m, 3H), 3,62-3,61 (m, 2H), 3,55-3,40 (m, 3H), 3,31-3,20 (m, 1H), 3,18-3,14 (m, 1H), 2,98 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 2,73-2,68 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,39-2,11 (m, 7H), 2,12-1,97 (m, 1H), 1,93-1,70 (m, 3H), 1,58-1,54 (m, 4H), 1,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H)

230	**I-244**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[5-cloro-2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1280,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,88 (s, 1H), 10,27 (br, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,98-8,95 (m, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,94-7,91 (m, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 6H), 7,27 (s, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,12-5,07 (m, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,53 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,28-2,22 (m, 3H), 2,16-2,10 (m, 3H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,96-1,80 (m, 5H), 1,82-1,78 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 5H), 1,54-1,45 (m, 3H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,28-1,22 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)
231	**I-245**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-[(4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil)metil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1158,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 9,00-8,90 (m, 1H), 8,86-8,69 (m, 2H), 8,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,54-7,44 (m, 2H), 7,41-7,10 (m, 12H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,93-6,69 (m, 4H), 6,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,37-5,32 (m, 1H), 5,12 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,66-4,63 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 6H), 3,17-3,11 (m, 2H), 2,94-2,88 (m, 2H), 2,74-2,58 (m, 3H), 2,39-2,36 (m, 1H), 2,29-2,11 (m, 3H), 2,12-1,97 (m, 3H), 1,91-1,89 (m, 1H), 1,78-1,76 (m, 2H), 1,66 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 1,55-1,36 (m, 5H), 0,98-0,85 (m, 2H)

232	**I-246**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[(3-carbamoil-1-[[2-cloro-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]carbamoil]propil)carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1262,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,89 (s, 1H), 9,48 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,50-8,37 (m, 2H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,85 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 4H), 7,39-7,33 (m, 4H), 7,28-7,14 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 3H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,19 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,52 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,49-4,39 (m, 2H), 4,28 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,55-3,41 (m, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,20-3,12 (m, 3H), 3,03 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 2,75-2,62 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,38-2,12 (m, 4H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,91-1,89 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,59-1,44 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)

233	**I-247**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[2-cloro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenil]carbamoil]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1249,60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,93 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,01-8,89 (m, 3H), 8,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 7H), 7,35-7,20 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 3H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,19 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,21-3,17 (m, 1H), 3,14-3,10 (m, 1H), 3,02 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,38-2,13 (m, 7H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 4H), 1,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H)

2 3 4	**I-248**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenil]carbamoil]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1213,60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ11,85 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 9,01-8,90 (m, 3H), 8,39 (dd, J = 17,8, 7,5 Hz, 2H), 7,96-7,84 (m, 2H), 7,47-7,30 (m, 9H), 7,24-7,05 (m, 6H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,91-6,75 (m, 2H), 5,18 (dd, *J* = 10,6, 3,0 Hz, 1H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,73-4,64 (m, 1H), 4,57-4,39 (m, 2H), 4,35-4,25 (m, 2H), 3,61 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,28-2,95 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,31-1,98 (m, 7H), 1,92-1,70 (m, 6H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)

235	**I-249**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[2-cloro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]carbamoil]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1275,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ12,14 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,00-8,97 (m, 2H), 8,83 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,17-7,07 (m, 4H), 7,05-6,91 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,20 (dd, *J* = 10,6, 2,9 Hz, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,77-4,65 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,45-4,40 (m, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,58-3,41 (m, 1H), 3,27-3,14 (m, 2H), 3,05 (dd, *J* = 17,2, 14,5 Hz, 1H), 2,72-2,68 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,35-2,10 (m, 6H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 6H), 1,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,33-1,24 (m, 1H), 0,94 (s, 9H)

236	**I-250**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]carbamoil]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1260,65	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,15 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,03-8,96 (m, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,43-8,39 (m, 2H), 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,57-7,47 (m, 3H), 7,45-7,36 (m, 3H), 7,15-7,09 (m, 3H), 7,07-6,98 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,19 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,73-4,69 (m, 1H), 4,55-4,40 (m, 3H), 4,30 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,56-3,48 (m, 1H), 3,31-3,10 (m, 3H), 3,01 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,62-2,57 (m, 3H), 2,54-2,44 (m, 3H), 2,26-2,21 (m, 4H), 2,07-1,98(m, 2H), 1,94-1,77 (m, 3H), 1,62-1,46 (m, 6H), 1,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,33-1,24 (m, 3H), 0,94 (s, 9H)

237	**I-251**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-4-metilfenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	[(M - 1)]$^-$ = 1258,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,87 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,97-8,90 (m, 2H), 8,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47-7,35 (m, 5H), 7,26 (s, 2H), 7,13-7,04 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,13-5,05 (m, 1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,96-3,92 (m, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,22-3,19 (m, 1H), 3,16-3,13 (m, 1H), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,58-2,55 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,18 (m, 6H), 2,16-2,06 (m, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,84-1,80 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,48-1,44 (m, 4H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,36-1,29 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)

238	**I-252**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2,4-difluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1265,00	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,90 (s, 1H), 9,04-8,88 (m, 3H), 8,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,51-7,35 (m, 7H), 7,28 (s, 1H), 7,13-6,89 (m, 5H), 6,77 (s, 1H), 5,09 (dd, *J* = 10,7, 3,0 Hz, 1H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,73-4,64 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 3H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,54-3,39 (m, 2H), 3,28-3,06 (m, 2H), 2,90-2,86 (m, 1H), 2,61-2,58 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,30-2,21 (m, 3H), 2,17-2,00 (m, 5H), 1,92-1,61 (m, 3H), 1,61-1,42 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,34-1,21 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)

239	**I-253**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1234,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,90 (s, 1H), 9,05-8,84 (m, 3H), 8,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 18,9, 9,0 Hz, 2H), 7,49-7,34 (m, 7H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,01-6,97 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,13-5,06 (m, 1H), 4,97-4,87 (m, 1H), 4,68 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 4,11-3,87 (m, 4H), 3,65-3,61 (m, 2H), 3,50-3,43 (m, 1H), 3,26-3,05 (m, 2H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,71-2,66 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,40-2,08 (m, 7H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,95-1,65 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H)

240	**I-254**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[4-carbamoil-1-([2-fluoro-3-[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]oxi)butil]fenil](metil)amino)butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	[(M - 1)]$^-$ = 1260,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,89 (s, 1H), 9,03-8,82 (m, 3H), 8,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,51-7,29 (m, 7H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,16-6,84 (m, 5H), 6,84-6,64 (m, 3H), 5,00-4,85 (m, 2H), 4,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 4,17 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,02-3,92 (m, 3H), 3,61-3,58 (m, 2H), 3,37-2,98 (m, 6H), 2,74 (s, 3H), 2,60-2,56 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,19 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 4H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,68-1,47 (m, 6H), 1,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)
241	**I-256**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]metil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1172,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1H), 9,02-9,00 (m, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,60-7,36 (m, 6H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,13-7,11 (m, 2H), 7,05-6,96 (m, 1H), 6,88-6,86 (m, 2H), 6,82-6,74 (m, 2H), 5,13-5,09 (m, 2H), 4,98-4,89 (m, 1H), 4,74-4,67 (m, 1H), 4,58-4,40 (m, 2H), 4,30-4,27 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,92-3,89 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 3H), 3,55-3,36 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 2H), 2,90-2,86 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,31-2,12 (m, 6H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,94-1,62 (m, 3H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H)

242	**I-257**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-cloro-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]carbamoil]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	$[(M-1)]^-$ = 1274,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,09 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,99-8,95 (m, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,02-6,92 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,19-5,11 (m, 2H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,30-4,26 (m, 3H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,28-3,06 (m, 3H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,37-1,72 (m, 10H), 1,62-1,43 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,28-1,22 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)

243	**I-258**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-5-metilfenil]carbamoil]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1255,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,11 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,03-8,92 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 8,38-3,35 (m, 2H), 7,96 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,20-5,11 (m, 2H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,72-4,67 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,32-4,27 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,29-3,05 (m, 3H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,47-2,44 (m, 5H), 2,30-2,20 (m, 6H), 2,19-2,08 (m, 3H), 2,06-1,72 (m, 4H), 1,61-1,42 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,29-1,22 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)

244	**I-259**	Ácido 6342-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S,*4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-2-metilfenil]carbamoil]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1256,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,06-8,92 (m, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,37 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,56-7,35 (m, 7H), 7,19-6,93 (m, 6H), 6,81 (s, 1H), 5,20 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,98-4,89 (m, 1H), 4,74-4,67 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,64-3,61 (m, 2H), 3,58-3,00 (m, 7H), 2,59-2,56 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,37-2,09 (m, 6H), 2,06 (s, 3H), 2,03-1,72 (m, 2H), 1,60-1,45 (m, 6H), 1,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,35-1,18 (m, 2H), 0,95 (s, 9H)
245	**I-260**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[3-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]etil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1186,50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,92 (s, 1H), 9,00-8,92 (m, 2H), 8,43 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,02-7,84 (m, 2H), 7,50-7,35 (m, 6H), 7,29 (s, 1H), 7,22-7,05 (m, 3H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,88-6,67 (m, 5H), 5,11 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,98-4,89 (m, 1H), 4,73-4,66 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 3H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,55-3,34 (m, 1H), 3,24-3,08 (m, 3H), 2,98-2,70 (m, 3H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,34-1,98 (m, 6H), 1,88-1,68 (m, 4H), 1,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,92 (s, 9H)

246	**I-261**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1218,40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (s, 1H), 9,02-8,99 (m, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,22-8,10 (m, 1H), 7,93 (dd, *J* = 20,5, 9,0 Hz, 2H), 7,58-7,35 (m, 6H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,16-6,94 (m, 5H), 6,90-6,70 (m, 2H), 5,10 (dd, *J* = 11,1, 2,8 Hz, 1H), 4,98-4,91 (m, 1H), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 3H), 3,66-3,61 (m, 2H), 3,57-3,01 (m, 7H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,37-2,00 (m, 6H), 1,94-1,61 (m, 5H), 1,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H)

247	**I-262**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-8-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-5-metilfenoxi]butan-2-il]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1284,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,92-8,80 (m, 1H), 8,52-8,40 (m, 2H), 8,11-8,04 (m, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,49-7,34 (m, 7H), 7,34-7,23 (m, 1H), 6,84-6,80 (m, 2H), 6,62-6,60 (m, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,48-4,34 (m, 2H), 4,29-4,23 (m, 2H), 4,10-3,80 (m, 4H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,43-3,32 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,17 (m, 8H), 2,17-1,98 (m, 6H), 1,96-1,62 (m, 8H), 1,62-1,43 (m, 6H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,32-1,20 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)
248	**I-263**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-acetil-8-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1255,45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21-12,01 (m, 1H), 9,05-8,98 (m, 1H), 8,87-8,78 (m, 1H), 8,52 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,53-7,36 (m, 6H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 2H), 5,08-5,04 (m, 2H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,42-4,38 (m, 2H), 4,31-4,26 (m, 2H), 4,05-4,01 (m, 3H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,73-3,69 (m, 3H), 3,64-3,58 (m, 4H), 3,49-3,45 (m, 3H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 6H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,87-1,68 (m, 5H), 1,54-1,50 (m, 4H), 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H)

249	**I-264**	Ácido 63 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-fluoro-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]carbamoil]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico 7	1259,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12-12,08 (m, 1H), 10,19-10,12 (m, 1H), 9,06-8,92 (m, 2H), 8,83 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,45-8,38 (m, 2H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,46-7,30 (m, 6H), 7,18-7,05 (m, 3H), 7,01-6,96 (m, 1H), 6,86-6,76 (m, 1H), 6,76-6,68 (m, 1H), 5,19-5,12 (m, 2H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,74-4,64 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,46-4,39 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 2H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,56-3,42 (m, 2H), 3,26-3,17 (m, 1H), 3,15-3,09 (m, 1H), 3,04-2,98 (m), 2,46 (s, 3H), 2,30-2,19 (m, 4H), 2,18-2,08 (m, 3H), 2,05-1,73 (m, 4H), 1,58-1,46 (m, 6H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,29-1,20 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)

250	**I-265**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[(4-carbamoil-1-[[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenil]amino]butan-2-il)carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1246,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,01-11,85 (m, 1H), 9,08-8,89 (m, 3H), 8,39 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,09-8,03 (m, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 6H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,17-7,07 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,79-6,73 (m, 1H), 6,67-6,60 (m, 1H), 6,42-6,36 (m, 1H), 5,36-5,22 (m, 1H), 5,14-5,02 (m, 1H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,54-4,41 (m, 2H), 4,30-4,25 (m, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,51-3,20 (m, 3H), 3,19-3,07 (m, 5H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,76-2,72 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,13-2,06 (m, 3H), 2,04-2,00 (m, 4H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,52-1,47 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,26-1,22 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)

251	**I-266**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-5-metilfenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1260,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,95-11,88 (m, 1H), 9,02-8,89 (m, 3H), 8,40 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,18-8,11 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,52-7,33 (m, 6H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,87-6,72 (m, 2H), 6,66-6,55 (m, 1H), 5,09 (dd, *J* = 10,7, 2,8 Hz, 1H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,46-4,39 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 3,98-3,85 (m, 3H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,49-3,41 (m, 3H), 3,30-3,26 (m, 3H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,22 (m, 7H), 2,17-1,98 (m, 4H), 1,90-1,64 (m,4H), 1,61-1,42 (m, 4H), 1,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,29-1,22 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)

252	**I-267**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2,5-difluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1264,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,92-11,85 (m, 1H), 8,99-8,89 (m, 3H), 8,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47-7,31 (m, 6H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 2H), 7,01-6,93 (m, 2H), 6,81-6,64 (m, 2H), 5,09 (dd, *J* = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 4,98-4,86 (m, 1H), 4,74-4,65 (m, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,06-3,91 (m, 4H), 3,64-3,56 (m, 2H), 3,51-3,38 (m, 1H), 3,25-3,07 (m, 2H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,63-2,52 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,10 (m, 4H), 2,19-2,09 (m, 3H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,62-1,64 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,33-1,21 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)

