[DESCRIPCIÓN]

[Título de la invención] COMPUESTO DE PÉPTIDOS CÍCLICOS QUE TIENE ACCIÓN INHIBIDORA DE KRAS

[Campo de la técnica]

[0001]

La presente invención se refiere a compuestos de péptidos cíclicos que tienen acción inhibidora de Kras, aminoácidos no naturales para usar en la producción de compuestos de péptidos cíclicos y métodos de producción de estos.

[Antecedentes de la técnica]

[0002]

Ras es una proteína que pertenece a la pequeña familia de las trifosfatasas de guanosina (GTPasas), de las que se conocen Kras, Nras y Hras. Ras se encuentra en un estado inactivo o activo según esté o no ligada al trifosfato de guanosina (GTP) o el difosfato de guanosina (GDP). Se activa con la reacción de intercambio de GDP a GTP llevada a cabo por los GEF (factores de intercambio de nucleótidos de guanina) y se inactiva con la reacción de hidrólisis de GTP llevada a cabo por las GAP (proteínas que activan la GTPasa) (NPL 1). Ras activada induce la proliferación, la supervivencia y la diferenciación celulares mediante la activación de diversas señales secuencia abajo en la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), la vía de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K/Akt), la vía de tipo Ras (RAL), entre otras, y la activación constitutiva de Ras desempeña un papel importante en la evolución y la

progresión del cáncer. En el caso del cáncer, se sabe que la vía Ras-RAF-MEK-ERK se activa mediante la activación de una señal secuencia arriba de Ras, la activación constitutiva de Ras y/o la activación de las mutaciones de Ras (NPL 2). Se han encontrado estas mutaciones activadoras de Ras en muchos tipos de cáncer. G12, G13 y Q61 se conocen como puntos calientes de la mutación Ras y G12 se suele encontrar mutado en Kras y Q61 en Nras. Estas mutaciones también se conocen por estar asociadas con el pronóstico de los pacientes (NPL 3).

[0003]

Cuando se trata de acceder a un objetivo difícil, como se caracteriza mediante la inhibición de una interacción proteína-proteína, las moléculas medianas (con un peso molecular de 500 a 2000) pueden ser superiores a los compuestos de bajo peso molecular. Además, las moléculas medianas pueden ser superiores a los anticuerpos en cuanto a que pueden migrar a las células. De las moléculas medianas con actividad biológica, los fármacos peptídicos son especies moleculares de gran valor, y ya están disponibles en el mercado más de 40 fármacos peptídicos (NPL 4). Los ejemplos más representativos de esos fármacos peptídicos incluyen la ciclosporina A y la polimixina B, que son péptidos que contienen algunos aminoácidos no naturales. Un aminoácido no natural se refiere a un aminoácido que no está codificado de forma natural en el mRNA. Es muy interesante que los aminoácidos no naturales que no están codificados en mRNA se encuentren en la ciclosporina A y la polimixina B que se producen de

forma natural.

[0004]

Desde el descubrimiento de la utilidad farmacéutica de los péptidos naturales, son objeto de atención los péptidos que tienen actividad farmacológica y bioabsorbibilidad y se han investigado en forma activa los que tienen un peso molecular de aproximadamente 500 a 2000 (NPL 5).

[0005]

Existe un informe sobre las condiciones necesarias para que los péptidos de peso molecular medio tengan una mayor permeabilidad de la membrana y estabilidad metabólica, lo que puede contribuir a mejorar su biocinética (condiciones necesarias para satisfacer la semejanza a fármacos) (PTL 1).

[0006]

Además, en cuanto a las condiciones que pueden contribuir a mejorar la biocinética de los péptidos de peso molecular medio, se han mostrado las condiciones necesarias para que los péptidos cíclicos satisfagan la semejanza a fármacos (PTL 2).

[0007]

Se han encontrado péptidos que se unen a Ras, y se ha estudiado el sitio de unión entre un péptido cíclico y Ras mediante un análisis radiográfico estructural (NPL 6, NPL 7 y NPL 8). También se han encontrado péptidos cíclicos que aparentemente inhiben la unión entre Ras y la proteína Son of sevenless (SOS) (PTL 3). Además, en un ensayo de competencia de la unión con Ras se indica

que algunos péptidos cíclicos inhiben la unión entre un compuesto particular y Ras (PTL 4).

[Lista de citas]

[Bibliografía de patentes]

[0008]

[PTL 1] WO 2013/100132

[PTL 2] WO 2018/225864

[PTL 3] WO 2012/122059

[PTL 4] WO 2017/181061

[Bibliografía que no es de patentes]

[0009]

[NPL 1] Nat. Rev. Drug Discov. 2014 Nov;13(11):828-851.

[NPL 2] Nat. Rev. Drug Discov. 2014 Dec;13(12):928-942.

[NPL 3] Nat. Rev. Drug Discov. 2016 Nov;15(11):771-785.

[NPL 4] Future Med. Chem. 2009, 1, 1289-1310.

[NPL 5] Current Topics in Medicinal Chemistry, 2013, Vol. 13, No. 7, 821-836.

[NPL 6] Biochem. Biophys. Res. Commun. 2017, 484, 605-611.

[NPL 7] Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017, 27, 2757-2761.

[NPL 8] ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 732-736.

[Sumario de la invención]

[Problema técnico]

[0010]

La presente invención da a conocer compuestos eficaces para el cáncer con mutaciones en Ras y aminoácidos no naturales útiles para la producción de estos.

PTL 1 y PTL 2 describen péptidos farmacosímiles, pero no describen un péptido que tenga un efecto antitumoral en cánceres incluido el cáncer con mutaciones en Ras.

PTL 3 describe la inhibición de la unión entre Ras y SOS, y PTL 4 describe un péptido que compite con un compuesto que se une a Ras. Sin embargo, ninguno de estos documentos muestra acción farmacológica, en particular acción sobre las células tumorales. Estos documentos tampoco describen péptidos farmacosímiles.

[0011]

NPL 1 muestra la relación detallada entre Ras y el cáncer. En este documento se describen las moléculas que se unen a Ras. Aunque se haya demostrado su eficacia en estudios preclínicos, ningún compuesto demostró ser eficaz como fármaco particularmente contra en el cáncer con mutaciones en Ras. Además, no se da a conocer ningún péptido cíclico farmacosímil.

NPL 2 da a conocer descripciones detalladas sobre Ras y la vía RAF-MEK-ERK, que se ubica secuencia abajo con respecto a Ras. Aunque este documento señala la posibilidad de tratar el cáncer con mutaciones en Ras con inhibidores de RAF, MEK y ERK, no muestra ningún compuesto que inhiba directamente Ras.

NPL 3 describe un compuesto que se une al sitio de unión GTP/GDP de Ras e inhibe la función de Ras, y el mecanismo de este. Este documento describe en detalle la interacción con el sitio de unión GTP/GDP, pero no muestra acción farmacológica, especialmente la acción sobre las células tumorales.

La NPL 4 describe péptidos que se usan como fármacos, pero no describe un péptido farmacosímil ni un péptido útil para tratar el cáncer con mutaciones en Ras.

NPL 5 describe la forma molecular y la farmacocinética de los péptidos cíclicos, pero no describe un compuesto útil para tratar el cáncer con mutaciones en Ras.

NPL 6 a 8 describen péptidos que se unen a Ras, pero su acción sobre las células tumorales es limitada, y, además, no se describe un péptido farmacosímil.

[0012]

A pesar de que no hay un tratamiento eficaz contra el cáncer con mutaciones en Ras y de que la necesidad insatisfecha es grande, todavía no se ha desarrollado un fármaco que inhiba directamente a Ras y que exhiba un efecto terapéutico clínico. Además, no se han encontrado péptidos que satisfagan la farmacosímilitud.

[0013]

Los compuestos de péptidos de interés en la presente invención son fármacos innovadores que se unen directamente a Ras e inhiben su interacción con SOS, por lo que suprimen la activación de Ras e inhiben la proliferación de las células

malignas con mutaciones en Ras.

[Solución al problema]

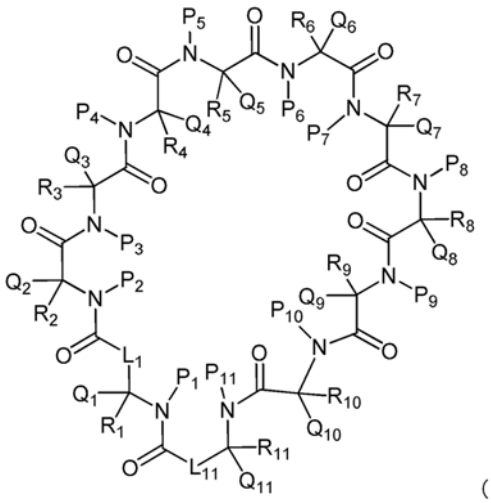
[0014]

Como resultado de la investigación dedicada a la búsqueda de compuestos de péptidos cíclicos con actividad inhibidora de Ras, los presentes inventores descubrieron compuestos de péptidos cíclicos que interactúan con Ras. Los inventores también descubrieron que esos compuestos de péptidos cíclicos inhiben la unión entre Ras y SOS. Asimismo, los inventores hallaron aminoácidos no naturales específicos contenidos en los compuestos de péptidos cíclicos y métodos para la producción de estos. Los inventores descubrieron que el efecto farmacológico de los compuestos de péptidos cíclicos es un efecto inhibidor de la proliferación en las células tumorales que tienen mutaciones en Ras.

[0015]

La presente invención abarca lo siguiente en una realización específica no exhaustiva:

[1] Un compuesto de péptidos cíclicos representado por la fórmula (1) que se presenta a continuación, o una sal de este, o un solvato de este:



(1)

donde,

L_1 es un enlace simple o -CHM_1-, -$(CH_2)_nS(CH_2)_m$-, -$(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m$- o -$(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m$-, donde n y m son cada uno independientemente 1 o 2,

R_1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6 o alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros), y alquilsulfonilo C_1-C_6, o

R_1 y P_1, junto con el átomo de carbono al que está unido R_1 y el átomo de nitrógeno al que está unido P_1, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

R_1 y Q_1, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros,

o

R_1 y M_1, junto con el átomo de carbono al que está unido R_1 y el átomo de carbono al que está unido M_1, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros,

excepto cuando R_1 y P_1 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, donde el alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con un halógeno) y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros),

excepto cuando R_1 y Q_1 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_1 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6, y

excepto cuando R_1 y M_1 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros, M_1 es hidrógeno,

R_2 es un alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6 o alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano y alquilsulfonilo C_1-C_6, o

R_2 y P_2, junto con el átomo de carbono al que está unido R_2 y el átomo de nitrógeno al que está unido P_2, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7

miembros, o

R_2 y Q_2, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

excepto cuando R_2 y P_2 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, donde el alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con un halógeno) y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros),

excepto cuando R_2 y Q_2 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_2 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

R_3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6, alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6 o aralquilo C_7-C_{14}, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxi y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros), o

R_3 y P_3, junto con el átomo de carbono al que está unido R_3 y el átomo de nitrógeno al que está unido P_3, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7

miembros, o

R_3 y Q_3, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

excepto cuando R_3 y P_3 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con un halógeno) y aminoalquilo C_1-C_6 (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, donde el amino cíclico de 4 a 8 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos),

excepto cuando R_3 y Q_3 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_3 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

R_4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, o

R_4 y P_4, junto con el átomo de carbono al que está unido R_4 y el átomo de nitrógeno al que está unido P_4, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

R_4 y Q_4, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros,

o

excepto cuando R_4 y P_4 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con un halógeno) y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros),

excepto cuando R_4 y Q_4 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_4 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

R_5 es un alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6, alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6, aralquilo C_7-C_{14}, alquilo C_6-C_{10} ariloxiC_1-C_6, alquilo C_7-C_{14} aralcoxiC_1-C_6 o alquilo heteroarilC_1-C_6 de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, ciano y alquilsulfonilo C_1-C_6, o R_5 junto con R_8 forman un alquileno C_4-C_8, o

R_5 y P_5, junto con el átomo de carbono al que está unido R_5 y el átomo de nitrógeno al que está unido P_5, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7

miembros, o

R_5 y Q_5, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

excepto cuando R_5 y P_5 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_5 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, donde el alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con un halógeno) y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros),

excepto cuando R_5 y Q_5 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_5 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

R_6 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, o

R_6 y P_6, junto con el átomo de carbono al que está unido R_6 y el átomo de nitrógeno al que está unido P_6, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

R_6 y Q_6, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

excepto cuando R_6 y P_6 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7

miembros, P_6 es un alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es $-NH_2$, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con un halógeno) y aminocarbonilo (donde el amino es $-NH_2$, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros),

excepto cuando R_6 y Q_6 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

R_7 es un alquilo C_6-C_{10} ariloxiC_1-C_6, aralquilo C_7-C_{14}, alquilo C_7-C_{14} aralcoxiC_1-C_6, o un alquilo heteroarilC_1-C_6 de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, ciano, alquilsulfonilo C_1-C_6 y SF_5, o

R_7 y P_7, junto con el átomo de carbono al que está unido R_7 y el átomo de nitrógeno al que está unido P_7, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

R_7 y Q_7, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

excepto cuando R_7 y P_7 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_7 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, donde el alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con un halógeno) y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros),

excepto cuando R_7 y Q_7 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_7 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

R_8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 , alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6, alquilo C_2-C_6 alqueniloxicarbonilC_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6, alquilo C_6-C_{10} ariloxiC_1-C_6, aralquilo C_7-C_{14}, alquilo C_7-C_{14} aralcoxiC_1-C_6, alquilo heteroarilC_1-C_6 de 5 a 10 miembros o alquilo heteroarilC_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, carboxi, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, ciano, amino (donde el amino es -NH_2, un amino protegido, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o un amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con halógeno), aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o un amino cíclico de 4 a 8

miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con halógeno), heterocicloalquilideno de 4 a 7 miembros, heterocicloalquilideno protegido de 4 a 7 miembros, heterociclilo de 4 a 7 miembros, y heterociclilo protegido de 4 a 7 miembros, o R_8 junto con R_5 forman un alquileno C_4-C_8, o

R_8 y P_8, junto con el átomo de carbono al que está unido R_8 y el átomo de nitrógeno al que está unido P_8, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, donde el anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros se fusiona opcionalmente con un anillo de carbono saturado o un anillo aromático, el anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con halógeno, oxo, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, amino cíclico de 4 a 8 miembros (donde el amino cíclico se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos) u OS_8, y S_8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, aralquilo C_7-C_{14} (donde el aralquilo se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6), o alquilo heteroarilC_1-C_6 de 5 a 10 miembros, o

R_8 y Q_8, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

excepto cuando R_8 y P_8 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquenilo C_1-C_6 alcoxiC_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo de 4 a 7 miembros, alquilo heterociclilC_1-C_6 de 4 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10}, aralquilo C_7-

C_{14}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o alquilo heteroarilC_1-C_6 de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con halógeno o alquilo C_1-C_6), y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6, o amino cíclico de 4 a 8 miembros),

excepto cuando R_8 y Q_8 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_8 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

R_9 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, C_1-C_6 alquilo alcoxiC_1-C_6, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6, aralquilo C_7-C_{14} o alquilo heteroarilC_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros), y alquilsulfonilo C_1-C_6, o

R_9 y P_9, junto con el átomo de carbono al que está unido R_9 y el átomo de nitrógeno al que está unido P_9, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

R_9 y Q_9, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo

alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

excepto cuando R_9 y P_9 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_9 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, donde el alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con un halógeno) y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros),

excepto cuando R_9 y Q_9 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_9 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

R_{10} es un alquilo C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6, alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6 o aralquilo C_7-C_{14}, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi y alquilsulfonilo C_1-C_6, o

R_{10} y P_{10}, junto con el átomo de carbono al que está unido R_{10} y el átomo de nitrógeno al que está unido P_{10}, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

R_{10} y Q_{10}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros,

o

excepto cuando R_{10} y P_{10} forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, donde el alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con un halógeno) y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros),

excepto cuando R_{10} y Q_{10} forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_{10} es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6, y

L_{11} es un enlace simple o -CHM_{11}-, -$(CH_2)_nS(CH_2)_m$-, -$(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m$- o -$(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m$-, donde n y m son cada uno independientemente 1 o 2,

R_{11} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6, aralquilo C_7-C_{14} o aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo, hidroxi, alquilo C_1-C_6, heterociclilo de 4 a 7 miembros, aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros), y alquilsulfonilo C_1-C_6, o R_{11} es una cadena peptídica que

comprende 1 a 4 residuo de aminoácidos, o

R_{11} y P_{11}, junto con el átomo de carbono al que está unido R_{11} y el átomo de nitrógeno al que está unido P_{11}, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

R_{11} y Q_{11}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

R_{11} y M_{11}, junto con el átomo de carbono al que está unido R_{11} y el átomo de carbono al que está unido M_{11}, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros,

excepto cuando R_{11} y P_{11} forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, donde el alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con un halógeno) y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros),

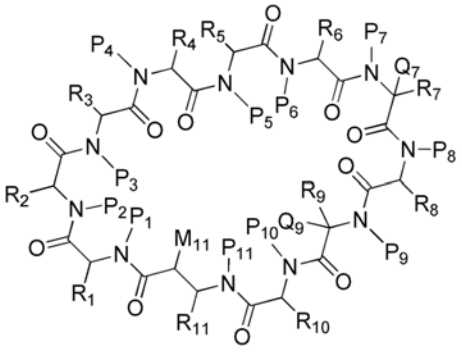
excepto cuando R_{11} y Q_{11} forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_{11} es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

excepto cuando R_{11} y M_{11} forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros, M_{11} es hidrógeno,

donde, cuando L_1 es un enlace simple, L_{11} es $-CHM_{11}-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$, y cuando L_1 es $-CHM_1-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$, L_{11} es un enlace simple, y

por lo menos 3 de P_1 a P_{11} no son hidrógeno.