253	**I-268**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4R)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)piridin-2-il]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1199,50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,97-11,91 (m, 1H), 9,68-9,62 (m, 1H), 9,04-8,89 (m, 3H), 8,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,45-8,34 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,51-7,38 (m, 6H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,19-7,03 (m, 3H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,82-6,75 (m, 1H), 5,11 (dd, *J* = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 4,99-4,87 (m, 1H), 4,72-4,66 (m, 2H), 4,58-4,39 (m, 2H), 4,33-4,26 (m, 1H), 3,75-3,45 (m, 4H), 2,87-2,61 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 4H), 1,99-1,75 (m, 4H), 1,72-1,59 (m, 5H), 1,58-1,52 (m, 2H), 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,35-1,21 (m, 2H), 0,95 (s, 9H)
254	**I-269**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-Carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-7-([6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexil]oxi)-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1148,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,11-12,05 (m, 1H), 11,12-11,06 (m, 1H), 8,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,02-7,91 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,35-7,22 (m, 12H), 7,08-6,96 (m, 3H), 6,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,76-6,71 (m, 1H), 6,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,38-5,32 (m, 1H), 5,08 (dd, *J* = 11,1, 4,9 Hz, 1H), 4,77-4,65 (m, 1H), 4,33-4,28 (m, 1H), 4,03-3,94 (m, 2H), 3,54-3,39 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,17-3,08 (m, 2H), 2,97-2,76 (m, 3H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,66 -2,56 (m, 3H), 2,24-2,09 (m, 4H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 3H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,53-1,46 (m, 2H), 1,42-1,26 (m, 2H)

255	**I-270**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-7-[4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]butoxi]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1120,40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,15-12,06 (m, 1H), 11,12-11,06 (m, 1H), 8,95 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,85-8,76 (m, 2H), 8,37-8,17 (m, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,61-7,43 (m, 2H), 7,41-7,19 (m, 11H), 7,11-6,98 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,83-6,62 (m, 2H), 6,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,44-5,28 (m, 1H), 5,08 (dd, *J* = 11,1, 4,9 Hz, 1H), 4,79-4,58 (m, 1H), 4,41-4,26 (m, 1H), 4,10-3,97 (m, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,23-3,05 (m, 1H), 3,06-2,95 (m, 2H), 2,93-2,79 (m, 2H), 2,79-2,58 (m, 4H), 2,32-1,94 (m, 6H), 1,92-1,67 (m, 6H)
256	**I-271**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[4-[(1*r*,4*s*)-4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclohexil]butanoil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1181,60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17-11,98 (m, 1H), 11,12-11,06 (m, 1H), 8,85-8,71 (m, 2H), 8,46 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,26-8,21 (m, 1H), 8,04-7,96 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,50-7,41 (m, 1H), 7,39-7,20 (m, 11H), 7,10-6,96 (m, 2H), 6,95-6,86 (m, 1H), 6,81-6,75 (m, 1H), 6,11 (dd, *J* = 8,5, 3,3 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 13,1, 5,0 Hz, 1H), 5,05-4,92 (m, 1H), 4,55-4,14 (m, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,58-3,42(m, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,76- 2,55 (m, 6H), 2,25-1,82 (m, 5H), 1,82-1,41 (m, 18H)

257	**I-272**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-(acetiloxi)-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)-2-fluorofenoxi]-4-carbamoilbutan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1288,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,96-11,92 (m, 1H), 8,97 (d, *J* = 17,8 Hz, 2H), 8,94-8,88 (m, 1H), 8,44 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 4H), 7,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 7,03-6,92 (m, 3H), 6,87-6,81 (m, 1H), 6,79-6,72(m, 1H), 5,23-5,17 (m, 1H), 5,09 (dd, J = 10,7, 3,0 Hz, 1H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,72-4,64 (m 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 4,36 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,03-3,91 (m, 4H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 2H), 3,28-3,15 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30-2,18 (m, 5H), 2,19-2,06 (m, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,62-1,44 (m, 5H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,32-1,24 (m, 2H), 0,95 (s, 9H)

258	**I-273**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[3-[(1*s*,4*s*)-4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclohexil]propanoil]-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1167,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18-12,13 (m, 1H), 11,12-11,06 (m, 1H), 8,86-8,72 (m, 2H), 8,54-8,45 (m, 1H), 8,24-8,18 (m, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,57-7,40 (m, 2H), 7,38-7,18 (m, 11H), 7,09-6,95 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,78-6,69 (m, 1H), 6,11 (dd, *J* = 8,5, 3,3 Hz, 1H), 5,37-5,29 (m, 1H), 5,08 (dd, *J* = 11,1, 4,9 Hz, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 2H), 4,22-4,20 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,77-3,65 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,96-2,81 (m, 1H), 2,77-2,57 (m, 3H), 2,20-2,06 (m, 4H), 2,05-1,96 (m, 4H), 1,95-1,85 (m, 6H), 1,85-1,62 (m, 2H), 1,51-1,48 (m, 6H), 1,29-1,25 (m, 2H), 1,09-1,07 (m, 2H)
259	**I-274**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[4-[(1*s*,4*r*)-4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclohexil]butanoil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1181,55	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,88-8,85 (m, 1H), 8,08-8,04 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,44-7,18 (m, 11H), 7,06-6,95 (m, 2H), 6,89-6,80 (m, 1H), 6,20-6,14 (m, 1H), 5,34-5,24 (m, 1H), 5,15-5,09 (m, 1H), 4,53-4,50 (m, 2H), 4,36-7,34 (m, 1H), 4,05-3,6 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 2H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,01-2,88 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 1H), 2,42-2,39 (m, 2H), 2,29-2,13 (m, 4H), 2,05-1,66 (m, 11H), 1,56-1,44 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 3H), 1,15-1,32 (m, 2H)

260	**I-275**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-8-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1270,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ12,09-11,79 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,92-8,78 (m, 1H), 8,52-8,38 (m, 1H), 8,12-8,02 (m, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,46-7,33 (m, 7H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,84-6,79 (m, 2H), 5,07-4,99 (m, 1H), 4,96-4,87 (m, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,48-4,34 (m, 2H), 4,31-4,21 (m, 2H), 4,09-3,96(m, 2H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,46-3,27 (m, 3H), 2,59-2,55 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,16-1,98 (m, 6H), 1,96-1,62 (m, 7H), 1,60-1,44 (m, 5H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,31-1,23 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)
261	**I-276**	2-[[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]pirrolidin-1-il]-4-metil-1-oxopentan-2-il]carbamoil]-1H-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	[(M - 1)]$^-$ = 1213,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ11,84 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,75-8,69 (m, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,47-7,29 (m, 6H), 7,20 (s, 1H), 7,04-6,95 (m, 2H), 6,86-6,75 (m, 2H), 4,94-4,79 (m, 2H), 4,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,35-4,24 (m, 2H), 4,06-3,98 (m, 1H), 4,00-3,87 (m, 2H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,65-3,57 (m, 3H), 3,47-3,34 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 3H), 2,07-1,97 (m, 3H), 1,93 -1,74 (m, 5H), 1,72-1,62 (m, 3H), 1,61-1,44 (m, 6H), 1,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,94-0,90 (m, 15H)

267	**I-277**	Ácido 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(piridin-2-il)propil]carbamoil]-6-[6-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]hexil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1000,35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,58-8,46 (m, 2H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,80-7,71 (m, 1H), 7,57-7,46 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 2H), 6,95-6,83 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 5,38-5,30 (m, 1H), 5,19-5,13 (m, 1H), 4,85-4,74 (m, 1H), 4,72-4,62 (m, 1H), 3,48-3,41 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,23-3,06 (m, 3H), 2,96-2,79 (m, 2H), 2,76-2,58 (m, 4H), 2,49-2,45 (m, 2H), 2,30-2,13 (m, 2H), 2,07-1,85 (m, 5H), 1,66-1,49 (m, 4H), 1,38-1,27 (m, 4H)
268	**I-278**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[3-[(1*r*,4*r*)-4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]ciclohexil]propanoil]-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1167,55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ12,22-12,02 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,90-8,63 (m, 3H), 8,47-8,41(m, 1H), 8,26-8,17 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,38-7,20 (m, 10H), 7,11-7,05 (m, 1H), 7,03-6,96 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 6,81-6,71 (m, 1H), 6,13-6,07 (m, 1H), 5,37-5,29 (m, 1H), 5,05-4,87 (m, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,27-4,17 (m, 1H), 4,06-3,89 (m, 1H), 3,86-3,75 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 1H), 3,57-3,45 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,76-2,54 (m, 5H), 2,24-1,87 (m, 8H), 1,85-1,56 (m, 16H)

269	**I-279**	2-[[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]pentil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]pirrolidin-1-il]-4-metil-1-oxopentan-2-il]carbamoil]-1H-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1228,65	(400 MHz, CD3OD) δ 9,00-8,96 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,13-8,06 (m, 1H), 7,52-7,39 (m, 5H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 5,06-4,91 (m, 2H), 4,67-4,56 (m, 2H), 4,46-4,42 (m, 2H), 4,29-4,20 (m, 1H), 4,14-3,95 (m, 3H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,63-3,34 (m, 4H), 2,67-2,65 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,42-2,18 (m, 6H), 2,17-1,90 (m, 4H), 1,90-1,78 (m, 3H), 1,74-1,60 (m, 4H), 1,54-1,48 (m, 3H), 1,42-1,27 (m, 2H), 1,09-0,99 (m, 13H)
270	**I-280**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]carbamoil]propil]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1227,60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ11,88 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,08-8,86 (m, 3H), 8,47-8,29 (m, 2H), 7,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,87-7,78 (m, 1H), 7,49-7,37 (m, 7H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,22-7,08 (m, 4H), 7,06-6,95 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,25-5,12 (m, 2H), 4,97-4,86 (m, 1H), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,57-4,40 (m, 2H), 4,36-4,27 (m, 2H), 3,65-3,50 (m, 4H), 3,08-2,97 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,36-2,22 (m, 4H), 2,21-2,10 (m, 3H), 2,06-1,77 (m, 5H), 1,58-1,47 (m, 4H), 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,29-1,15 (m, 2H), 0,95 (s, 9H)

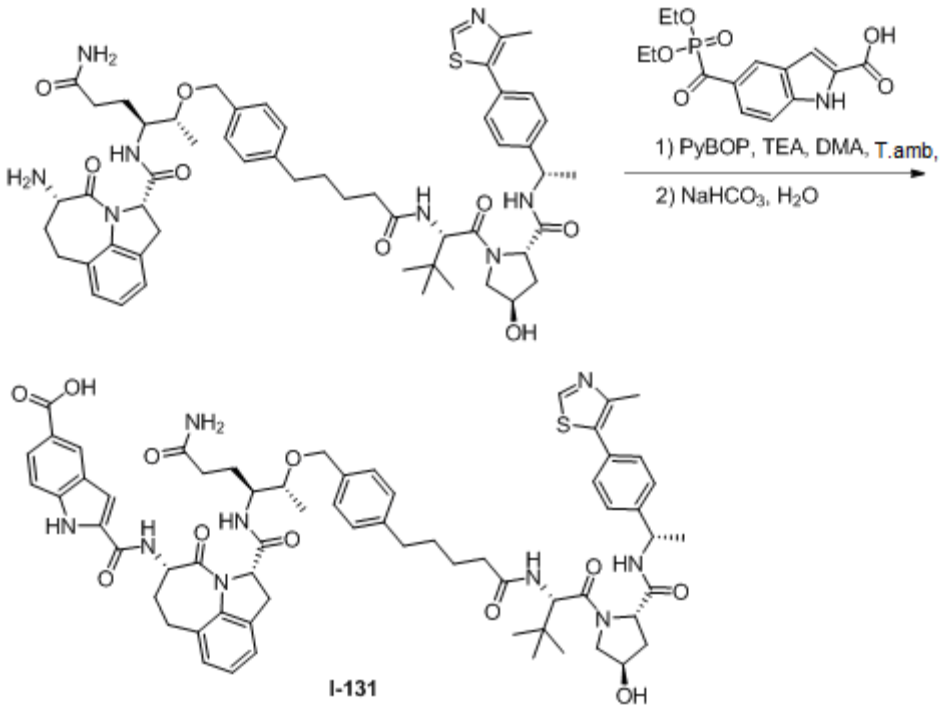
271	**I-281**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]oxi)butil]fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1H-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1248,85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ11,90 (s, 1H), 9,03-8,93 (m, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,18-8,12 (m, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49-7,40 (m, 4H), 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,09 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,03-6,90 (m, 4H), 6,88-6,79 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,13-5,06 (m, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 4,76-4,64 (m, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 4,17 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,05-3,93 (m, 5H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,50-3,43 (m, 3H), 3,22-3,09 (m, 3H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,19 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 2H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,88-1,66 (m, 3H), 1,65-1,50(m, 4H), 1,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H)

272	**I-283**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	[(M - 1)]- = 1244,65	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,89 (s, 1H), 9,01-8,90 (m, 3H), 8,84 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,99-7,83 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,36-7,28 (m, 4H), 7,25-7,14 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,96-6,87 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,14-5,07 (m, 1H), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,63-4,56 (m, 1H), 4,46-4,38 (m, 2H), 4,08-3,92 (m, 3H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,22-3,10 (m, 3H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,79-2,59 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,39-2,09 (m, 7H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,96-1,66 (m, 6H), 1,29-1,10 (m, 4H), 0,97 (s, 9H)
273	**I-284**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-8-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-cloro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-([1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]ciclopropil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)fenoxi]butan-2-il]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1H-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1269,50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ12,08-11,74 (m, 1H), 9,001 (s, 1H), 8,95-8,90 (m, 1H), 8,86-8,79 (m, 1H), 8,56-8,47 (m, 1H), 8,13-7,92 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 5H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,07-6,97 (m, 1H), 6,95-6,88 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,07-5,01 (m, 1H), 4,64-4,52 (m, 1H), 4,44-4,21 (m, 4H), 4,14-3,99 (m, 2H), 3,98-3,83 (m, 3H), 3,77-3,64 (m, 5H), 2,76-2,62 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,40-2,28 (m, 2H),2,27-2,08 (m, 7H), 2,07-1,85 (m, 5H), 1,85-1,63 (m, 6H), 1,26-1,16 (m, 4H), 0,96 (s, 9H)