[2] El compuesto de péptidos cíclicos o una sal o solvato de este según [1], donde el compuesto se representa con la fórmula (2) que se presenta a continuación:



(2)

donde,

R_1 es alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 alquilsulfonilC_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 (donde el alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más de un halógeno, aminocarbonilo (donde el amino es $-NH_2$, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o un amino cíclico de 4 a 8 miembros), o hidroxi), cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6 o alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6, o

R_1 y P_1, junto con el átomo de nitrógeno al que está unido P_1 y el átomo de carbono al que está unido R_1, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7

miembros, o

excepto cuando R_1 y P_1 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_1 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

R_2 es alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 alquilsulfonilC_1-C_6, cianoalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno, cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6 o alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6,

P_2 es hidrógeno,

R_3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 (donde el alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 se sustituye opcionalmente con un aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o un amino cíclico de 4 a 8 miembros) o hidroxi), alquilo aminocarbonilC_1-C_6 (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6, o un amino cíclico de 4 a 8 miembros), cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6, alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6 o aralquilo C_7-C_{14}, o

R_3 y P_3, junto con el átomo de nitrógeno al que está unido P_3 y el átomo de carbono al que está unido R_3, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros,

excepto cuando R_3 y P_3 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6, aminoalquilo C_1-C_6 (donde el amino es -NH_2, amino protegido, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o un amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los

cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un halógeno) o cicloalquilo C_3-C_8,

R_4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, o

R_4 y P_4, junto con el átomo de nitrógeno al que está unido P_4 y el átomo de carbono al que está unido R_4, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros,

excepto cuando R_4 y P_4 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_4 es un alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6,

R_5 es alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alquilsulfonilC_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno, cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6, alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6, aralquilo C_7-C_{14} (donde el aralquilo C_7-C_{14} se sustituye opcionalmente con uno o más de un halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6 o ciano), alquilo C_6-C_{10} ariloxiC_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno, alquilo C_7-C_{14} aralcoxiC_1-C_6, o alquilo heteroarilC_1-C_6 de 5 a 10 miembros, o R_5 junto con R_8 forman un alquileno C_4-C_8,

P_5 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

R_6 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, o

R_6 y P_6, junto con el átomo de nitrógeno al que está unido P_6 y el átomo de carbono al que está unido R_6, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros,

excepto cuando R_6 y P_6 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_6 es un alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8,

R_7 es alquilo C_6-C_{10} ariloxiC_1-C_6 (donde el alquilo C_6-C_{10} ariloxiC_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno y haloalquilo C_1-C_6), aralquilo C_7-C_{14} (donde el aralquilo C_7-C_{14} se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, ciano, alquilsulfonilo C_1-C_6 y SF_5), alquilo C_7-C_{14} aralcoxiC_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno, o alquilo heteroarilC_1-C_6 de 5 a 10 miembros (donde el alquilo heteroarilC_1-C_6 de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más de un halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6),

Q_7 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

P_7 es hidrógeno,

R_8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, carboxialquilo C_1-C_6, aminoalquilo C_1-C_6 (donde el amino es -NH_2, un amino protegido, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o un amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un halógeno), alquilo aminocarbonilC_1-C_6 (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6, o un amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de

un halógeno), alquilo heterociclilC_1-C_6 opcionalmente protegido de 4 a 7 miembros, alquilo heterocicloalquilideno C_1-C_6 opcionalmente protegido de 4 a 7 miembros, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 (donde el alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 se sustituye opcionalmente con aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros) o hidroxi), cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquilo C_2-C_6 alqueniloxicarbonilC_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_6-C_{10} ariloxiC_1-C_6, aralquilo C_7-C_{14} (donde el aralquilo C_7-C_{14} se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6 y ciano), heteroarilalquilo de 5 a 10 miembros (donde el heteroarilalquilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo que consiste en alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 y ciano), o alquilo heteroarilC_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno, o R_8 junto con R_5 forman un alquileno C_4-C_8, o

R_8 y P_8, junto con el átomo de nitrógeno al que está unido P_8 y el átomo de carbono al que está unido R_8, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, donde el anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros se fusiona opcionalmente con un anillo de carbono saturado de 3 a 8 miembros o un anillo aromático de 6 a 10 miembros, y el anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más de un halógeno, hidroxi, oxo, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, hidroxialcoxi C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, alcoxi

heteroarilC$_1$-C$_6$ de 5 a 10 miembros, aralcoxi C$_7$-C$_{14}$ (donde el aralcoxi C$_7$-C$_{14}$ se sustituye opcionalmente con uno o más de un halógeno, alquilo C$_1$-C$_6$, alcoxi C$_1$-C$_6$ o haloalcoxi C$_1$-C$_6$), un amino cíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, o excepto cuando R$_8$ y P$_8$ forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P$_8$ es hidrógeno, alquilo C$_1$-C$_6$, hidroxialquilo C$_1$-C$_6$, alquilo C$_1$-C$_6$ alcoxiC$_1$-C$_6$ (donde el alquilo C$_1$-C$_6$ alcoxiC$_1$-C$_6$ se sustituye opcionalmente con uno o más de un halógeno, hidroxi, alquilaminocarbonilo di-C$_1$-C$_6$, alcoxi C$_1$-C$_6$ o amino (donde el amino es -NH$_2$, alquilamino mono-C$_1$-C$_6$, alquilamino di-C$_1$-C$_6$ o un amino cíclico de 4 a 8 miembros), alquilo aminocarbonilC$_1$-C$_6$ (donde el amino es -NH$_2$, alquilamino mono-C$_1$-C$_6$, alquilamino di-C$_1$-C$_6$ o un amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un halógeno), alquilamino C$_1$-C$_6$ (donde el amino es -NH$_2$, alquilamino mono-C$_1$-C$_6$, alquilamino di-C$_1$-C$_6$ o un amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un halógeno o alquilo C$_1$-C$_6$), alquenilo C$_2$-C$_6$, hidroxialquenilo C$_2$-C$_6$, alquenilo aminocarbonilC$_2$-C$_6$ (donde el amino es -NH$_2$, alquilamino mono-C$_1$-C$_6$, alquilamino di-C$_1$-C$_6$ o un amino cíclico de 4 a 8 miembros), alquenilo C$_1$-C$_6$ alcoxiC$_2$-C$_6$, cicloalquilo C$_3$-C$_8$ opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno, heterociclilo de 4 a 7 miembros, alquilo heterociclilC$_1$-C$_6$ de 4 a 7 miembros, arilo C$_6$-C$_{10}$ opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno, aralquilo C$_7$-C$_{14}$, heteroarilo de 5 a 10 miembros o alquilo heteroarilC$_1$-C$_6$ de 5 a 10 miembros,

R_9 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 (donde el alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 se sustituye opcionalmente con aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o un amino cíclico de 4 a 8 miembros), hidroxi o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno), alquilo C_3-C_8 cicloalquiloC_1-C_6 o aralquilo C_7-C_{14} (donde el aralquilo C_7-C_{14} se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6 y ciano), o

R_9 y Q_9, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

R_9 y P_9, junto con el átomo de nitrógeno al que está unido P_9 y el átomo de carbono al que está unido R_9, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros,

excepto cuando R_9 y Q_9 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_9 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

excepto cuando R_9 y P_9 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_9 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

R_{10} es alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 alquilsulfonilC_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno, cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8

cicloalquilC_1-C_6, alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6 o aralquilo C_7-C_{14}, o

R_{10} y P_{10}, junto con el átomo de nitrógeno al que está unido P_{10} y el átomo de carbono al que está unido R_{10}, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros,

excepto cuando R_{10} y P_{10} forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_{10} es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

R_{11} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 (donde el alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 se sustituye opcionalmente con hidroxi o aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o un amino cíclico de 4 a 8 miembros), aralquilo C_7-C_{14} opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno o aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o un amino cíclico de 4 a 8 miembros, donde el amino cíclico se vuelve a sustituir opcionalmente con uno o más de un halógeno, uno o más de un oxo, uno o más de un alquilo C_1-C_6 o heterociclilo de 4 a 7 miembros), o

R_{11} y M_{11}, junto con el átomo de carbono al que está unido R_{11} y el átomo de carbono al que está unido M_{11}, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros,

R_{11} y P_{11}, junto con el átomo de nitrógeno al que está unido P_{11} y el átomo de carbono al que está unido R_{11}, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros,

excepto cuando R_{11} y M_{11} forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros, M_{11} es hidrógeno,

excepto cuando R_{11} y P_{11} forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_{11} es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

[3] El compuesto de péptidos cíclicos o una sal o solvato de este según cualesquiera de [1] y [2], donde

R_{11} es -$CONR_{11A}R_{11B}$, donde

R_{11A} y R_{11B} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6, o R_{11A} y R_{11B}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 8 miembros, donde el anillo heterocíclico saturado de 4 a 8 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo C_1-C_6 y heterociclo de 4 a 7 miembros.

[4] El compuesto de péptidos cíclicos o una sal o solvato de este según cualesquiera de [1] a [3], donde

R_7 es arilo -$(CH_2)_x$-O_y-$(CH_2)_{z1}$-C_6-C_{10} o un heteroarilo -$(CH_2)_x$-O_y-$(CH_2)_{z2}$ de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4, alquinilo C_2-C_4, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, alcoxi C_1-C_4, -CN, alquilsulfonilo C_1-C_3, hidroxi y SF_5, donde

x es 1, 2 o 3,

y es 0 o 1,

z1 es 0, 1, 2 o 3 y

z2 es 1, 2 o 3,

siempre que la suma de x, y z1 o z2 dé como resultado 1 a 4.

[5] El compuesto de péptidos cíclicos o una sal o solvato de este según cualesquiera de [1] a [4], donde

R_4 y P_4, junto con el átomo de nitrógeno al que está unido P_4 y el átomo de carbono al que está unido R_4, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros.

[6] El compuesto de péptidos cíclicos o una sal o solvato de este según cualesquiera de [1] a [5], donde

R_8 y P_8, junto con el átomo de nitrógeno al que está unido P_8 y el átomo de carbono al que está unido R_8, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros.

[7] El compuesto de péptidos cíclicos o una sal o solvato de este según cualesquiera de [1] a [6], donde

R_8 es arilo $-(CH_2)_x-O_y-(CH_2)_{z1}-C_6-C_{10}$ o un heteroarilo $-(CH_2)_x-O_y-(CH_2)_{z2}$ de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4, alquinilo C_2-C_4, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, alcoxi C_1-C_4, -CN, alquilsulfonilo C_1-C_3, hidroxi y SF_5, donde

x es 1, 2 o 3,

y es 0 o 1,

z1 es 0, 1, 2 o 3 y

z2 es 1, 2 o 3,

siempre que la suma de x, y z1 o z2 dé como resultado 1 a 4.

[8] El compuesto de péptidos cíclicos o una sal o solvato de este según cualesquiera de [1] a [7], donde

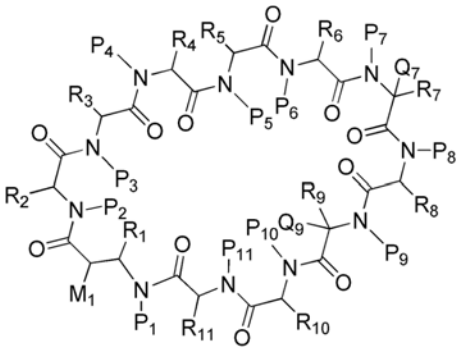
R_9 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o aralquilo C_7-C_{14} y Q_9 es alquilo C_1-C_6, o

R_9 y Q_9, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros

[9] El compuesto de péptidos cíclicos o una sal o solvato de este según cualesquiera de [1] a [8], donde por lo menos tres de P_1, P_3 a P_6 y P_8 a P_{11} son alquilo.

[10] El compuesto de péptidos cíclicos o una sal o solvato de este según cualesquiera de [1] a [9], donde R_2 y R_3 son alquilo C_1-C_6.

[11] El compuesto de péptidos cíclicos o una sal o solvato de este según [1] donde el compuesto se representa con la fórmula (3) que se presenta a continuación:



(3)

donde,

R_1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

P_1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

M_1 es hidrógeno,

R_2 es alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 alquilsulfonilC_1-C_6, cianoalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno, cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6 o alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6,

P_2 es hidrógeno,

R_3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 (donde el alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 se sustituye opcionalmente con un aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o un amino cíclico de 4 a 8 miembros) o hidroxi), alquilo aminocarbonilC_1-C_6 (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6, o un amino cíclico de 4 a 8 miembros), cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6, alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6 o aralquilo C_7-C_{14}, o

R_3 y P_3, junto con el átomo de nitrógeno al que está unido P_3 y el átomo de carbono al que está unido R_3, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros,

excepto cuando R_3 y P_3 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, aminoalquilo C_1-C_6 (donde el amino es -NH2, amino protegido, alquilamino mono-C_1-C_6 alquilamino di-C_1-C_6 o un amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un halógeno) o cicloalquilo C_3-C_8,

R_4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, o

R_4 y P_4, junto con el átomo de nitrógeno al que está unido P_4 y el átomo de carbono al que está unido R_4, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros,

excepto cuando R_4 y P_4 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_4 es un alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6,

R_5 es alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alquilsulfonilC_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno, cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6, alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6, aralquilo C_7-C_{14} (donde el aralquilo C_7-C_{14} se sustituye opcionalmente con uno o más de un halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6 o ciano), alquilo C_6-C_{10} ariloxiC_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno, alquilo C_7-C_{14} aralcoxiC_1-C_6, o alquilo heteroarilC_1-C_6 de 5 a 10 miembros, o R_5 junto con R_8 forman un alquileno C_4-C_8,

P_5 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

R_6 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, o

R_6 y P_6, junto con el átomo de nitrógeno al que está unido P_6 y el átomo de carbono al que está unido R_6, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros,

excepto cuando R_6 y P_6 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_6 es un alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8,

R_7 es alquilo C_6-C_{10} ariloxiC_1-C_6 (donde el alquilo C_6-C_{10} ariloxiC_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno y haloalquilo C_1-C_6), aralquilo C_7-C_{14} (donde el aralquilo C_7-C_{14} se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, ciano, alquilsulfonilo C_1-C_6 y SF_5), alquilo C_7-C_{14} aralcoxiC_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno, o alquilo heteroarilC_1-C_6 de 5 a 10 miembros (donde el alquilo heteroarilC_1-C_6 de 5 a 10 miembros se puede sustituir con uno o más de un halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6),

Q_7 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

P_7 es hidrógeno,

R_8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, carboxialquilo C_1-C_6, aminoalquilo C_1-C_6 (donde el amino es -NH_2, un amino protegido, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o un amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un halógeno), alquilo C_1-C_6 aminocarbonilC_1-C_6 (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6, o un amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un halógeno), alquilo heterociclilC_1-C_6 opcionalmente protegido de 4 a 7 miembros, alquilo heterocicloalquilidenC_1-C_6 opcionalmente protegido de 4 a 7

miembros, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 (donde el alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 se sustituye opcionalmente con aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros) o hidroxi), cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquilo C_2-C_6 alqueniloxicarbonilC_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_6-C_{10} ariloxiC_1-C_6, aralquilo C_7-C_{14} (donde el aralquilo C_7-C_{14} se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6 y ciano), heteroarilalquilo de 5 a 10 miembros (donde el heteroarilalquilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo que consiste en alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 y ciano), o alquilo heteroarilC_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno, o R_8 junto con R_5 forman un alquileno C_4-C_8, o

R_8 y P_8, junto con el átomo de nitrógeno al que está unido P_8 y el átomo de carbono al que está unido R_8, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, donde el anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros se fusiona opcionalmente con un anillo de carbono saturado de 3 a 8 miembros o un anillo aromático de 6 a 10 miembros, y el anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más de un halógeno, hidroxi, oxo, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, hidroxialcoxi C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, alcoxi heteroarilC_1-C_6 de 5 a 10 miembros, aralcoxi C_7-C_{14} (donde el aralcoxi C_7-C_{14} se sustituye opcionalmente con uno o más de un halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-

C_6 o haloalcoxi C_1-C_6), un amino cíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, o excepto cuando R_8 y P_8 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 (donde el alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más de un halógeno, hidroxi, alquilaminocarbonilo di-C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6), alquilo aminocarbonilC_1-C_6 (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o un amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un halógeno), alquilamino C_1-C_6 (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o un amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un halógeno), alquenilo C_2-C_6, hidroxialquenilo C_2-C_6, alquenilo aminocarbonilC_2-C_6 (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o un amino cíclico de 4 a 8 miembros), alquenilo C_1-C_6 alcoxiC_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno, heterociclilo de 4 a 7 miembros, alquilo heterociclilC_1-C_6 de 4 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno, aralquilo C_7-C_{14}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o alquilo heteroarilC_1-C_6 de 5 a 10 miembros,

R_9 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 (donde el alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 se sustituye opcionalmente con aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino

di-C_1-C_6 o un amino cíclico de 4 a 8 miembros) o hidroxi), alquilo C_3-C_8 cicloalquiloC_1-C_6 o aralquilo C_7-C_{14} (donde el aralquilo C_7-C_{14} se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6 y ciano), o alquilo heteroarilC_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno, o

R_9 y Q_9, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

R_9 y P_9, junto con el átomo de nitrógeno al que está unido P_9 y el átomo de carbono al que está unido R_9, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros.

excepto cuando R_9 y Q_9 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_9 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

excepto cuando R_9 y P_9 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_9 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

R_{10} es alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 alquilsulfonilC_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno, cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6, alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6 o aralquilo C_7-C_{14}, o

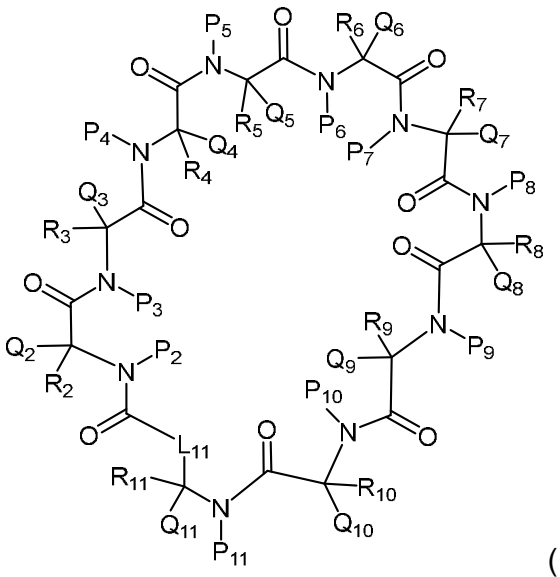
R_{10} y P_{10}, junto con el átomo de nitrógeno al que está unido P_{10} y el átomo de carbono al que está unido R_{10}, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7

miembros,

excepto cuando R_{10} y P_{10} forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_{10} es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