274	**I-285**	Ácido (2-(((5*S*,8*S*,10*aR*)-8-(((*S*)-5-amino-1-((4-(metilsulfonil)bencil)amino)-1,5-dioxopentan-2-il)carbamoil)-3-((1*s*,4*S*)-4-(2-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)etil)ciclohexano-1-carbonil)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il)carbamoil)-1*H*-indol-5-carbonil)fosfónico	[(M - 1)]$^-$ = 1168,05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21-12,0 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,61- 8,43 (m, 2H), 8,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,60-7,38 (m, 4H), 7,06-6,95 (m, 2H), 6,94-6,76 (m, 2H), 5,34 (dd, *J* = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,45 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,25-4,21 (m, 2H), 3,59-3,48 (m, 3H), 3,42-3,31 (m, 5H), 3,30 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,98-2,81 (m, 2H), 2,78-2,61 (m, 3H), 2,28-2,11 (m, 4H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,89-1,65 (m, 10H), 1,51-1,44 (m, 3H), 1,35-1,20 (m, 2H).
275	**I-286**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[(4-metanosulfonilfenil)metil]carbamoil]propil]carbamoil]-6-oxo-3-[2-[(1r,4r)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico; ácido trifluoroacético	1170,35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23-12,01 (m, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,61- 8,50 (m, 1H), 8,45 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 15,8, 7,6 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,3, 2,9 Hz, 2H), 7,60-7,40 (m, 4H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,06 - 6,91 (m, 2H), 6,87 - 6,68 (m, 2H), 5,35 (dd, *J* = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 5,01-4,84 (m, 1H), 4,51-4,35 (m, 4H), 4,31-4,11 (m, 4H), 3,96-3,86 (m, 2H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,77-2,63 (m, 3H), 2,31-1,95 (m, 8H), 1,93-1,60 (m, 12H), 1,53-1,46 (m, 1H), 1,09-0,87 (m, 4H)

276	**I-288**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[(4-metanosulfonilfenil)metil]carbamoil]propil]carbamoil]-3-[7-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]heptanoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	1143,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21-12,01 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,87-8,79 (m, 1H), 8,59-8,53 (m, 1H), 8,48-8,40 (m, 1H), 8,29 (dd, *J* = 22,4, 7,6 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,87-6,84 (m, 2H), 5,35 (dd, *J* = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 5,01-4,94 (m, 1H), 4,48-4,37 (m, 3H), 4,29-4,20 (m, 2H), 3,96-3,73 (m, 4H), 3,65-3,50 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,77-2,57 (m, 5H), 2,22-2,09 (m, 3H), 2,03 -1,77 (m, 6H), 1,71-1,51 (m, 6H), 1,43-1,28 (m, 4H)

Ejemplo 277. 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-carbamoil-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)fenil]metoxi]pentan-3-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carboxilato de amonio (I-131)



[0001170] A una solución de (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-amino-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-2-il]formamido]-5-carbamoilpentan-2-il]oxi]metil)fenil]pentanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida (200,00 mg, 0,202 mmol) y ácido 5-[(dietoxifosforil)carbonil]-1*H*-indol-2-carboxílico (78,75 mg, 0,242 mmol) en DMA (5,00 ml) se agregaron TEA (61,25 mg, 0,605 mmol) y PyBOP (136,50 mg, 0,262 mmol) a 25 ºC. La solución se agitó a 25 ºC durante 4 h. A la solución resultante anterior se agregó una solución de $NaHCO_3$ (84,75 mg, 1,009 mmol) en H_2O (5,00 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 h adicionales a 25 ºC. La solución de reacción cruda se purificó mediante Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 um; Fase móvil A: agua (más 10 moL/L NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Índice de Fluidez: 60 ml/min; Gradiente: 5 B a 35 B en 7 min; Detector: 220/254 nm; Las fracciones deseadas se recolectaron a 6,3 min, se concentraron y se liofilizaron para producir el compuesto del título como un sólido blanco (30,5 mg, 13 %): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 4H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,18-6,99 (m, 5H), 5,21-5,17 (m, 1H), 5,01 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,83-4,80 (m, 1H), 4,68-4,54 (m, 2H), 4,54-4,40 (m, 3H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,68-3,45 (m, 3H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,18-3,02 (m, 1H), 2,61-2,57 (m, 2H), 2,49

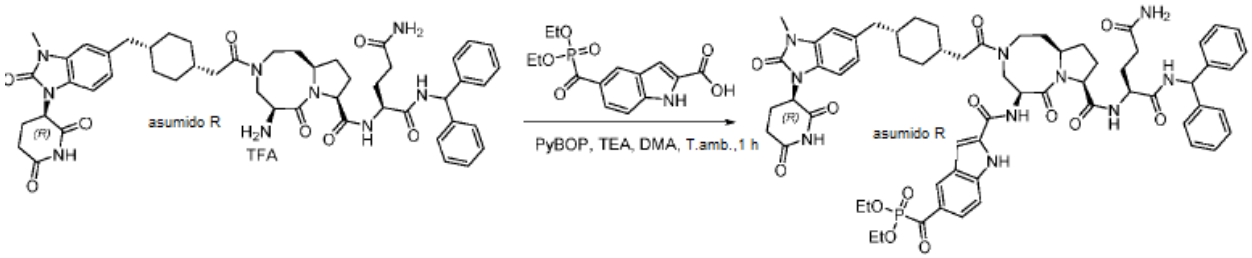
(s, 3H), 2,46-2,14 (m, 6H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,78-1,54 (m, 5H), 1,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,41-1,29 (m, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,04 (s, 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 1178,65.

[0001171] Los siguientes compuestos en la **Tabla 75** se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento para preparar **I-131**.

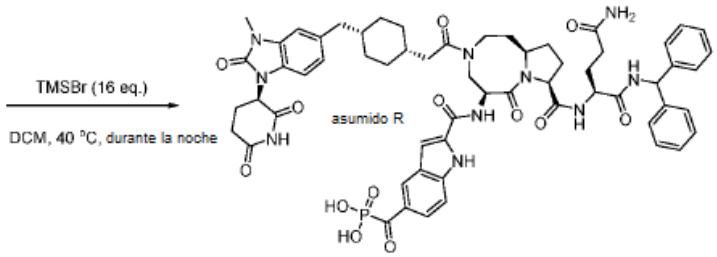
Tabla 75. Datos de caracterización para Degradadores de STAT3 de Ejemplo

EJEMPLO	**I-#**	**Nombre Químico**	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H RMN**
278	**I-287**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[(4-metanosulfonilfenil)metil]carbamoil]propil]carbamoil]-6-oxo-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carboxílico	$[(M - H)]^-$ = 1103,50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21-12,01 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,60-8,51 (m, 1H), 8,48-8,44 (m, 1H), 8,36-8,32 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,37 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,84-6,80 (m, 2H), 5,33 (dd, *J* = 12,7, 5,8 Hz, 1H), 5,03-4,98 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 3H), 4,30-4,23 (m, 2H), 3,99-3,75 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,86-2,59 (m, 5H), 2,16-2,05 (m, 3H), 2,04-2,70 (m, 10H), 1,55-1,35 (m, 8H)

Ejemplo 279. ácido (2-(((5*S*,8*S*,10*aR*)-8-(((*S*)-5-amino-1-(benzhidrilamino)-1,5-dioxopentan-2-il)carbamoil)-3-(2-((1*S*,4*R*)-4-((1-((*R*)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)metil)ciclohexil)acetil)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il)carbamoil)-1*H*-indol-5-carbonil)fosfónico (I-234)



Intermedio S



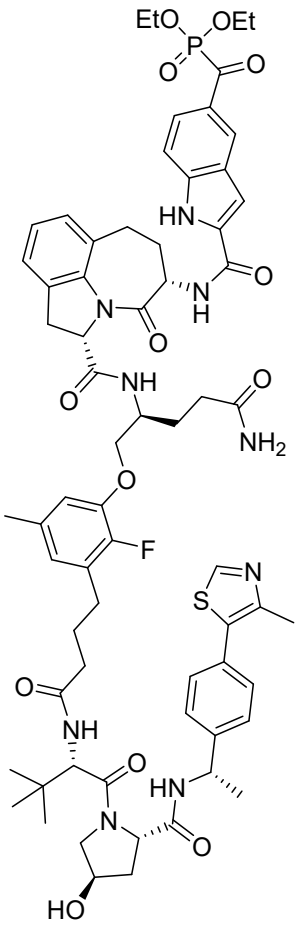
I-234

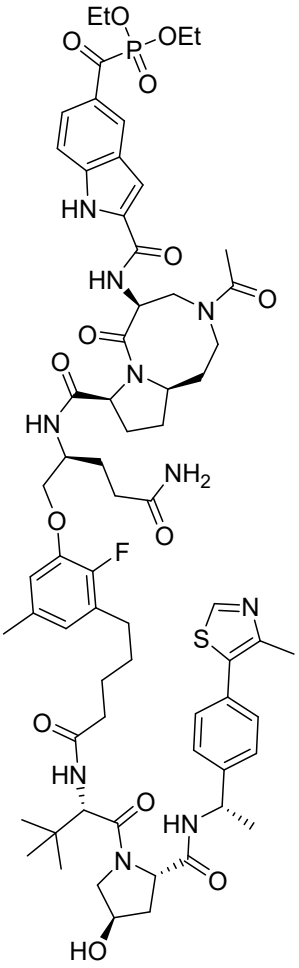
[0001172] Etapa 1. (2-(((5S,8S,10aR)-8-(((S)-5-amino-1-(benzhidrilamino)-1,5-dioxopentan-2-il)carbamoil)-3-(2-((1S,4R)-4-((1-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)ciclohexil)acetil)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il)carbamoil)-1H-indol-5-carbonil)fosfonato de dietilo. A una mezcla agitada (2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-amino-6-oxo-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-8-il]formamido]-N-(difenilmetil)pentanodiamida (500 mg, 0,55 mmol) y ácido 5-[(dietoxifosforil)carbonil]-1H-indol-2-carboxílico (213 mg, 0,66 mmol) en DMA (8 ml) se agregaron PyBOP (426 mg, 0,82 mmol) y TEA (276 mg, 2,73 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitación durante 1 h adicional, la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/L de FA); Eluyente B: ACN; Gradiente: 35 % - 55 % de B en 25 min; Índice de Fluidez: 80 ml/min; Detector: UV 220/254 nm; Las fracciones deseadas se recolectaron a 53 % de B y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título (520 mg, 78 %) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,34-12,18 (m, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,90-8,69 (m, 2H), 8,50 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33-8,12 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 7,66-7,54 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39-7,19 (m, 13H), 7,04-6,91 (m, 2H), 6,88-6,75 (m, 2H), 6,11 (dd, J = 8,5, 3,3 Hz, 1H), 5,37-5,31 (m, 1H), 5,01-4,87 (m, 1H), 4,51-4,32 (m, 3H), 4,26-4,13 (m, 5H), 4,06-3,94 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 2,98 - 2,81 (m, 1H), 2,76-2,54 (m, 5H), 2,22-1,56 (m, 10H), 1,48-1,42 (m, 7H), 1,35-1,28 (m, 8H);

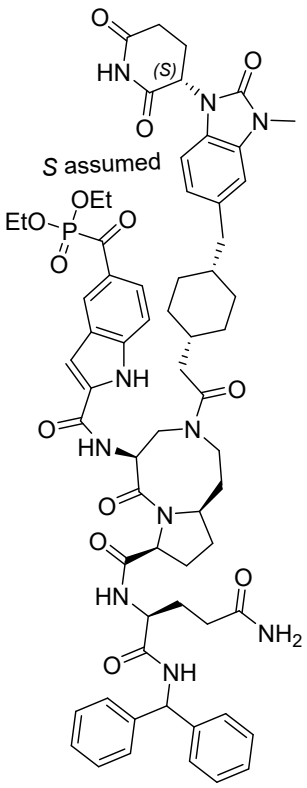
LC/MS (ESI, *m/z*): [(M + H)]+ = 1223,40.

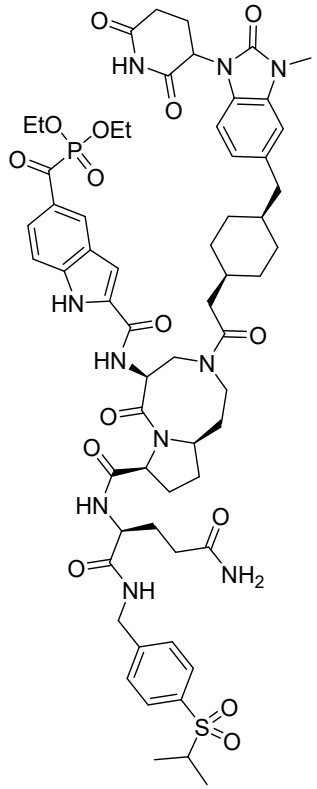
[0001173] Los intermedios en la **Tabla 76** se prepararon de acuerdo con el procedimiento para preparar el Intermedio **S**.