R_{11} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxi o aralquilo C_7-C_{14} opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno, t P_{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

[12] Un compuesto de péptidos cíclicos representado por la fórmula (1') que se presenta a continuación, o una sal o solvato de este:



(1')

donde,

R_2 es un alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6 o alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno,

hidroxi, ciano y alquilsulfonilo C_1-C_6, o

R_2 y P_2, junto con el átomo de carbono al que está unido R_2 y el átomo de nitrógeno al que está unido P_2, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

R_2 y Q_2, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

excepto cuando R_2 y P_2 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, donde el alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con un halógeno) y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros),

excepto cuando R_2 y Q_2 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_2 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

R_3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6, alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6 o aralquilo C_7-C_{14}, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxi y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino

di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros), o

R_3 y P_3, junto con el átomo de carbono al que está unido R_3 y el átomo de nitrógeno al que está unido P_3, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

R_3 y Q_3, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

excepto cuando R_3 y P_3 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con un halógeno) y aminoalquilo C_1-C_6 (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, donde el amino cíclico de 4 a 8 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos),

excepto cuando R_3 y Q_3 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_3 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

R_4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, o

R_4 y P_4, junto con el átomo de carbono al que está unido R_4 y el átomo de nitrógeno al que está unido P_4, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7

miembros, o

R_4 y Q_4, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

excepto cuando R_4 y P_4 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con un halógeno) y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros),

excepto cuando R_4 y Q_4 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_4 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

R_5 es un alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6, alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6, aralquilo C_7-C_{14}, alquilo C_6-C_{10} ariloxiC_1-C_6, alquilo C_7-C_{14} aralcoxiC_1-C_6 o alquilo heteroarilC_1-C_6 de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, ciano y alquilsulfonilo C_1-C_6, o R_5 junto con R_8

forman un alquileno C_4-C_8, o

R_5 y P_5, junto con el átomo de carbono al que está unido R_5 y el átomo de nitrógeno al que está unido P_5, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

R_5 y Q_5, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

excepto cuando R_5 y P_5 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_5 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, donde el alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con un halógeno) y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros),

excepto cuando R_5 y Q_5 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_5 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

R_6 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, o

R_6 y P_6, junto con el átomo de carbono al que está unido R_6 y el átomo de nitrógeno al que está unido P_6, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

R_6 y Q_6, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo

alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

excepto cuando R_6 y P_6 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_6 es un alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es $-NH_2$, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con un halógeno) y aminocarbonilo (donde el amino es $-NH_2$, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros),

excepto cuando R_6 y Q_6 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

R_7 es un alquilo C_6-C_{10} ariloxiC_1-C_6, aralquilo C_7-C_{14}, alquilo C_7-C_{14} aralcoxiC_1-C_6, o un alquilo heteroarilC_1-C_6 de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, ciano, alquilsulfonilo C_1-C_6 y SF_5, o

R_7 y P_7, junto con el átomo de carbono al que está unido R_7 y el átomo de nitrógeno al que está unido P_7, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

R_7 y Q_7, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

excepto cuando R_7 y P_7 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_7 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, donde el alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es $-NH_2$, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con un halógeno) y aminocarbonilo (donde el amino es $-NH_2$, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros),

excepto cuando R_7 y Q_7 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_7 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

R_8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 , alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6, alquilo C_2-C_6 alqueniloxicarbonilC_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6, alquilo C_6-C_{10} ariloxiC_1-C_6, aralquilo C_7-C_{14}, alquilo C_7-C_{14} aralcoxiC_1-C_6, alquilo heteroarilC_1-C_6 de 5 a 10 miembros o alquilo heteroarilC_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, carboxi, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, ciano, amino (donde el amino es $-NH_2$, un amino protegido, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-

C_6 o un amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con halógeno), aminocarbonilo (donde el amino es $-NH_2$, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o un amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con halógeno), heterocicloalquilideno de 4 a 7 miembros, heterocicloalquilideno protegido de 4 a 7 miembros, heterociclilo de 4 a 7 miembros, y heterociclilo protegido de 4 a 7 miembros, o R_8 junto con R_5 forman un alquileno C_4-C_8, o

R_8 y P_8, junto con el átomo de carbono al que está unido R_8 y el átomo de nitrógeno al que está unido P_8, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, donde el anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros se fusiona opcionalmente con un anillo de carbono saturado o un anillo aromático, el anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con halógeno, oxo, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros, amino cíclico de 4 a 8 miembros (donde el amino cíclico se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos) u OS_8, y S_8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, aralquilo C_7-C_{14} (donde el aralquilo se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6), o alquilo heteroarilC_1-C_6 de 5 a 10 miembros, o

R_8 y Q_8, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

excepto cuando R_8 y P_8 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7

miembros, P_8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquenilo C_1-C_6 alcoxiC_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo de 4 a 7 miembros, alquilo heterociclilC_1-C_6 de 4 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10}, aralquilo C_7-C_{14}, heteroarilo de 5 a 10 miembros o alquilo heteroarilC_1-C_6 de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con halógeno o alquilo C_1-C_6), y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6, o amino cíclico de 4 a 8 miembros),

excepto cuando R_8 y Q_8 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_8 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

R_9 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, C_1-C_6 alquilo alcoxiC_1-C_6, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6, aralquilo C_7-C_{14} o alquilo heteroarilC_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros), y alquilsulfonilo C_1-C_6, o

R_9 y P_9, junto con el átomo de carbono al que está unido R_9 y el átomo de

nitrógeno al que está unido P_9, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

R_9 y Q_9, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

excepto cuando R_9 y P_9 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_9 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, donde el alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con un halógeno) y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros),

excepto cuando R_9 y Q_9 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_9 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6,

R_{10} es un alquilo C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6, alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6 o aralquilo C_7-C_{14}, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi y alquilsulfonilo C_1-C_6, o

R_{10} y P_{10}, junto con el átomo de carbono al que está unido R_{10} y el átomo de nitrógeno al que está unido P_{10}, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7

miembros, o

R_{10} y Q_{10}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

excepto cuando R_{10} y P_{10} forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, donde el alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con un halógeno) y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros),

excepto cuando R_{10} y Q_{10} forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_{10} es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6, y

L_{11} es -CHM_{11}-, -$(CH_2)_nS(CH_2)_m$-, -$(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m$- o -$(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m$-, donde n y m son cada uno independientemente 1 o 2,

R_{11} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6, aralquilo C_7-C_{14} o aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo,

hidroxi, alquilo C_1-C_6, heterociclilo de 4 a 7 miembros, aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros), y alquilsulfonilo C_1-C_6, o R_{11} es una cadena peptídica que comprende 1 a 4 residuo de aminoácidos, o

R_{11} y P_{11}, junto con el átomo de carbono al que está unido R_{11} y el átomo de nitrógeno al que está unido P_{11}, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

R_{11} y Q_{11}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, o

R_{11} y M_{11}, junto con el átomo de carbono al que está unido R_{11} y el átomo de carbono al que está unido M_{11}, forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros,

excepto cuando R_{11} y P_{11} forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, donde el alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con un halógeno) y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros),

excepto cuando R_{11} y Q_{11} forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_{11} es hidrógeno o un alquilo

C_1-C_6,

excepto cuando R_{11} y M_{11} forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros, M_{11} es hidrógeno, y

por lo menos 3 de P_2 a P_{11} no son hidrógeno.

[13] El compuesto de péptidos cíclicos una sal o solvato de este, según [1] o [12], donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de péptidos cíclicos que se presentan en la Tabla 24.

[14] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de péptidos cíclicos o una sal o solvato de este según cualesquiera de [1] a [13].

[15] Un aminoácido que se presenta en la Tabla 5 o en la Tabla 6, o una sal o solvato de este.

[16] Un inhibidor de la unión entre el Kras y el SOS, que comprende una cantidad eficaz del compuesto de péptidos cíclicos, o una sal o solvato de este, según cualesquiera de [1] a [13].

[17] Composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto; la composición farmacéutica comprende una cantidad eficaz del compuesto de péptidos cíclicos, o una sal o solvato de este, según cualesquiera de [1] a [13].

[18] La composición farmacéutica según [17], donde el cáncer es de páncreas.

[19] La composición farmacéutica según cualesquiera de [17] a [18], donde el sujeto es un humano.

[Efectos de la invención]

[0016]

La presente invención puede dar a conocer compuestos nuevos de péptidos cíclicos que tienen acción antitumoral, los aminoácidos no naturales para usar en la producción de los compuestos de péptidos cíclicos y los métodos de producción de estos.

[Descripción de las realizaciones]

[0017]

(Abreviaturas)

Las abreviaciones que se usan en el presente documento son las siguientes.

AA: Acetato de amonio

Grupo de asignación: Grupo de aliloxicarbonilo

Grupo Boc: grupo *tert*-Butoxicarbonilo

Grupo Cbz: Grupo del benciloxicarbonilo

CSA: (+)-10-Ácido alcanforsulfónico

DBU: 1,8-Diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno

DCC: N,N'-Diclohexilcarbodiimida

DCM: Diclorometano

DCE: 1,2-Dicloroetano

DEAD: Dietil azodicarboxilato

DMA: Dimetilacetamida

DMF: N,N-Dimetilformamida

DIAD: Diisopropil azodicarboxilato

DIC: N,N'-Diisopropilcarbodiimida

DIPEA: N,N-Diisopropilletina

DMAP: N,N-Dimetil-4-aminopiridina

Grupo t-Bu: grupo *tert*-butilo

dtbbpy: 4,4'-Di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético

FA: Ácido fórmico

Grupo Fmoc: Grupo 9-Fluorenilmetiloxicarbonilo

NMP: N-metil-2-pirrolidona

TBME: t-Butil metil éter

TES: Trietilsilano

TFA: ácido Trifluoroacético

TFE: 2,2,2-Trifluoroetanol

THF: Tetrahidrofurano

THP: Tetrahidropiranilo

TMSCl: Cloruro de trimetilsililo

HFIP: 1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropil alcohol

HOAt: 1-Hidroxi-7-azabenzotriazol

HOBt: 1-Hidroxibenzotriazol

HOOBt: 3,4-Dihidro-3-hidroxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazina

IPAC: Acetato de isopropilo

oxima: Etil ciano(hidroxiimino)acetato

PPTS: p-toluenosulfonato de piridinio

Pis: 2-Fenilisopropilo

WSCI·HCl: Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

TIPS: Triisopropilsilano

TfOH: Ácido trifluorometanosulfónico

HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

DMSO: Dimetilsulfóxido

Fmoc-Cl: (9H-Fluoren-9-yl)metil carbonocloridato

Fmoc-OSu: Carbonato de 9-Fluorenilmetilo N-succinimidilo

Grupo Ns: grupo o-Nitrobencenosulfonilo

Grupo Trt: Grupo trifenilmetilo

Grupo Troc: Grupo 2,2,2-Tricloroetoxicarbonilo

[0018]

(Definiciones de grupos funcionales y similares)

Los ejemplos de “átomos de halógeno” en el presente documento incluyen F, Cl, Br e I.

[0019]

En el presente documento, “alquilo” significa un grupo monovalente derivado de la eliminación de cualquier átomo de hidrógeno de un hidrocarburo alifático, y tiene un subconjunto de hidrocarburo o estructuras de grupo de hidrocarburo que no contienen ni un heteroátomo (un átomo que no sea de carbono ni de

hidrógeno) ni un enlace insaturado de carbono-carbono, pero que sí contiene átomos de hidrógeno y carbono en su cadena principal. El alquilo comprende alquilos lineales y ramificados. Específicamente, el alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (C_1-C_{20}, en adelante "C_p-C_q" lo que significa que el número de átomos de carbono es de p a q), y es preferentemente alquilo C_1-C_{10}, y más preferentemente alquilo C_1-C_6. Algunos ejemplos específicos de alquilo incluyen el metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, isobutilo (2-metilpropilo), n-pentilo, s-pentilo (1-metilbutilo), t-pentilo (1,1-dimetilpropilo), neopentilo (2,2-dimetilpropilo), isopentilo (3-metilbutilo), 3-pentilo (1-etilpropilo), 1,2-dimetilpropilo, 2-metilbutilo, nhexilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1,1,2,2-tetrametilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo y 2-etilbutilo.

[0020]

En el presente documento, "alquenilo" significa un grupo monovalente que tiene por lo menos un enlace doble (dos átomos de carbono SP^2 adyacentes). Según la configuración de un enlace doble y un sustituyente (si lo hubiere), la forma geométrica del enlace doble puede ser entgegen (E) o zusammen (Z) así como una configuración cis o trans. El alquenilo comprende alquenilos lineales y ramificados. El alquenilo es preferentemente alquenilo C_2-C_{10} y más preferentemente alquenilo C_2-C_6, y algunos ejemplos específicos incluyen el vinilo, alilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo (incluidas las formas cis y trans), 3-butenilo, pentenilo, 3-metil-2-butenilo y hexenilo.

[0021]

En el presente documento, “alquinilo” significa un grupo monovalente que tiene por lo menos un enlace triple (dos átomos de carbono SP adyacentes). El alquinilo comprende alquilos lineales y ramificados. El alquinilo es preferentemente alquinilo C_2-C_{10}, y más preferentemente alquinilo C_2-C_6, y algunos ejemplos específicos incluyen el etinilo, 1-propinilo, propargilo, 3-butinilo, pentilo, hexinilo, 3-fenil-2-propinilo, 3-(2'-fluorofenil)-2-propinilo, 2-hidroxi-2-propinilo, 3-(3-fluorofenil)-2-propinilo y 3-metil-(5-fenil)-4-pentilo.

[0022]

En el presente documento, “cicloalquilo” significa un grupo de hidrocarburos alifáticos monovalentes cíclicos saturados o parcialmente saturados e incluye un anillo monocíclico, un anillo bicíclico y un anillo espiro. El cicloalquilo es preferentemente cicloalquilo C_3-C_8, y algunos ejemplos específicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclo[2.2.1]heptilo y espiro[3.3]heptilo.

[0023]

En el presente documento, “arilo” significa un anillo de hidrocarburos aromáticos monovalentes, y es preferentemente arilo C_6-C_{10}. Algunos ejemplos específicos de arilo incluyen el fenilo y el naftilo (por ejemplo, 1-naftilo y 2-naftilo).

[0024]

En el presente documento, “heterociclilo” significa un grupo monovalente cíclico no aromático que contiene de 1 a 5 heteroátomos, además de átomos de

carbono. El heterociclilo puede tener un enlace doble y/o triple dentro del anillo, un átomo de carbono dentro del anillo puede oxidarse para formar carbonilo, y el heterociclilo puede ser un anillo monocíclico o un anillo condensado. El número de átomos que constituyen el anillo es preferentemente de 4 a 10 (heterociclilo de 4 a 10 miembros), y más preferentemente de 4 a 7 (heterociclilo de 4 a 7 miembros). Algunos ejemplos específicos de heterociclilo incluyen el azetidinilo, oxiranilo, oxetanilo, azetidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridilo, tetrahidropirimidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, 1,2-tiazinano, tiadiazolidinilo, azetidinilo, oxazolidona, benzodioxanilo, benzoxazolilo, dioxolanilo, dioxanilo, tetrahidropirrol[1,2-c]imidazol, tetanilo, 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, sultam y 2-oxaspiro[3.3]heptilo.

[0025]

En el presente documento, “heterociclilo protegido” significa un grupo en el que uno o más grupos funcionales, como un grupo amino, contenidos en el “heterociclilo” antedicho, están protegidos por un grupo protector, y es preferentemente un heterociclilo protegido de 4 a 7 miembros. Algunos ejemplos específicos del grupo protector incluyen Boc, Fmoc, Cbz, Troc y Alloc, y ejemplos específicos del heterociclilo protegido incluyen la azetidina protegida por Boc.

[0026]

En el presente documento, “heterocicloalquilideno” significa un grupo divalente obtenido mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un átomo de carbono del “heterociclilo” antedicho, en el que una valencia libre forma parte de un enlace doble. El heterocicloalquilideno es preferentemente un heterocicloalquilideno de 4 a 7 miembros, y algunos ejemplos específicos incluyen tetrahidropiran-4-ilideno y azetidin-3-ilideno.

[0027]

En el presente documento, “heterocicloalquilideno protegido” significa un grupo en el que uno o más grupos funcionales, como un grupo amino, contenidos en el “heterocicloalquilideno” antedicho, están protegidos por un grupo protector, y es preferentemente un heterocicloalquilideno protegido de 4 a 7 miembros. Algunos ejemplos específicos del grupo protector incluyen Boc, Fmoc, Cbz, Troc y Alloc, y ejemplos específicos del heterocicloalquilideno protegido incluyen el azetidin-3-ilideno protegido por Boc.

[0028]

En el presente documento, “heteroarilo” significa un grupo monovalente cíclico aromático que contiene de 1 a 5 heteroátomos, además de átomos de carbono. El anillo puede ser un anillo monocíclico, puede ser un anillo condensado formado con otro anillo o puede estar parcialmente saturado. El número de átomos que constituyen el anillo es preferentemente de 5 a 10 (heteroarilo de 5 a 10 miembros) y más preferentemente de 5 a 7 (heteroarilo de 5 a 7 miembros). Algunos ejemplos específicos de heteroarilo incluyen furilo, tienilo, pirrolilo,

imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzodioxolilo, indolizinilo e imidazopiridilo.

[0029]

En el presente documento, “alcoxi” significa un grupo oxi al cual se une el “alquilo” antedicho, y es preferentemente alcoxi C_1-C_6. Algunos ejemplos específicos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, pentiloxi y 3-metilbutoxi.

[0030]

En el presente documento, “alqueniloxi” significa un grupo oxi al cual se une el “alquenilo” antedicho, y es preferentemente alqueniloxi C_2-C_6. Algunos ejemplos específicos de alqueniloxi incluyen viniloxi, aliloxi, 1-propeniloxi, 2-propeniloxi, 1-buteniloxi, 2-buteniloxi (incluidas las formas cis y trans), 3-buteniloxi, penteniloxi y hexeniloxi.