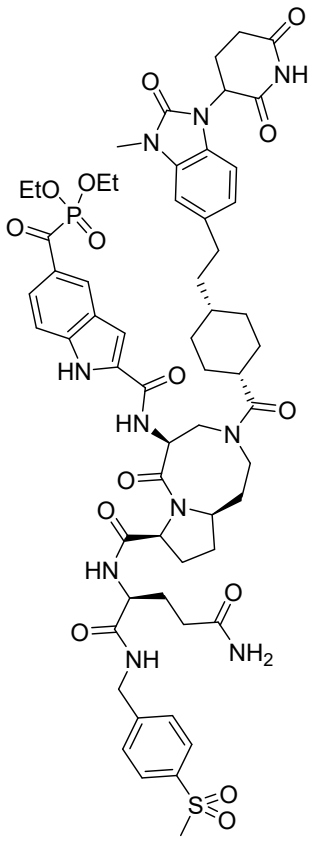
Tabla 76. Datos de caracterización para los intermedios preparados de acuerdo con lo anterior.

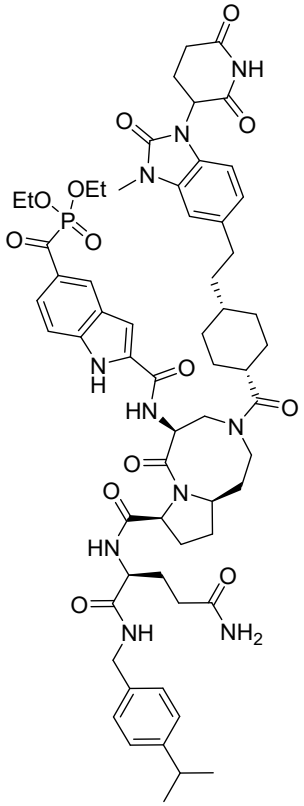
Intermedio	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS: [(M + 1)]$^+$**	**^{1}H-RMN**
S1		2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)-5-metilfenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato	1288,50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (s, 1H), 9,04-8,95 (m, 2H), 8,77-8,72 (m, 1H), 8,45-8,33 (m, 1H), 8,11 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (q, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,74-6,60 (m, 1H), 6,59 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,94-4,87 (m, 1H), 4,74-4,63 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,41 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,30-4,14 (m, 5H), 4,04-3,88 (m, 3H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 2H), 2,97-2,77 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,06-1,92 (m, 4H), 1,86-1,66 (m, 6H), 1,36 (s, 3H),

		de dietilo		1,29 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H), 0,94 (s, 9H)
S2		2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-8-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)-5-metilfenoxi]butan-2-il]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de dietilo	1326,60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,43-12,10 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78-8,71 (m, 1H), 8,50 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,09-7,90 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,59-7,47 (m, 2H), 7,40 (q, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,22 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,86-6,75 (m, 2H), 6,68-6,57 (m, 1H), 5,08 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,04-4,95 (m, 1H), 4,92 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,55-4,31 (m, 4H), 4,30-4,11 (m, 6H), 4,09-3,93 (m, 2H), 3,92-3,66 (m, 4H), 3,65-3,53 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,21-2,05 (m, 7H), 2,04-1,92 (m, 3H), 1,91-1,61 (m, 7H), 1,58-1,45 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,33-1,24 (m, 7H), 0,92 (s, 9H)

S3		2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de dietilo	1223,85	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35-12,18 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,90-8,69 (m, 2H), 8,51 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,27-8,16 (m, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,42-7,14 (m, 13H), 7,07-6,91 (m, 2H), 6,91-6,66 (m, 2H), 6,12 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,38-5,31 (m, 1H), 5,00-4,88 (m, 1H), 4,55-4,32 (m, 3H), 4,26-4,15 (m, 5H), 3,97-3,75 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,78-2,55 (m, 5H), 2,25-1,57 (m, 10H), 1,52-1,40 (m, 7H), 1,35-1,28 (m, 8H)

S4		2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-([[4-(propano-2-sulfonil)fenil]metil]carbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de dietilo	1253,60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,34-12,17 (m, 1H), 11,09 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,75 (dd, *J* = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 8,58-8,52 (m, 2H), 8,30 (dd, *J* = 17,7, 7,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 3H), 7,27 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 7,04-6,93 (m, 2H), 6,89-6,77 (m, 2H), 5,37-5,31 (m, 1H), 4,99-4,87 (m, 1H), 4,49-4,37 (m, 3H), 4,32-4,14 (m, 6H), 4,02-3,72 (m, 2H), 3,42-3,38 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 2,90 (t, *J* = 14,8 Hz, 1H), 2,78-2,54 (m, 6H), 2,24-2,11 (m, 3H), 2,07-1,60 (m, 10H), 1,48-1,45 (m, 8H), 1,30 (t, *J* = 7,0, 6H), 1,14 (dd, *J* = 6,8, 2,1 Hz, 6H)

S5		2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-[[(4-metanosulfonilfenil)metil]carbamoil]propil]carbamoil]-6-oxo-3-[(1s,4s)-4-[2-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]etil]ciclohexanocarbonil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de dietilo	1225,50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,31 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,87-8,71 (m, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,55-8,41 (m, 1H), 8,32 (q, *J* = 11,5, 10,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 3H), 7,32-7,17 (m, 1H), 7,08-6,91 (m, 2H), 6,91-6,76 (m, 2H), 5,34 (dd, *J* = 12,6, 5,6 Hz, 1H), 5,04-4,91 (m, 1H), 4,89-4,75 (m, 1H), 4,43 (dd, *J* = 20,0, 7,0 Hz, 3H), 4,31-4,10 (m, 7H), 3,94 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,87-3,71 (m, 1H), 3,46 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,06-2,81 (m, 2H), 2,78-2,54 (m, 4H), 2,28-2,10 (m, 4H), 2,01-1,78 (m, 6H), 1,72-1,45 (m, 11H), 1,29 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H)

S6		(2-(((5*S*,8*S*,10*aR*)-8-(((*S*)-5-amino-1-((4-isopropilbencil)amino)-1,5-dioxopentan-2-il)carbamoil)-3-((1*r*,4*R*)-4-(2-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)etil)ciclohexano-1-carbonil)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il)carbamoil)-1*H*-indol-5-carbonil)fosfonato de dietilo	1189,50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,32-12,12 (m, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,77-8,70 (m, 1H), 8,47-8,39 (m, 1H), 8,37-8,30 (m, 1H), 8,28-8,18 (m, 1H), 7,99-7,89 (m, 1H), 7,64-7,54 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,15 (s, 4H), 7,08-6,81 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 5,39-5,27 (m, 1H), 5,01-4,90 (m, 1H), 4,88-4,69 (m, 1H), 4,49-4,37 (m, 1H), 4,28-4,10 (m, 9H), 3,98-3,87 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,93-2,73 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 3H), 2,24-2,08 (m, 4H), 2,03-1,72 (m, 6H), 1,71-1,46 (m, 11H), 1,29 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H), 1,19-1,13 (m, 6H).

[0001174] Etapa 2: Ácido (2-(((5S,8S,10aR)-8-(((S)-5-amino-1-(benzhidrilamino)-1,5-dioxopentan-2-il)carbamoil)-3-(2-((1S,4R)-4-((1-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)ciclohexil)acetil)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il)carbamoil)-1H-indol-5-carbonil)fosfónico. A una solución agitada de 2-[[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[2-[(1s,4s)-4-([1-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-

il]metil)ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1H-indol-5-carbonilfosfonato de dietilo (500 mg, 0,41 mmol) en DCM (10 ml) se agregó bromotrimetilsilano (1,0 g, 6,54 mmol) en forma de gotas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 a 40 °C bajo atmósfera de aire. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/L de FA); Eluyente B: ACN; Gradiente: 15 % - 35 % de B en 25 min; Índice de Fluidez: 60 ml/min; Detector: UV 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 36 % de B, se concentró bajo presión reducida y se liofilizaron para producir el compuesto del título (104 mg, 22 %) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,3-11,95 (m, 1H), 11,11-11,07 (m, 1H), 8,85-8,75 (m, 2H), 8,51-8,45 (m, 1H), 8,29-8,17 (m, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 1H), 7,34-7,26 (m, 12H), 7,06-6,94 (m, 2H), 6,88-6,71 (m, 2H), 6,13-6,08 (m, 1H), 5,39-5,29 (m, 1H), 4,99-4,88 (m, 1H), 4,46 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 4,22-4,13 (s, 1H), 3,95 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,85-3,73 (m, 1H), 3,64-3,51 (m, 1H), 3,34-3,24 (m, 4H), 2,93-2,86 (m, 2H), 2,76-2,57 (m, 5H), 2,19-1,66 (m, 13H), 1,46-1,35 (m, 9H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 1168,40.

[0001175] Los siguientes compuestos en la **Tabla 77** se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento para preparar **I-234**.

Tabla 77. Datos de caracterización para Degradadores de STAT3 de Ejemplo

EJEMPLO	**I-#**	**Nombre Químico**	**MS: [(M + 1)]$^+$**	**^{1}H RMN**

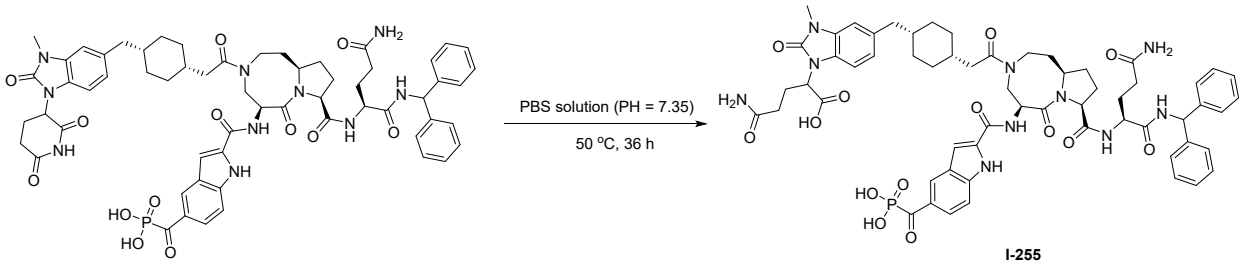
280	**I-235**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]propil)-5-metilfenoxi]butan-2-il]carbamoil]-12-oxo-1-azatriciclo[6.4.1.0^[4,13]]trideca-4(13),5,7-trien-11-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1232,45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,86 (s, 1H), 8,98-8,92 (m, 2H), 8,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,46-7,23 (m, 8H), 7,13-7,04 (m, 2H), 7,02-6,94 (m, 1H), 6,81-6,73 (m, 2H), 6,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J* = 10,7, 3,0 Hz, 1H), 4,88 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,72-4,64 (m, 1H), 4,41-4,29 (m, 3H), 3,98-3,78 (m, 4H), 3,56-3,42 (m, 4H), 3,22-3,08 (m, 4H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,30-2,21 (m, 4H), 2,18-1,99 (m, 7H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,73-1,56 (m, 3H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,99 (s, 9H)

281	**I-236**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-acetil-8-[[(2*S*)-4-carbamoil-1-[2-fluoro-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamoil]butil)-5-metilfenoxi]butan-2-il]carbamoil]-6-oxo-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfonato de diamonio	1269,60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10-11,79 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,96-8,90 (m, 1H), 8,68-8,55 (m, 1H), 8,45 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,19-8,00 (m, 2H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 5H), 7,33 (s, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 6,87-6,76 (m, 2H), 6,63-6,56 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,06-4,90 (m, 2H), 4,47-4,32 (m, 1H), 4,30-4,21 (m, 1H), 4,20-4,12 (m, 1H), 4,09-3,93 (m, 3H), 3,92-3,79 (m, 3H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,56-3,42 (m, 2H), 3,26-3,08 (m, 4H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,29-2,06 (m, 12H), 2,04-1,80 (m, 5H), 1,79-1,59 (m, 3H), 1,54-1,44 (m, 4H), 1,41 (d, *J* = 7,0, 3H), 0,94 (s, 9H)
282	**I-242**	Ácido (2-(((5*S*,8*S*,10*aR*)-8-(((*S*)-5-amino-1-(benzhidrilamino)-1,5-dioxopentan-2-il)carbamoil)-3-(2-((1*R*,4*R*)-4-((1-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)metil)ciclohexil)acetil)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il)carbamoil)-1*H*-indol-5-carbonil)fosfónico	1168,40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,3-11,95 (m, 1H), 11,11-11,07 (m, 1H), 8,85-8,75 (m, 2H), 8,51-8,45 (m, 1H), 8,29-8,17 (m, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 1H), 7,34-7,26 (m, 12H), 7,06-6,94 (m, 2H), 6,88-6,71 (m, 2H), 6,13-6,08 (m, 1H), 5,39-5,29 (m, 1H), 4,99-4,88 (m, 1H), 4,46 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 4,22-4,13 (s, 1H), 3,95 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,85-3,73 (m, 1H), 3,64-3,51 (m, 1H), 3,34-3,24 (m, 4H), 2,93-2,86 (m, 2H), 2,76-2,57 (m, 5H), 2,19-1,66 (m, 13H), 1,46-1,35 (m, 9H)