[0031]

En el presente documento, “cicloalcoxi” significa un grupo oxi al cual se une el “cicloalquilo” antedicho, y es preferentemente cicloalcoxi C_3-C_8. Algunos ejemplos específicos de cicloalcoxi incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi y ciclopentyloxi.

[0032]

En el presente documento, “ariloxi” significa un grupo oxi al cual se une el “arilo” antedicho, y es preferentemente ariloxi C_6-C_{10}. Algunos ejemplos específicos de ariloxi incluyen el fenoxi, 1-naftiloxi y 2-naftiloxi.

[0033]

En el presente documento, “amino” significa -NH_2 en un sentido estricto y -NRR' en un sentido amplio, donde R y R' se seleccionan independientemente del hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, o R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo. El amino es preferentemente NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6, amino cíclico de 4 a 8 miembros o uno similar.

[0034]

En el presente documento, “monoalquilamino” significa un grupo que corresponde al “amino” antedicho donde R es hidrógeno y R' es el “alquilo” antedicho, y es preferentemente alquilamino mono-C_1-C_6. Algunos ejemplos específicos de monoalquilamino incluyen metilamino, etilamino, n-propilamino, i-propilamino, n-butilamino, s-butilamino, y t-butilamino.

[0035]

En el presente documento, “dialquilamino” significa un grupo que corresponde al “amino” antedicho donde R y R' son independientemente el “alquilo” antedicho, y es preferentemente alquilamino di-C_1-C_6. Algunos ejemplos específicos de dialquilamino incluyen el dimetilamino y el dietilamino.

[0036]

En el presente documento, “amino cíclico” significa un grupo que corresponde al “amino” antedicho, donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo, y es preferentemente un amino cíclico de 4 a 8 miembros. Algunos ejemplos específicos de amino cíclico incluyen 1-azetidilo, 1-pirrolidilo, 1-piperidilo, 1-piperazilo, 4-morfolinilo, 3-oxazolidilo, 1,1-dioxidetiomorfolinil-4-ilo y 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilo.

[0037]

En el presente documento, “amino protegido” significa un grupo amino protegido con cualquier grupo protector. Algunos ejemplos específicos de amino protegido incluyen el amino protegido con grupos protectores tales como Boc, Fmoc, Cbz, Troc o Alloc.

[0038]

En el presente documento, “aminocarbonilo” significa un grupo carbonilo al cual está unido el “amino” antedicho, y es preferentemente alquilaminocarbonilo -$CONH_2$, mono-C_1-C_6, alquilaminocarbonilo di-C_1-C_6 y un aminocarbonilo cíclico de 4 a 8 miembros. Algunos ejemplos específicos de aminocarbonilo incluyen -$CONH_2$, dimetilaminocarbonilo, 1-azetidinilcarbonilo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo, 1-piperazinilcarbonilo, 4-morfolinilcarbonilo, 3-oxazolidinilcarbonilo, 1,1-dioxidetiomorfolinil-4-ilcarbonilo y 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilcarbonilo.

[0039]

En el presente documento, “alqueniloxicarbonilo” significa un grupo carbonilo al cual se une el “alqueniloxi” antedicho, y es preferentemente alqueniloxicarbonilo C_2-C_6. Algunos ejemplos específicos de alqueniloxicarbonilo incluyen viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 1-propeniloxicarbonilo, 2-propeniloxicarbonilo, 1-buteniloxicarbonilo, 2-buteniloxicarbonilo (incluidas las formas cis y trans), 3-buteniloxicarbonilo, penteniloxicarbonilo y hexeniloxicarbonilo.

[0040]

En el presente documento, “alquilsulfonilo” significa un grupo sulfonilo al cual se une el “alquilo” antedicho, y es preferentemente alquilsulfonilo C_1-C_6. Un ejemplo específico del alquilsulfonilo es el metilsulfonilo.

[0041]

En el presente documento, “hidroxialquilo” significa un grupo en el que uno o más de un hidrógeno del “alquilo” antedicho se reemplaza con grupos hidroxilo, y es preferentemente hidroxialquilo C_1-C_6. Algunos ejemplos específicos de hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo y 5-hidroxipentilo.

[0042]

En el presente documento, “haloalquilo” significa un grupo en el que uno o más de un hidrógeno del “alquilo” antedicho se reemplaza con grupos halógeno, y es preferentemente haloalquilo C_1-C_6 y más preferentemente fluroalquilo C_1-C_6. Algunos ejemplos específicos de haloalquilo incluyen el difluorometilo, el trifluorometilo, el 2,2-difluoroetilo, el 2,2,2-trifluoroetilo, el 3,3-difluoropropilo, el

4,4-difluorobutilo y el 5,5-difluoropentil.

[0043]

En el presente documento, “cianoalquilo” significa un grupo en el que uno o más de un hidrógeno del “alquilo” antedicho se reemplaza con grupos ciano, y es preferentemente cianoalquilo C_1-C_6. Algunos ejemplos específicos de cianoalquilo incluyen cianometilo y 2-cianoetilo.

[0044]

En el presente documento, “aminoalquilo” significa un grupo en el que uno o más de un hidrógeno del “alquilo” antedicho se reemplaza con el “amino” antedicho, y es preferentemente aminoalquilo C_1-C_6. Algunos ejemplos específicos de aminoalquilo incluyen 1-piridilmetilo, 2-(1-piperidil)etilo, 3-(1-piperidil)propilo y 4-aminobutilo.

[0045]

En el presente documento, “carboxialquilo” significa un grupo en el que uno o más de un hidrógeno del “alquilo” antedicho se reemplaza con grupos carboxi, y es preferentemente carboxialquilo C_2-C_6. Un ejemplo específico del carboxialquilo es el carboximetilo.

[0046]

En el presente documento, “alqueniloxicarboniloalquilo” significa un grupo en el cual uno o más de un hidrógeno del “alquilo” antedicho se reemplaza con el “alqueniloxicarboniloalquilo” antedicho, y es preferentemente alquilo C_2-C_6 alqueniloxicarboniloalquilo C_1-C_6 y más preferentemente alquilo C_2-C_6

alqueniloxicarboniloalquilo C_1-C_2. Algunos ejemplos específicos de alqueniloxicarboniloalquilo incluyen el aliloxicarbonilmetilo y 2-(aliloxicarbonil)etilo.

[0047]

En el presente documento, “alcoxialquilo” significa un grupo en el cual uno o más de un hidrógeno del “alquilo” antedicho se reemplaza con el “alcoxi” antedicho, y es preferentemente alquilo C_1-C_6 alcoxi C_1-C_6 y más preferentemente alquilo C_1-C_6 alcoxi C_1-C_2. Algunos ejemplos específicos de alcoxialquilo incluyen metoximetilo, etoximetilo, 1-propoximetilo, 2-propoximetilo, n-butoximetilo, i-butoximetilo, s-butoximetilo, t-butoximetilo, pentiloximetilo, 3-metilbutoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo y 2-etoxietilo.

[0048]

En el presente documento, “cicloalquilalquilo” significa un grupo en el cual uno o más de un hidrógeno del “alquilo” antedicho se reemplaza con el “cicloalquilo” antedicho, y es preferentemente alquilo C_3-C_8 cicloalquilo C_1-C_6 y más preferentemente alquilo C_3-C_6 cicloalquilo C_1-C_2. Algunos ejemplos específicos de cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

[0049]

En el presente documento, “cicloalcoxilalquilo” significa un grupo en el cual uno o más de un hidrógeno del “alquilo” antedicho se reemplaza con el “cicloalcoxi” antedicho, y es preferentemente alquilo C_3-C_8 cicloalcoxi C_1-C_6 y más

preferentemente alquilo C_3-C_6 cicloalcoxi C_1-C_2. Algunos ejemplos específicos del cicloalcoxialquilo incluyen el ciclopropoximetilo y el ciclobutoximetilo.

[0050]

En el presente documento, “heterociclilalquilo” significa un grupo en el cual uno o más de un hidrógeno del “alquilo” antedicho se reemplaza con el “heterociclilo” antedicho, y es preferentemente alquilo heterociclilo C_1-C_6 de 4 a 7 miembros y más preferentemente alquilo heterociclilo C_1-C_2 de 4 a 7 miembros. Algunos ejemplos específicos de heterociclilalquilo incluyen 2-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)etilo y 2-(azetidin-3-il)etilo.

[0051]

En el presente documento, “alquilsulfonilalquilo” significa un grupo en el cual uno o más de un hidrógeno del “alquilo” antedicho se reemplaza con el “alquilsulfonilo” antedicho, y es preferentemente alquilo C_1-C_6 alquilsulfonilo C_1-C_6 y más preferentemente alquilo C_1-C_6 alquilsulfonilo C_1-C_2. Algunos ejemplos específicos de alquilsulfonilalquilo incluyen el metilsulfonilmetilo y el 2-(metilsulfonil)etilo.