283	**I-282**	Ácido 2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1S)-3-carbamoil-1-([[4-(propano-2-sulfonil)fenil]metil]carbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il]carbamoil]-1*H*-indol-5-carbonilfosfónico	[(M - H)]$^-$ = 1195,60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ12,26-11,97 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,92-8,77 (m, 1H), 8,61-8,46 (m, 2H), 8,37-8,25 (m, 1H), 8,01-7,94 (m, 1H), 7,83-7,75 (m, 2H), 7,58 -7,50 (m, 3H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,33-7,24 (m, 1H), 7,04-6,95 (m, 2H), 6,89-6,72 (m, 2H), 5,41-5,27 (m, 1H),5,08-4,84 (m, 1H), 4,53-4,37 (m, 3H), 4,33-4,14 (m, 2H), 4,03 -3,75 (m, 2H), 3,42-3,33 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,00-2,84 (m, 1H), 2,77-2,58 (m, 5H), 2,32-2,11 (m, 4H), 2,09-1,96 (m, 4H), 1,94 -1,57 (m, 7H), 1,56-1,22 (m, 9H), 1,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H)
284	**I-294**	Ácido (2-(((5*S*,8*S*,10*aR*)-8-(((*S*)-5-amino-1-((4-(metilsulfonil)bencil)amino)-1,5-dioxopentan-2-il)carbamoil)-3-((1*r*,4*R*)-4-(2-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)etil)ciclohexano-1-carbonil)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il)carbamoil)-1*H*-indol-5-carbonil)fosfónico	[(M - H)]$^-$ = 1167,10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23-12,02 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,60-8,52 (m, 1H), 8,44 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 14,7, 7,5 Hz, 1H), 7,99-7,91 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,55-7,45 (m, 4H), 7,29-7,20 (m, 1H), 7,08-6,96 (m, 2H), 6,96-6,87 (m, 1H), 6,87-6,80 (m, 1H), 5,35 (dd, *J* = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 5,03-4,98 (m, 1H), 4,79-4,90 (m, 1H), 4,55-4,37 (m, 3H), 4,24-4,15 (m, 3H), 3,95 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,47-3,30 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,79-2,55 (m, 4H), 2,26-2,04 (m, 4H), 2,04-1,85 (m, 4H), 1,84-1,73 (m, 5H), 1,70-1,56 (m, 10H)

285	**I-295**	Ácido (2-(((5*S*,8*S*,10*aR*)-8-(((*S*)-5-amino-1-((4-isopropilbencil)amino)-1,5-dioxopentan-2-il)carbamoil)-3-((1*r*,4*R*)-4-(2-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)etil)ciclohexano-1-carbonil)-6-oxodecahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-5-il)carbamoil)-1*H*-indol-5-carbonil)fosfónico	1133,60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17-11,97 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,45-8,39 (m, 1H), 8,38-8,29 (m, 1H), 8,28-8,18 (m, 1H), 8,01-7,94 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,29 -7,20 (m, 1H), 7,17 (s, 4H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,95-6,85 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,39-5,30 (m, 1H), 5,05-4,93 (m, 1H), 4,91-4,75 (m, 1H), 4,49-4,40 (m, 1H), 4,28-4,16 (m, 4H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,84-3,71(m, 2H), 3,48-3,46 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,93-2,79 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 3H), 2,23-2,04 (m, 5H), 2,04-1,85 (m, 4H), 1,83-1,73 (m, 3H), 1,72 -1,46 (m, 11H), 1,22-1,13 (m, 6H).

Ejemplo 286. ácido 4-carbamoil-2-(3-metil-2-oxo-5-[[(1*s*,4*s*)-4-[2-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-5-[5-(fosfonocarbonil)-1*H*-indol-2-amido]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-3-il]-2-oxoetil]ciclohexil]metil]-1,3-benzodiazol-1-il)butanoico (I-255)



[0001176] Ácido 4-Carbamoil-2-(3-metil-2-oxo-5-[[(1*s*,4*s*)-4-[2-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-5-[5-(fosfonocarbonil)-1*H*-indol-2-amido]-octahidropirrolo[1,2-*a*][1,5]diazocin-3-il]-2-oxoetil]ciclohexil]metil]-1,3-benzodiazol-1-il)butanoico. Una mezcla de ácido 2-[[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-carbamoil-1-(difenilmetilcarbamoil)propil]carbamoil]-6-oxo-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-1,3-benzodiazol-5-il]metil]ciclohexil]acetil]-octahidropirrolo[1,2-a][1,5]diazocin-5-

il]carbamoil]-1H-indol-5-carbonilfosfónico (400 mg) en solución de PBS (PH=7,35) se agitó durante 7 días a 50 ºC bajo atmósfera de aire. La solución resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: WelFlash™ C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/L de NH4HCO3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 15 % - 35 % de B en 25 min; Índice de Fluidez: 60 ml/min; Detector: 220/254 nm; se recolectaron las fracciones deseadas a 30 % de B, se concentraron bajo presión reducida y se liofilizaron para producir el compuesto del título (200 mg) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,89 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,82-8,78 (m, 1H), 8,64-8,48 (m, 1H), 8,32-8,23 (m, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,56-7,40 (m, 2H), 7,40-7,17 (m, 15H), 7,01-6,62 (m, 5H), 6,11 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,06-4,61 (m, 3H), 4,47 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,38 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,29-4,17 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,81-3,65 (m, 1H), 3,40-3,21 (m, 5H), 2,63-2,56 (m, 3H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,27-1,88 (m, 10H), 1,88-1,55 (m, 4H), 1,51-1,33 (m, 9H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M - H)]^-$ = 1183,65.

Ejemplo 287. Cuantificación de la degradación de STAT3 en células A549 mediante análisis de transferencia Western

[0001177] La degradación de la proteína STAT3 celular total en A549 se midió cuantitativamente al utilizar SDS-PAGE y análisis de transferencia Western. Se sembraron células A549 (5 x 10^5 células/pozo, 2 ml) en placas de 6 pozos y se incubaron en la incubadora bajo CO_2 al 5 % durante la noche para alcanzar una confluencia de ~80 %. Al día siguiente, el medio de cultivo se cambió por 1 ml de medio fresco. Luego, se agregó al pozo 1 ml de medio que contenía solución de compuesto 2X para obtener la concentración final de 30 µM, 10 µM, 3 µM, 1 µM, 0,3 µM y 0 µM (DMSO). El medio se mezcló minuciosamente y se incubó durante 24 horas a 37ºC bajo CO_2 al 5 %. Luego, el medio de cultivo se retiró de las placas de ensayo y las células se lavaron dos veces con PBS enfriado con hielo. Para preparar los lisados celulares, se agregaron directamente al pozo 200 ul de regulador de lisis RIPA preenfriado (Boston BioProducts BP-115D) con inhibidor de proteasa/fosfatasa (Roche 05892791001/Roche 04906837001) para lisar las células durante 20 minutos en hielo. A continuación, los lisados celulares se transfirieron a tubos de centrífuga. La parte insoluble de los lisados se eliminó al centrifugar los lisados a 13000 rpm durante 20 minutos. A continuación, se recolectó el sobrenadante y se mezcló con regulador de carga 5X (Beyotime Bio P0015) para elaborar las muestras finales para el análisis SDS-PAGE. Las muestras se calentaron a 100 ºC durante 10

minutos y se enfriaron a temperatura ambiente antes de centrifugarlas a 13000 rpm durante 20 minutos. Para analizar las muestras mediante SDS-PAGE, se cargaron 10 ul de muestras sobre gel SDS-PAGE (Novex, WG1403BOX) y se ejecutó el gel SDS-PAGE durante 20 minutos a 80 V, luego a 120 V durante 1,5 horas. El gel SDS-PAGE se transfirió luego a una membrana de nitrocelulosa utilizando el método de transferencia en húmedo a 250 mA durante 1,5 horas. Luego, la membrana se bloqueó con regulador de bloqueo LI-COR (LI-COR, 927-50000) durante 1 hora y se sondeó con anticuerpo primario (anti-STAT3 de ratón (124H6) (CST#9139S) 1: 2000 o anti-beta de ratón -Actina (8H10D10) (CST nº 3700) 1: 10000) a 4 ºC durante la noche. Después, la membrana se lavó tres veces con regulador TBST y se sondaron con anticuerpo secundario (IgG anti-ratón (LI-COR, 926-68070), 1: 5000) durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se escaneó la membrana en un instrumento LI-COR Odyssey y se cuantificó utilizando Image Studio Versión 5.2. La concentración al 50 % de degradación (DC_{50}) se calculó ajustando los datos de degradación dependientes de la dosis utilizando una ecuación sigmoidea utilizando GraphPad Prism Versión 8.0.

[0001178] La degradación de la proteína STAT3 en células A549 para compuestos de la invención se presenta en la **Tabla 78**. Los resultados para DC_{50} de STAT3 incluyen: los compuestos se probaron hasta 30 μM y se observó una degradación > 50 % a 30 μM o menos (< 30 μM); los compuestos se probaron hasta 30 μM y se observó una degradación < 50 % en todas las concentraciones (> 30 μM); los compuestos se probaron hasta 10 μM y se observó una degradación <50 % en todas las concentraciones (> 10 μM).

Tabla 78. Resultados de degradación de transferencia de Western.

I-#	**A549 DC_{50} (μM)**
I-1	<30
I-2	>30
I-3	>30
I-4	>30
I-5	>30
I-6	>30
I-7	<30

I-8	<30
I-9	>30
I-10	>30
I-11	>30
I-12	>30
I-13	<30
I-15	>30
I-16	>30
I-17	>30
I-21	>30
I-22	>30
I-23	>30
I-26	>10
I-27	>10
I-28	<30
I-29	>10
I-30	>10
I-31	>30
I-32	>10
I-33	>10
I-34	<30
I-35	<30
I-36	>10
I-37	>10
I-38	>10
I-39	>30
I-43	>30
I-44	>30
I-54	>30
I-55	>30

I-58	>30
I-59	>30
I-60	>30
I-61	>30
I-68	>30
I-69	>30
I-71	<30
I-80	> 30
I-82	> 30
I-83	< 30
I-84	>30
I-85	< 30
I-86	< 30
I-87	< 30
I-88	>30
I-89	< 30
I-90	< 30
I-91	< 30
I-92	> 30
I-93	< 30
I-94	< 30
I-95	< 30
I-96	>30
I-97	< 30
I-99	< 30
I-100	< 30
I-101	< 30
I-102	< 30
I-103	< 30
I-104	< 30

I-105	< 30
I-106	>30
I-107	< 30
I-109	>30
I-110	> 30
I-111	< 30
I-112	< 30
I-113	>30
I-114	>30
I-115	< 30
I-117	< 30
I-118	>30

Ejemplo 288. Protocolo de Ensayo HiBiT

[0001179] Preparación del compuesto y siembra celular: las células A549 transfectadas se recolectaron de la placa en un medio de cultivo celular y se contaron los números de células. Las células se diluyeron con medio de cultivo hasta la densidad deseada y se agregaron 30 µL de suspensión celular (aproximadamente 2000 células/pozo) en cada pozo de una placa de cultivo celular de 384 pozos como se designó y se transfirieron a una incubadora de CO_2 al 5 % a 37°C durante 24 h. Los compuestos se disolvieron en una solución madre 10 mM y se transfirieron 12 µl de la solución madre a una placa de 384 LDV. Se realizó una dilución de 3 veces y 10 puntos al transferir 4 µl de compuesto a 8 µl de DMSO utilizando un manipulador de líquidos TECAN (EVO200). Se transfirieron 30 µl de compuesto diluido de la placa fuente de compuesto a la placa de células como se designó utilizando Echo550 y se transfirieron a una incubadora de CO_2 al 5 % a 37ºC durante 24 h.

[0001180] Detección: las placas se sacaron de las incubadoras y se equilibraron a temperatura ambiente durante 15 minutos. El reactivo de Detección Lítica Nano-Glo Hibit (Promega Cat # N3040) se descongeló y se equilibró a temperatura ambiente antes del experimento. Se agregaron 30 µL de reactivo de Detección Lítica Nano-Glo Hibit en cada pozo para ser detectado. Las placas se mantuvieron a temperatura ambiente durante 10 minutos seguidas mediante lectura sobre EnSpire.

[0001181] Análisis de datos: La actividad restante se calculó siguiendo la fórmula: Actividad restante (%) = 100 % x (Lumsample-LumNC)/(LumPC-LumNC). Se calcula el IC_{50} al ajustar la curva utilizando Xlfit (v5.3.1.3), ecuación 201: ajuste =(A+((B-A)/(1+((x/C)^D)))); A: Inferior; B: superior; C: IC_{50}; y D: Pendiente.

[0001182] Los resultados de degradación de HiBiT STAT3 para los compuestos de la invención se presentan en la Tabla 79. Los códigos de letras para DC_{50} STAT3 incluyen: A (<0,01 μM), B (0,01 - 0,1 μM), C (0,1 - 1,0 μM) y D (> 1,0 μM).

Tabla 79. Resultados de la Degradación de HiBiT STAT3

I-#	Degradación de A549 HiBiT STAT3 24 h: Promedio externo-Abs DC50 (μM)
I-119	D
I-120	D
I-121	D
I-122	D
I-123	D
I-124	D
I-125	C
I-126	D
I-127	C
I-128	C
I-129	C
I-130	D
I-131	D
I-132	C
I-133	C
I-134	D
I-135	C

I-136	D
I-137	B
I-138	D
I-139	D
I-140	D
I-141	B
I-142	D
I-143	D
I-144	D
I-145	D
I-146	C
I-147	D
I-148	D
I-149	D
I-150	D
I-151	C
I-152	D
I-153	D
I-154	D
I-155	D
I-156	C
I-157	C
I-158	D
I-159	C
I-160	D
I-161	D
I-162	D
I-163	D
I-164	B
I-165	C

I-166	B
I-167	C
I-168	D
I-169	C
I-170	D
I-171	C
I-172	D
I-173	D
I-174	B
I-175	C
I-176	D
I-177	C
I-178	D
I-179	C
I-180	D
I-181	D
I-182	C
I-183	C
I-184	C
I-194	B
I-195	B
I-196	B
I-197	C
I-198	C
I-199	B
I-200	D
I-202	B
I-203	B
I-204	B
I-205	B

I-206	B
I-207	C
I-208	C
I-209	B
I-210	D
I-211	B
I-212	B
I-213	A
I-214	D
I-215	B
I-216	B
I-217	A
I-218	A
I-219	C
I-220	C
I-221	B
I-222	D
I-223	C
I-224	D
I-225	C
I-226	B
I-227	C
I-228	C
I-229	B
I-230	D
I-231	B
I-232	B
I-233	A
I-234	B
I-235	D

I-236	C
I-237	B
I-238	C
I-239	A
I-240	B
I-241	A
I-243	A
I-244	A
I-245	C
I-246	B
I-247	B
I-248	B
I-249	B
I-250	B
I-251	A
I-252	A
I-253	A
I-254	C
I-255	D
I-256	D
I-257	B
I-258	A
I-259	C
I-260	D
I-261	A
I-262	A
I-263	A
I-264	B
I-265	B
I-266	A

I-267	A
I-268	C
I-269	D
I-270	C
I-271	C
I-272	A
I-273	C
I-274	C
I-275	A
I-276	A
I-277	B
I-278	C
I-279	A
I-280	B
I-281	A
I-283	B
I-284	B
I-285	B
I-286	B
I-287	D
I-288	B
I-289	A
I-290	A
I-292	A
I-293	B
I-294	A
I-295	A

Ejemplo 289. Ensayos de Polarización de Fluorescencia

[0001183] La FIG. 1. muestra que **I-1** se une tanto a la ligasa STAT3 como a ligasa E3.

Ejemplo 290. Ensayos AlphaLISA

[0001184] La FIG. 2 muestra que **I-1** promueve la formación del complejo ternario de STAT3-degradador- ligasa E3 y la ubiquitinación de STAT3.

Ejemplo 291. Cinética de Degradación de Células Vivas

Tabla 80. Materiales de Degradación De Células Vivas

Reactivos	Proveedor	# de Catálogo
Reactivo de Transfección FuGENE HD (1 ml)	Promega	E2311 Placa de
Placa de 384 pozos, blanca, fondo plano	Grenier Bio-One	781080
Endurazina (1 ml)	Promega	N2571

[0001185] Se sembraron 700.000 células A549 HiBiT en una placa de 60 mm y se dejaron reposar durante la noche a 37 ºC. Las células se transfectaron con el vector LgBiT que comprendía 6,5 µg de ADN plasmídico + 19,5 µl de reactivo de transfección FuGENE HD por placa de 60 mm (escalar hacia arriba/ abajo según sea necesario). Después de 24 h posteriores a la transfección, las células se tripsinizaron y se sembraron a 2000 células/pozo en 40 µl en una placa de 384 pozos. Las células no se sembraron en las 2 columnas/filas más externas para evitar la evaporación. Los pozos externos se llenaron con PBS. Después de dejar que las células se sedimentaran durante la noche, se agregó Endurazina 1:100 a las células al diluir primero 1:10 en medio y diluir adicionalmente 1:10 en 40 µL de células al agregar ~4,4 µL de Endurazina diluida en la placa #1. Las células se incubaron a 37 °C durante 2,5 h. El compuesto se agregó con el dispensador Tecan HPd300 (DMSO final = 0,1 %) a ambas placas (10 puntos, dilución 1:3; dosis superior 30 µM). La luminiscencia de la placa #1 se leyó en t = 0, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 16 h, 24 h, 48 h. La placa se devolvió a la incubadora entre lecturas.

[0001186] La parte A de la FIG. 3 muestra que **I-103** provoca una degradación rápida y potente de STAT3. La FIG. 21 muestra que **I-174** e **I-94** provocan una degradación rápida y potente de STAT3.

Ejemplo 292. Protocolo de ensayo de MSD STAT3

[0001187] Se agregaron 100 nl de compuestos en la placa intermedia con Echo (Labcyte 550) de la placa de origen que contiene tres veces de una dilución en serie de la concentración superior de 1 mM. Las células se sembraron en placas de 96 pozos (4 x 104 células/pozo/100 ul de medio), se mezclaron bien y se incubaron durante 24 horas. Se aspiró el medio de los cultivos y

se agregó al pozo 60 µL de regulador de lisis PIPA preenfriado (Boston BioProducts BP-115D) con inhibidor de proteasa/fosfatasa (Roche 05892791001/Roche 04906837001) para lisar las células durante 20 minutos a 4 ºC. La placa MSD (L15XA) se recubrió con 2 ug/ml de anticuerpo de captura (ab119352) en PBS y se incubó a 4 ºC durante la noche. Al día siguiente, la placa se lavó tres veces con TBST (CST # 9997S), 150 µl/pozo. Las placas MSD se bloquearon con 150 µl de regulador de bloqueo por pozo y se agitaron durante 1 hora a T.amb. y 600 rpm. El regulador de bloqueo fue Bloqueador A al 3 % (MSD, R93BA-4) en TBST. La placa MSD se lavó tres veces con 150 µL/pozo de TBST y se agregaron 70 µL de lisado celular al pozo y se agitó durante 1 hora a T.amb. y 600 rpm. La placa MSD se lavó tres veces con 150 µL/pozo de TBST y se agregó 25 µL/pozo de anticuerpo de detección (ab68153) a una concentración final de 1 µg/ml diluido en regulador de bloqueo al 1 % y se agitó durante 1 hora a T.amb. y 600 rpm. La placa MSD se lavó tres veces con 150 µl/pozo de TBST y se agregó 25 µl/pozo de anticuerpo anti-conejo SULFO-TAG (MSD, R32AB-1) hasta una concentración final de 1 µg/ml diluido en regulador de bloqueo al 1 % y se agitó durante 1 hora a T.amb. y 600 rpm. La placa MSD se lavó tres veces con 150 µL/pozo de TBST y se agregaron 150 µL/pozo de regulador de lectura MSD 2X diluido de 4X (MSD, R92TC-2) con agua. Por último, se leyó el instrumento MSD.

[0001188] La parte B de la FIG. 3 y 5 muestran la curva de respuesta a dosis del ensayo MSD y DC_{50} de **I-103** sobre células MOLM-16 (DC_{50} = 4 nM) y SU-HDL-1 (DC_{50} = 28 nM). La FIG. 9 muestra que **I-111** degrada las estirpes celulares hemo STAT3 mutantes (DC_{50} = 68 nM). La FIG. 11 muestra que **I-83** degrada las estirpes celulares STAT3 HEK293 mutantes. La FIG. 12 muestra que **I-83** degrada las estirpes celulares hemo STAT3 mutantes. La FIG. 14 muestra las curvas de respuesta a dosis del ensayo MSD de **I-174** e **I-94** en múltiples estirpes celulares ALK+ ALCL.

[0001189] Los resultados de DC_{50} de MSD STAT3 (µM, % $A_{máx.}$, 24 h) en varias estirpes celulares ALK+ ALCL se presentan en la **Tabla** 81 a continuación.

Tabla 81. Resultados de DC_{50} MSD en Estirpes Celulares ALK+ ALCL

I-#	SU-DHL-1	SUP-M2	KI-JK	DEL	KARPAS-299	SR-786
I-94	0,015 (>95)	0,062 (95)	0,039 (95)	0,028 (97)	0,013 (99)	0,009 (99)

I-174	0,015 (>95)	0,086 (95)	0,047 (97)	0,016 (95)	ND	ND

Ejemplo 293. Protocolo de ensayo RT-qPCR de STAT3

[0001190] Las células SU-DHL-1 se trataron con compuestos durante un tiempo designado. Se agregaron 0,3-0,6 ml de regulador de lisis con 2-mercaptoetanol al sedimento celular recolectado o células monocapa. Las células se agitaron con vórtice hasta que se dispersó y las células aparecieron lisadas. Se agregó un volumen de etanol al 70 % a cada volumen de homogeneizado celular y se agitó con vórtice. Se transfirieron 700 µl de la muestra al cartucho giratorio y se centrifugaron a 12000 g durante 15 segundos a T.amb. Se descartó el flujo continuo y se repitió el proceso hasta que se procesaron todas las muestras. Se agregaron 700 ul de regulador de lavado I al cartucho de centrifugado y se centrifugó a 12000 g durante 15 segundos a T.amb. y se descartó el flujo continuo. Se agregaron 500 µl de regulador de lavado II con etanol al cartucho de centrifugado y se centrifugó a 12000 g durante 15 s a T.amb. y se descartó el flujo continuo. Luego se repitió el proceso. El cartucho giratorio se centrifugó a 12000 g durante 2 min para secar la membrana con ARN unido. Se agregaron 30-100 µl de agua libre de RNasa al centro del cartucho giratorio y se incubó durante 1 min a T.amb. El cartucho giratorio se centrifugó a 12000 g durante 2 min para eluir el ARN de la membrana al tubo de recuperación y se almacenó el ARN purificado. La concentración de ARN se cuantificó utilizando Nano-Drop. El ADNc se formó a partir del ARN mediante transcripción inversa y el qPCR del ADNc con el cebador del gen de interés y el gen de mantenimiento se preformaron utilizando los volúmenes a continuación:

ARN a ADNc:

2× Mezcla de Regulador RT	10 µL
20× Mezcla de Enzima RT	1 µL
ARN	2 µg
Volumen total	**Hasta 20 µL**

qPCR:

2× Mezcla MAestra TaqMan® Universal PCR	5 µL
20× Sonda/cebador GADPH(ACTB) TaqMan	1 µL
Plantilla de ADNc	1 µL
Agua libre de nucleasa	3 µL
Volumen total	**10 µL**

[0001191] La parte A de la FIG. 5 muestra que **I-103** regula por disminución la expresión génica dependiente de STAT3 de STAT3, SOCS3 y PDL-1. La FIG. 15 muestra que **I-174** e **I-94** regulan por disminución la expresión génica dependiente de STAT3 de STAT3, SOCS3 y PDL-1.

[0001192] Los resultados de la inhibición de la expresión del gen STAT3 se presentan en la **Tabla 82** a continuación.

Tabla 82. Resultados de Inhibición de la Expresión Génica de STAT3

I-#	**ARNm (RT-qPCR) IC_{50} (µM), 24hr**	
	SOCS3	PD-L1
I-94	0,066	0,030
I-174	0,022	0,029

Ejemplo 294. Protocolo de Viabilidad Celular

[0001193] El efecto de la viabilidad mediada por compuestos sobre las células MOLM-16 y SU-HDL-1 se determinó cuantitativamente utilizando el kit de Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente CellTiter-Glo® de Promega (número de catálogo G7572) siguiendo los procedimientos recomendados por el fabricante.

[0001194] Día 0: 60 nL de compuestos/DMSO se estamparon a la placa de células como sobre el mapa de placa recomendado. Se observó precipitación del compuesto. Las células se centrifugaron a 800 rpm durante 5 min, se suspendieron con medio de cultivo y se contaron con Countess (Invitrogen). La densidad celular se ajustó a la concentración recomendada. Se agregaron 30 µl de solución celular (2000 células/pozo) a la placa de ensayo de acuerdo con el

mapa de la placa. Se agregaron 30 µL de medio a la columna 2 y a la columna 23 como en el mapa de placas. La concentración final de los compuestos excepto el compuesto de referencia Paclitaxel fue de 10 µM, dilución 3 veces y 11 dosis (Paclitaxel comenzó a 500 nM). La concentración final de DMSO fue del 0,2 %. La placa de ensayo se incubó a 37 ºC, CO_2 al 5 % durante 4 días.

[0001195] Día 4: La placa de ensayo se equilibró a T.amb. durante ~10 minutos. Se observó precipitación del compuesto (96 h). Para determinar la viabilidad celular, se agregaron 30 µL de reactivo CellTiter Glo a cada pozo y la placa de ensayo se centrifugó a 1000 rpm durante 30 segundos, se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se analizó al detectar la luminiscencia utilizando un lector de placas multimodo (EnVision 2105, PerkinElmer). A continuación, los datos se analizaron mediante el software Prism 7.0 de GraphPad y se ajustaron las curvas de respuesta a la dosis utilizando una ecuación logística de tres parámetros para calcular la EC_{50}.

[0001196] La parte B de la FIG. 5 muestra que **I-103** inhibe la proliferación de células MOLM-16 y SU-DHL-1. La FIG. 16 muestra que **I-174** e **I-94** inhiben la proliferación de células SU-DHL-1, SUP-M2, KI-JK, DEL y KARPAS-299.

[0001197] Los resultados del crecimiento de inhibición en diversas estirpes celulares se proporciona en la **Tabla 83** a continuación.

Tabla 83. Resultados de Viabilidad Celular en Varias Estirpes Celulares

I-#	**Estirpe celular**	**Tipo de tumor**	**CTG, IC_{50} µM (% de inh. Máx.), Día4**
I-94	SU-DHL-1	ALCL (ALK+)	0,321 (89)
I-94	SUP-M2	ALCL (ALK+)	0,125 (>95)
I-94	KI-JK	ALCL (ALK+)	0,102 (110)
I-94	DEL	ALCL (ALK+)	0,038 (>95)
I-94	KARPAS-299	ALCL (ALK+)	0,047 (85)
I-94	SR-786	ALCL (ALK+)	0,25 (85)
I-103	SUP-M2	ALCL (ALK+)	0,61 (>95)

I-#	Estirpe celular	Tipo de tumor	CTG, IC_{50} µM (% de inh. Máx.), Día4
I-103	DEL	ALCL (ALK+)	0,11 (>95)
I-103	KARPAS-299	ALCL (ALK+)	0,14 (50-55)
I-103	SR-786	ALCL (ALK+)	3,8 (75)
I-111	A3/KAW	DLBCL	1,9 (50-55)
I-174	SU-DHL-1	ALCL (ALK+)	0,015 (>95)
I-174	SUP-M2	ALCL (ALK+)	0,086 (95)
I-174	KI-JK	ALCL (ALK+)	0,047 (97)
I-174	DEL	ALCL (ALK+)	0,016 (95)
I-174	KARPAS-299	ALCL (ALK+)	0,084 (90)

Ejemplo 295. Protocolo para el Examen del Efecto de los Compuestos sobre la Proliferación Celular, Ciclo Celular, Apoptosis y Muerte Celular en Células SU-DHL-1 Se

[0001198] Se evaluó **I-103** para determinar su efecto sobre la viabilidad, ciclo celular, proliferación celular, apoptosis y expresión de STAT-3. Se cultivaron células SU-DHL-1 hasta que se obtuvieron células suficientes. Los puntos de tiempo se escalonaron para recolectar todas las células simultáneamente. El día 1, las células se sembraron a 12.000 células por pozo en cinco placas idénticas de 96 pozos. Se agregaron los compuestos de prueba a 5 µM, 0,5 µM y 0,05 µM y controles a los pozos designados para el punto de tiempo de 96 horas. La adición del compuesto de prueba se repitió los días 2-4 para los puntos de tiempo de 72, 48 y 24 horas.

[0001199] El día 5, las células se evaluaron para cada una de las cinco lecturas enumeradas anteriormente. La viabilidad celular se determinó al teñir preferentemente las células muertas con DAPI 3 µM. La proliferación celular se midió mediante la expresión de Ki-67 de células fijadas y permeabilizadas utilizando Juego de Regulador de Tinción de Foxp3/ Factor de Transcripción. El análisis del ciclo celular se realizó con la Solución de Tinción de PI/RNasa en células fijadas con etanol. Se utilizó tinción interna de caspasa-3 y PARP para determinar el

nivel de apoptosis. Los niveles de expresión de STAT-3 se determinaron como se describe a continuación, fijando las células con PFA al 1,6 % y permeabilizando con metanol para teñir las células con un anticuerpo STAT-3. Todas las placas se analizaron mediante citometría de flujo.

[0001200] Definiciones:

Non-TC	Cultivo sin tejido tratado
DPBS	Solución salina regulada con fosfato de Dulbecco
PFA	Paraformaldehído
BSA	Albúmina de Suero Bovino
FBS	Suero Fetal Bovino
PARP	Poli (ADP-ribosa) polimerasa
PE	Ficoeritrina

[0001201] La **Tabla 84** muestra los reactivos utilizados en el protocolo.

Tabla 84. Reactivos

Reactivo	Vendedor	Cat. No.	Lote no.
DPBS	Hyclone	SH30028,02	AE288871274
DAPI	Biolegend	422801	B259697
Etanol absoluto	Fisher	BP2818-500	174903
kit FXCycle PI/RNasa kit	ThermoFisher	F10797	2091866
Regulador de Tinción BD BSA	BD	554657	9092855
AF647 escindido PARP	BD Biosciences	558710	9070703
Kit de Apoptosis de Caspasa-3 Activa E	BD Biosciences	550914	9073513 (fijo/perm); 9059796 (perm/lavado)
Kit de tinción interna FoxP3	eBioscience	00-5523-00	2115573
Pruebas Ki67-APC, 100 (500 µl)	BioLegend	350514	B258553
FBS	Peak Serum	PS-500A	031C141

Reactivo	Vendedor	Cat. No.	Lote no.
Metanol al 100 %	Fisher	A452-4	190931
anti-stat3 de ratón CST (124H6)	CST	9139S	12
IgG 2 anti-ratón de cabra PE	Biolegend	405307	B288930
RPMI 1640	Gibco	A10491-01	2120437
Placa de 96pocillos	Falcon	351177	9091006
10 % de BSA	Miltenyi	130-091-376	5170608271
α-Caspasa-3 de conejo	BD Pharmingen	51-68655X	8235860
PFA, 4 % en PBS	Alfa Aesar	J61899	Q15F500

[0001202] Método:

[0001203] Cultivo celular: las células SU-DHL-1 se cultivaron de acuerdo a las recomendaciones DSMZ para medio de cultivo, la frecuencia de pasaje, y la densidad de siembra. Brevemente, las células se sembraron a 0,3 x 10^6 células/ml y se pasaron cada 2-3 días, sin exceder una densidad celular de 1,5 x 10^6/ml. Las células SU-DHL-1 se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con FBS al 10 %.

[0001204] Células de cocultivo y compuestos de prueba: se recolectaron células SU-DHL-1 y la concentración se ajustó a 6,67 x 10^4 células/ml. Las células se agregaron a los pozos de acuerdo con el mapa de placa a continuación (Figura 1). Cada pozo recibió 180 µl de células para un total de 12.000 células/pozo, según lo determinado por un piloto de densidad de siembra óptima realizado antes del inicio de este experimento.

[0001205] Se preparó una solución madre de DMSO 20 mM de **I-103**. Primero se preparó **I-103** a 1000X en DMSO y luego se diluyó adicionalmente a 10X en RPMI suplementado con HI-FBS al 10 %. Se agregó **I-103** en un volumen de 20 µl a los pozos apropiados de acuerdo con los mapas de placa. Los controles se prepararon como se describe en la tabla a continuación (**Tabla 85**). La adición de fármaco en los días 2-4 siguió el mismo protocolo.

Tabla 85. Preparación de Compuestos de Prueba y Controles

	1000X Preparados en DMSO		10X Preparados en RPMI +HI-FBS al 10 %	
Conc. de Fármaco Final 1X	**Conc. de Fármaco 1000x**		**Conc. de Fármaco 10X**	**Volumen necesario por compuesto por concentración por punto de tiempo = 200 µL**
5 µM	**5 mM**	**3 µL de solución madre 20 mM + 9 µl DMSO**	50 µM	3 µL de solución madre 5 mM + 297 µL de medio
0,5 µM	0,5 mM	5 µL de solución madre 5 mM + 45 µl de DMSO	5 µM	5 µL solución madre 0,5 mM + 495 µL de medio
0,05 µM	0,05 mM	5 µL de solución madre 0,5 mM + 45 de µl DMSO	0,5 µM	5 µL de solución madre 0,01 mM + 495 µL de medio
Paclitaxel:				
25 nM	25 µM	2 µL de solución madre 10 mM + 798 de µl DMSO	2,5 µM	20 µL de solución madre 1000X + 1,980 µL de medio
			DMSO:	
			DMSO al 1 % Control solución madre (conc. final de DMSO final 0,1 %)	5 µL de DMSO + 495 µL de medio

[0001206] Evaluación de células después del cultivo con compuestos de prueba: Al final de la incubación de 96 horas, cada placa se evaluó para una lectura de criterio de valoración específica.

[0001207] ***Lectura 1*: Viabilidad**

[0001208] La placa de viabilidad se retiró de la incubadora, se centrifugó y se lavó con 200 µl de DPBS. Se centrifugaron las células y se decantó el sobrenadante. El sedimento celular se resuspendió en 120 µl de solución de DAPI 3 µM. Las células se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente, protegidas de la luz. Después de incubación, las células se centrifugaron de nuevo, se decantaron y se resuspendieron en 120 µL de regulador de tinción BD y se analizaron mediante citometría de flujo para determinar la viabilidad celular.

[0001209] ***Lectura 2: Ciclo Celular***

[0001210] La placa de PI/RNasa se retiró de la incubadora, se centrifugó y se lavó con 200 µl de DPBS. Se centrifugaron las células y se decantó el sobrenadante. El sedimento celular se resuspendió en 60 µl de DPBS. Se agregó etanol absoluto a 140 µl por pozo y se mezcló bien para fijar las células. Las células se incubaron durante 10 minutos a 4 °C. Después de incubación, las células se centrifugaron y se lavaron dos veces con DPBS. Las células se resuspendieron en 100 µl de FXCycle PI/RNasa y se incubaron durante 25 minutos a temperatura ambiente, protegidas de la luz. Las células se analizaron mediante citometría de flujo sin lavar.

[0001211] ***Lectura 3*: Proliferación**

[0001212] La placa de Ki-67 se retiró de la incubadora, se centrifugó y se lavó con 200 µl de DPBS. Se centrifugaron las células y se decantó el sobrenadante. El sedimento celular se resuspendió en 200 µl de regulador FoxP3 Fix/Perm. Las células se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente, protegidas de la luz. Después de incubación, las células se lavaron dos veces con regulador Perm 1X. Después del lavado final, las células se resuspendieron en 200 µL de regulador de tinción BD y se almacenaron a 4 ºC hasta análisis por citometría de flujo. En ese momento, las células se centrifugaron y se resuspendieron en 200 µl de regulador Perm 1X. De nuevo, las células se centrifugaron, luego se resuspendieron en anticuerpo Ki-67 diluido y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente, protegidas de la luz. Posteriormente a la incubación con el anticuerpo Ki-67, el volumen de cada pozo se llevó a 200 µL con Regulador Perm 1X. Las células se centrifugaron para eliminar el anticuerpo no unido. A continuación, la placa se lavó con regulador Perm 1X. Después de la centrifugación final, se decantó el Regulador Perm 1X y las células se resuspendieron en 120 µL de Regulador de Tinción BD y se analizaron mediante citometría de flujo.

[0001213] ***Lectura 4*: Apoptosis**

[0001214] [00038] La placa de Caspasa-3/PARP se retiró de la incubadora, se centrifugó y se lavó con 200 µl de DPBS frío. Se decantó el sobrenadante y se resuspendió el sedimento celular en 100 µl de solución Cytofix/Cytoperm BD. Las células se incubaron en hielo durante 20 minutos, protegidas de la luz. Después de incubación, las células se lavaron dos veces con Regulador Perm/Wash BD. Después del lavado final, las células se resuspendieron en 200 µL de regulador de tinción BD y se almacenaron a 4ºC hasta análisis por citometría de flujo. En ese momento, las células se centrifugaron y lavaron con 200 µL de Regulador Perm/Wash BD 1X. Después de centrifugación, se decantó el sobrenadante y las células se resuspendieron en 60 µl de caspasa-3 diluida y cóctel de anticuerpos PARP. La placa se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente, protegida de la luz. Después de incubación del anticuerpo, el volumen de cada pozo se llevó a 200 µL con Regulador Perm/Wash BD 1X. Las células se centrifugaron para eliminar el anticuerpo no unido. Después, la placa se lavó con Regulador Perm/Wash BD 1X. Después de la centrifugación final, se decantó el Regulador Perm/Wash BD 1X y las células se resuspendieron en 120 µL de Regulador de Tinción BD y se analizaron mediante citometría de flujo.

[0001215] ***Lectura 5*: Expresión de STAT-3**

[0001216] La placa de STAT-3 se retiró de la incubadora, se centrifugó y se resuspendió en 200 µL de PFA al 1,6 %. Las células se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos, protegidas de la luz. Después de incubación, las células se centrifugaron y se lavaron dos veces con BSA al 0,5 % en DPBS. Después del lavado final, se decantó el sobrenadante y los sedimentos de células se congelaron a -80º hasta el análisis por citometría de flujo. En ese momento, las células se descongelaron a temperatura ambiente y se lavaron con BSA al 0,5 % en DPBS. Después de la centrifugación, se decantó el sobrenadante y las células se permeabilizaron con 100 µl de metanol frío al 100 %. La placa se incubó durante 10 minutos a 4 °C, protegida de la luz. Después de incubación del anticuerpo, la placa se lavó tres veces con BSA al 0,5 % en DPBS. Después de la centrifugación final, se decantó el sobrenadante y las células se resuspendieron en 50 µl de anticuerpo primario STAT-3 diluido y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora, protegidas de la luz. Después de incubación del anticuerpo primario, las células se lavaron dos veces con BSA al 0,5 % en DPBS. A continuación, las células se tiñeron con un anticuerpo secundario IgG anti-ratón de cabra PE durante una hora a temperatura

ambiente, protegidas de la luz. Después de incubación con el anticuerpo secundario, las células se lavaron tres veces con BSA al 0,5 % en DPBS y luego se resuspendieron en 120 µl de BD al 0,5 % de BSA en DPBS y se analizaron mediante citometría de flujo.

[0001217] Resultados:

[0001218] Los resultados se representan en la FIG. 7. La Fig. 7A representa la disminución de STAT3 a las 24 horas. La FIG. 7B representa la inhibición de la proliferación dependiente del tiempo con **I-103**. El tratamiento con **I-103** induce la apoptosis a las 48 horas que conduce a la muerte celular como se muestra en la FIG. 7C y FIG. 7D. La FIG. 7C representa el aumento de la Caspasa 3 activada con el tratamiento con **I-103**. La FIG. 7D representa el aumento de células subG1 (análisis de PI/ARNasa, FACS) observado a las 48, 72 y 96 horas.

Ejemplo 296. Ensayo de Actividad De Caspasa

[0001219] La determinación de apoptosis se determinó utilizando un ensayo de caspasa 3/7-Glo.

[0001220] Resumen de Método

1- Preparar el Reactivo de Caspase-Glo® 3/7 (Promega cat # G8090)
   - Equilibrar el Regulador de Caspase-Glo® 3/7 y liofilizar el Sustrato de Caspase-Glo® 3/7 a temperatura ambiente antes de uso.
   - Transferir el contenido de la botella de Regulador de Caspase-Glo® 3/7 a la botella ámbar que contiene el Sustrato de Caspase-Glo® 3/7.
   - Mezclar, al girar o invertir el contenido hasta que el sustrato esté completamente disuelto para formar el Reactivo de Caspase-Glo® 3/7.
   - Formar alícuotas y almacenar a -20.
2- Si descongela el reactivo, permitir que se equilibre a temperatura ambiente. Mezclar bien.
3- Retirar la placa de 384 pozos de paredes blancas que contiene las células tratadas de la incubadora y permitir que las placas se equilibren a temperatura ambiente.
4- Agregar el Reactivo Caspase-Glo® 3/7 a cada pozo de la placa en una relación de 1:1 con el medio. Debido a la sensibilidad de este ensayo, tenga cuidado de no tocar las puntas de las pipetas con los pozos que contienen las muestras para evitar la contaminación cruzada. Cubrir el plato con un sellador de platos o una tapa.
5- Mezclar suavemente el contenido de los pozos utilizando un agitador de placas a 300–500 rpm durante 30 segundos. Incube a temperatura ambiente durante 30 a 60

minutos. Nota: Las fluctuaciones de temperatura afectarán la lectura de luminiscencia.

6. Medir la luminiscencia de cada muestra en un luminómetro de lectura de placas como lo indique el fabricante del luminómetro.

[0001221] Los niveles de STAT3, la actividad de caspasa y la inhibición del crecimiento en células SU-DHL-1 se muestran en la FIG. 8 y **Tabla 86**. La FIG. 17 muestra que una disminución de STAT3 en un 90 % utilizando **I-174** e **I-94** es necesaria para inducir la apoptosis de SU-DHL-1 e inhibir el crecimiento celular.

Tabla 86. Niveles de STAT3SU-DHL-1, apoptosis y resultados de inhibición del crecimiento para I-103

ensayo	SU-DHL-1
niveles deSTAT3, MSD DC_{90} (μM) a las 24 h	0,15
Apoptosis, Caspase3/7-Glo IC_{50} (μM) a las 48 h	0,38
Inhibición del crecimiento, CTG IC_{50} (μM) a las 96 h	0,167

Ejemplo 297. Estudio de lavado en células SU-DHL-1

[0001222] Se ensayaron **I-103** e **I-174** en el protocolo de lavado.

[0001223] Protocolo de lavado del compuesto

Días -2 y -1

- Sembrar la suspensión de células en matraces T75 y tratarla con DMSO al 0,1 % y compuesto 1 uM durante 24 y 48 horas.

Día 0

- Recolectar la suspensión celular de los matraces en tubos cónicos después de 24 y 48 horas, centrifugar a 1000 rpm durante 5 minutos.
- Eliminar el sobrenadante. Lavar con PBS, centrifugar a 1000 rpm durante 5 minutos, repetir el lavado con PBS una vez más.
- Sembrar las células a 2.000 células por pozo en placas de 384 pozos para la medición de la inhibición del crecimiento mediante CellTiterGlo (CTG) y 10.000 células por pozo en placas de 96 pozos para los niveles de STAT3 mediante MSD.
- Medir T0 para CTG y recolectar el sedimento para medir los niveles de STAT3 en MSD

Día 1 - 4

- Medir CTG todos los días durante 4 días después del lavado.
- Recolectar el sedimento y medir los niveles de STAT3 mediante MSD todos los días durante 4 días después del lavado.

La inhibición del crecimiento se normalizó a T0 y se representó gráficamente como % de control.

[0001224] La FIG. 10 y 18 representan los resultados de los estudios de lavado. La FIG. 10A representa los resultados del lavado después de un tratamiento de 24 horas con I-103. La FIG. 10B representa los resultados del lavado después de un tratamiento de 48 horas con I-103. La FIG. 18 representa los resultados con **I-174** después de 24 y 48 horas de lavado. La degradación sostenida de STAT3 conduce a efectos profundos sobre la viabilidad de las células SU-DHL-1.

Ejemplo 298. Protocolo Proteómico de Etiqueta de Masas en Tándem Profunda

[0001225] [00049] La proteína total se aisló a partir de células (por ejemplo, Molm-16 y SU-DHL-1) y se trató con degradador durante 8 horas. Se utilizaron células tratadas con vehículo (DMSO) como controles. Se prepararon lisados de proteínas, 2 réplicas biológicas por condición, a 4 °C en urea 8 M, NaCl 75 mM, EDTA 1 mM en Tris HCl 50 mM (pH 8), NaF 10 mM, cóctel inhibidor de fosfatasa 2 (1:100; Sigma, P5726) y cóctel 3 (1:100; Sigma, P0044), 2 µg/ml de aprotinina (Sigma, A6103), 10 µg/ml de leupeptina (Roche, 11017101001) y PMSF 1 mM (Sigma, 78830). Los lisados se centrifugaron a 20.000 rcf durante 10 min y el sobrenadante (que contenía proteínas extraídas) se transfirió a un tubo de microcentrífuga limpio. Las concentraciones de proteína se determinaron utilizando el ensayo Pierce BCA. Los lisados de proteínas se redujeron con ditiotreitol 5 mM (Thermo Scientific, 20291) durante 45 min a temperatura ambiente y se alquilaron con yodoacetamida 10 mM (Sigma, A3221) durante 45 min adicionales. Los digeridos de proteínas se diluyeron 1:4 con Tris HCl 50 mM (pH 8) antes de la digestión con LysC (Wako, 100369-826) durante 2 h y con tripsina (Promega, V511X) durante la noche. Ambas etapas de lisis se realizaron a una relación de enzima a proteína 1:50 y a temperatura ambiente. Las muestras digeridas se acidificaron con ácido fórmico (FA; Fluka, 56302) hasta una concentración final del 1 % (pH final < 3) y luego se centrifugaron a 2000 rcf durante 5 min para aclarar la urea precipitada. Los lisados de péptidos se desalaron en columnas C18 SepPak (Waters, 100 mg/1 cc) y se secaron utilizando un Concentrador SpeedVac (Savant SC210A). A continuación, los péptidos desalados se marcaron con reactivos de etiqueta de masa

en tándem (TMT, Thermo Fisher Scientific) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El marcado de TMT se inactivó y el TMT11-plex se combinó, se desaló en una columna C18 SepPak (Waters, 500 mg/6 cc) y se fraccionó mediante cromatografía fuera de línea de fase inversa de alto pH en 24 fracciones. En resumen, los péptidos marcados con TMT desalados se cargaron en una columna RP Zorbax 300A Extend-C18 de 4,6 mm x 250 mm (Agilent, tamaño de perlas de 3,5 μm) y se separaron en un instrumento HPLC Agilent serie 1100 utilizando cromatografía de fase inversa básica. Se recolectaron noventa y seis fracciones y posteriormente se concatenaron como se describió anteriormente en 24 fracciones. Cada fracción se secó y se resuspendió en MeCN al 3 %/FA al 0,1 % hasta una concentración de péptido de 1 μg/μL para análisis LC-MS/MS del proteoma. El fraccionamiento en línea se realizó utilizando un sistema de UHPLC Proxeon EASY-nLC 1200 de nanoflujo (Thermo Fisher Scientific) y los péptidos separados se analizaron sobre un espectrómetro de masas Orbitrap Q Exactive plus de sobremesa (Thermo Fisher Scientific). Todos los datos se analizaron utilizando el paquete de software Spectrum Mill (Agilent Technologies). Las identidades interpretadas para espectros individuales se designaron automáticamente como asignadas con confianza utilizando el módulo de autovalidación de Spectrum Mill para utilizar estimaciones de tasa de descubrimiento falso (FDR) basadas en señuelos objetivo para aplicar el umbral de puntuación en los niveles espectrales y de proteínas. En total, se cuantificaron 10.992 proteínas. El análisis bioinformático posterior se realizó en el software Perseus (desarrollado por Max Planck Institute of Biochemistry Munich, Alemania).

[0001226] La degradación en células Molm-16 y SU-DHL-1 fue altamente selectiva para STAT3 frente a > 10.000 otras proteínas detectadas (que incluyen todos los demás miembros de la familia STAT) según se evaluó mediante proteómica de etiquetas de masa en tándem profunda. La FIG. 4 y 13 muestran diagramas de dispersión proteómicos para **I-103** e **I-174** respectivamente.

Ejemplo 299. Estudios de tumores de xenoinjerto

[0001227] Animales: 50 ratones NOD SCID hembra de 6-8 semanas de edad que pesan de 18 a 20 gramos. Se utilizaron 25 ratones en cada estudio.

[0001228] Cuarentena: Los animales fueron puestos en cuarentena durante 7 días antes del estudio. Un veterinario evaluó la salud general de los animales y se realizaron controles sanitarios completos. Los animales con anomalías se excluyeron antes del estudio.

[0001229] Alojamiento: Los procedimientos generales para el cuidado y alojamiento de animales estaban de acuerdo con la norma, Comisión de Ciencias de la vida, Consejo Nacional de Investigación, procedimientos operativos estándar (SOP) de Pharmaron, Inc. Los ratones se mantuvieron en habitaciones de flujo laminar a temperatura constante y humedad con 3-5 ratones en cada jaula. Los animales se alojaron en jaulas de policarbonato (300 x 180 x 150 mm^3) en una habitación bien ventilada y monitorizada ambientalmente mantenida a una temperatura de (22 ± 3 °C) y una humedad relativa del 40 % al 80 %. La iluminación fluorescente proporcionó iluminación aproximadamente 12 horas por día. El material de la cama era madera blanda, que se cambiaba una vez por semana.

[0001230] [00054] ID de Animal: A cada animal se le asignó un número de identificación; se aplicó el siguiente método de identificación. Cada tarjeta de jaula estaba marcada con información como número de estudio, grupo, sexo, dosis, número de animal, fecha de inicio, director del estudio y número de teléfono. Los animales individuales se identificaron mediante codificación de orejas.

[0001231] Dieta: los animales tuvieron acceso libre a alimentos granulados secos esterilizados por irradiación durante todo el período de estudio excepto durante los períodos de tiempo especificados por el protocolo. Todos los animales disponían ad libitum de agua potable esterilizada en una botella durante los períodos de cuarentena y de estudio. La botella y el tapón con el tubo de aspiración adjunto se esterilizaron en autoclave antes de uso. Se analizaron muestras de agua de la instalación para animales y los resultados del análisis de agua se conservarán en los registros de instalación y se revisaron por el veterinario, o la persona designada, para asegurar que no haya presentes contaminantes conocidos que puedan interferir o afectar el resultado de los estudios.

[0001232] [00056] Método para Inoculación de Tumor: Cada ratón se inoculó por vía subcutánea con células tumorales (1 x 107+Matrigel) células tumorales-1 SU-DHL o SUP-M2 (5 x 106 + Matrigel) en 0,1 ml de medio RPMI1640 suplementado con FBS al 10 %, 100 U/ml de penicilina y 100 mg/ml de estreptomicina para el desarrollo de tumores. A continuación, los ratones se asignaron a grupos de modo que el volumen medio del tumor fuera el mismo para cada grupo de tratamiento y punto de tiempo. Los tratamientos se administraron a los ratones portadores de tumores de acuerdo con el diseño del estudio mostrado en la **Tabla 87** (SU-DHL1) y la **Tabla 88** (SUP-M2). El vehículo era HP-β-CD al 25 % en agua ajustado a pH 7,4.

Tabla 87. Grupos y Tratamientos (SU-DUL-1)

Grupo #	Animales/ Grupo	Fármaco	Dosis (mg/kg)	Volumen de Dosis (mL/kg)	Ruta	Régimen
1	5	Vehículo	-	5	IP	2 días activados/5 días desactivados x 2 semanas
2	5	**I-174**	2,5	5	IP	2 días activados/5 días desactivados x 2 semanas
3	5	**I-174**	5	5	IP	2 días activados/5 días desactivados x 2 semanas
4	5	**I-174**	10	5	IP	2 días activados/5 días desactivados x 2 semanas
5	5	**I-174**	25	5	IP	2 días activados/5 días desactivados x 2 semanas

Tabla 88. Grupos y tratamientos (SUP-M2)

Grupo #	Animales/ Grupo	Fármaco	Dosis (mg/kg)	Volumen de Dosis (mL/kg)	Ruta	Régimen
1	5	Vehículo	-	5	IV	2 días activados/5 días desactivados x 2 semanas
2	5	**I-174**	3	5	IV	2 días activados/5 días desactivados x 2 semanas
3	5	**I-174**	10	5	IV	2 días activados/5

						días desactivados x 2 semanas
4	5	**I-174**	30	5	IV	2 días activados/5 días desactivados x 2 semanas
5	5	**I-174**	30	5	IV	CADA SEMANA x 2 semanas

[0001233] Parámetros de medición: los animales del estudio se monitorizaron no sólo para crecimiento de tumor, sino también comportamientos tales como movilidad, consumo de alimentos y agua (solo por verificación del lado de la jaula), peso corporal (BW), enredos en ojos/cabello y cualquier otro efecto anormal. Se registró cualquier mortalidad y/o signos clínicos anormales. Se notificó al patrocinador de inmediato si se observaban signos clínicos anormales o problemas de tolerabilidad. Se midieron y registraron los pesos corporales de todos los animales dos veces por semana. La medición del tamaño del tumor se realizó dos veces por semana con un medidor y se registró. El volumen del tumor (mm3) se estimó utilizando la fórmula: TV = a × b2/2, donde "a" y "b" son los diámetros largo y corto de un tumor, respectivamente.

[0001234] Resultados: La FIG. 19 muestra que la dosificación intermitente de **I-174** logra la regresión del tumor en el modelo SU-DHL-1 de xenoinjerto ALK+ ALCL. La FIG. 20 muestra que la dosificación intermitente de **I-174** logra la regresión del tumor en el modelo SUP-M2 de xenoinjerto ALK+ ALCL.

[0001235] Los resultados para compuestos adicionales de la invención en estudios tumorales de xenoinjerto SUDHL-1 de acuerdo con el protocolo anterior se muestran en la **Tabla 89**. Los códigos de letras para el volumen del tumor incluyen A < 500 mm^3, B = 500-1000 mm^3, C => 1000 mm^3.

Tabla 89. 2,5-30 mg/kg y 2 días activados/5 días desactivados

Compuesto	**Ruta**	**5 días**	**10 días**	**15 días**	**20 días**
Vehículo	IV	B	B	C	C
I-94	IV	A	B	C	C
I-103	IP	A	A	A	A
I -174	IV	A	A	A	A

I-174	IP	A	A	A	A
I-195	IP	A	A	A	A
I-196	IP	A	A	A	A
I-233	IV	A	A	A	A
I-241	IV	A	A	A	A
I-261	IP	A	A	A	A
I-262	IV	A	A	A	A
I-275	IP	A	A	A	A

[0001236] Si bien hemos descrito una serie de realizaciones de esta invención, es evidente que nuestros ejemplos básicos se pueden alterar para proporcionar otras realizaciones que utilicen los compuestos y métodos de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención se definirá mediante las reivindicaciones adjuntas en lugar de las realizaciones específicas que se han representado a modo de ejemplo.