[0052]

En el presente documento, “aminocarbonilalquilo” significa un grupo en el cual uno o más de un hidrógeno del “alquilo” antedicho se reemplaza con el “aminocarbonilo” antedicho, y es preferentemente alquilo aminocarbonilo C_1-C_6 y más preferentemente alquilo aminocarbonilo C_1-C_4. Algunos ejemplos específicos de aminocarboniloalquilo incluyen metilaminocarbonilmetilo,

dimetilaminocarbonilmetilo, t-butilaminocarbonilmetilo, 1-azetidinilcarbonilmetilo, 1-pirrolidinilcarbonilmetilo, 1-piperidinilcarbonilmetilo, 4-morfolinilcarbonilmetilo, 2-(metilaminocarbonilo) etilo, 2-(dimetilaminocarbonilo) etilo, 2-(1-azetidinilcarbonilo) etilo, 2-(1-pirrolidinilcarbonilo) etilo, 2-(4-morfolinilcarbonilo) etilo, 3-(dimetilaminocarbonilo) propilo y 4-(dimetilaminocarbonilo) butilo.

[0053]

En el presente documento, “ariloxialquilo” significa un grupo en el cual uno o más de un hidrógeno del “alquilo” antedicho se reemplaza con el “ariloxi” antedicho, y es preferentemente alquilo C_6-C_{10} ariloxi C_1-C_6 y más preferentemente alquilo C_6-C_{10} ariloxi C_1-C_2. Algunos ejemplos específicos de ariloxialquilo incluyen fenoximetilo y 2-fenoxietilo.

[0054]

En el presente documento, “aralquilo (arilalquilo)” significa un grupo en el cual uno o más de un átomo de hidrógeno del “alquilo” antedicho se reemplaza con el “arilo” antedicho, y es preferentemente alquilo aralquilo C_7-C_{14} y más preferentemente aralquilo C_7-C_{10}. Algunos ejemplos específicos del aralquilo incluyen el bencilo, el fenetilo y el 3-fenilpropilo.

[0055]

En el presente documento, “aralcoxi” significa un grupo oxi al cual se une el “aralquilo” antedicho, y es preferentemente aralcoxi C_7-C_{14} y más preferentemente aralcoxi C_7-C_{10}. Algunos ejemplos específicos de aralcoxi incluyen benciloxi, fenetiloxi y 3-fenilpropoxi.

[0056]

En el presente documento, “aralcoxialquilo” significa un grupo en el cual uno o más de un hidrógeno del “alquilo” antedicho se reemplaza con el “aralcoxi” antedicho, y es preferentemente alquilo C_7-C_{14} aralcoxi C_1-C_6 y más preferentemente alquilo C_7-C_{14} aralcoxi C_1-C_2. Algunos ejemplos específicos de aralcoxialquilo incluyen benciloximetilo y 1-(benciloxi)etilo.

[0057]

En el presente documento, “heteroarilalquilo” significa un grupo en el cual uno o más de un átomo de hidrógeno del “alquilo” antedicho se reemplaza con el “heteroarilo” antedicho, y es preferentemente alquilo heteroarilo C_1-C_6 de 5 a 10 miembros y más preferentemente alquilo heteroarilo C_1-C_2 de 5 a 10 miembros. Algunos ejemplos específicos de heteroarilalquilo incluyen 3-tienilmetilo, 4-tiazolilmetilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 2-(2-piridil)etilo, 2-(3-piridil)etilo, 2-(4-piridil)etilo, 2-(6-quinolil)etilo, 2-(7-quinolil)etilo, 2-(6-indolil)etilo, 2-(5-indolil)etilo y 2-(5-benzofuranil)etil.

[0058]

En el presente documento, “heteroarilalcoxi” significa un grupo oxi al cual se une el “heteroarilalquilo” antedicho, y es preferentemente alcoxi heteroarilo C_1-C_6 de 5 a 10 miembros, y más preferentemente alcoxi heteroarilC_1-C_2 de 5 a 10 miembros. Algunos ejemplos específicos de heteroarilalcoxi incluyen 3-tienilmetoxi y 3-piridilmetoxi.

[0059]

En el presente documento, “heteroarilalcoxialquilo” significa un grupo en el cual uno o más de un hidrógeno del “alquilo” antedicho se reemplaza con el “heteroarilalcoxi” antedicho, y es preferentemente alquilo heteroaril C_1-C_6 alcoxi C_1-C_6 de 5 a 10 miembros y más preferentemente alquilo heteroaril C_1-C_2 alcoxi C_1-C_2 de 5 a 10 miembros. Un ejemplo específico del heteroarilalcoxilo es el 3-piridilmetoximetilo.

[0060]

En el presente documento, “heterocicloalquilidenalquilo” significa un grupo en el cual uno o más de un hidrógeno del “alquilo” antedicho se reemplaza con el “heterocicloalquilideno” antedicho, y es preferentemente alquilo heterocicloalquilideno C_1-C_6 de 4 a 7 miembros, y más preferentemente alquilo heterocicloalquilideno C_1-C_2 de 4 a 7 miembros. Algunos ejemplos específicos de heterocicloalquilidenalquilo incluyen el tetrahidro-4H-piran-4-ilidenmetilo y azetidin-3-ilidenmetilo.

[0061]

En el presente documento, “alcoxialquenilo” significa un grupo en el que uno o más de un hidrógeno del “alquenilo” antedicho se reemplaza con el “alcoxi” antedicho, y es preferentemente alcoxi C_1-C_6 y alquenilo C_2-C_6. Un ejemplo específico del alcoxialquenilo es el (E)-4-metoxibut-2-en-1-ilo.

[0062]

En el presente documento, “aminocarboniloalquenilo” significa un grupo en el que uno o más de un hidrógeno del “alquenilo” antedicho se reemplaza con el

“aminocarbonilo” antedicho, y es preferentemente alquenilo aminocarbonilo C_2-C_6. Un ejemplo específico del aminocarbonilalquenilo es el (E)-3-(dimetilaminocarbonilcarbonilo)-prop-2-en-1-ilo.

[0063]

En el presente documento, “haloalcoxi” significa un grupo en el que uno o más de un hidrógeno del “alcoxi” antedicho se reemplaza con grupos halógeno, y es preferentemente haloalcoxi C_1-C_6. Algunos ejemplos específicos del haloalcoxi incluyen difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

[0064]

En el presente documento, “alquileno” significa un grupo divalente que deriva de volver a eliminar cualquier átomo de hidrógeno del “alquilo” antedicho, y es preferentemente alquileno C_4-C_8. Algunos ejemplos específicos del alquileno incluyen $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-(Ch_2)_7-$y $-(CH_2)_8-$.

[0065]

En el presente documento, “anillo alicíclico” significa un anillo de hidrocarburos no aromático. El anillo alicíclico puede tener un enlace no saturado dentro del anillo, y puede ser un anillo policíclico que tenga dos o más anillos. Un átomo de carbono que constituye el anillo puede oxidarse para formar carbonilo. El anillo alicíclico es preferentemente un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros, y algunos ejemplos específicos incluyen un anillo de ciclopropano, un anillo de ciclobutano,

un anillo de ciclopentano, un anillo de ciclohexano, un anillo de cicloheptano, un anillo de ciclooctano y un anillo de biciclo[2.2.1]heptano.

[0066]

En el presente documento, “anillo heterocíclico saturado” significa un anillo heterocíclico no aromático que contiene de 1 a 5 heteroátomos, además de átomos de carbono, y que no contiene un enlace doble y/o triple dentro del anillo. El anillo heterocíclico saturado puede ser un anillo monocíclico o puede formar un anillo condensado con otro anillo, por ejemplo, un anillo aromático, tal como un anillo de benceno. Cuando el anillo heterocíclico saturado forma un anillo condensado, el anillo heterocíclico saturado es preferentemente un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, y algunos ejemplos específicos incluyen un anillo de azetidina, un anillo de oxetano, un anillo de tetrahidrofurano, un anillo de tetrahidropirano, un anillo de morfolina, un anillo de tiomorfolina, un anillo de pirrolidina, un anillo de 4-oxopirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de 4-oxopiperidina, un anillo de piperazina, un anillo de pirazolidina, un anillo de imidazolidina, un anillo de oxazolidina, un anillo de isoxazolidina, un anillo de tiazolidina, un anillo de isotiazolidina, un anillo de tiadiazolidina, un anillo de oxazolidona, un anillo de dioxolano, un anillo de dioxano, un anillo de tietano, un anillo de octahidroindol y un anillo de indolina.

[0067]

En el presente documento, “cadena de péptidos” significa una cadena de péptidos en la que 1, 2, 3, 4 o más aminoácidos naturales y/o aminoácidos no

naturales se conectan mediante un enlace amida y/o un enlace éster. La cadena de péptidos es preferentemente una cadena de péptidos que comprende de 1 a 4 residuos de aminoácidos, y más preferentemente una cadena de péptidos que comprende de 1 a 4 residuos de aminoácidos.

[0068]

En el presente documento, “opcionalmente sustituido” significa que un grupo puede sustituirse con cualquier sustituyente.

[0069]

En el presente documento, “opcionalmente protegido” significa que un grupo puede protegerse con cualquier grupo protector.

[0070]

En el presente documento, “uno o más de uno” significa uno, dos o más. Cuando “uno o más de uno” se utiliza en un contexto relacionado con el sustituyente de un grupo, la frase significa un número que abarca desde uno hasta el número máximo de sustituciones permitidas en ese grupo. Algunos ejemplos específicos de “uno o más de uno” incluyen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y/o un número mayor.

[0071]

El compuesto de la presente invención puede ser una sal de este, y preferentemente una sal química o farmacéuticamente aceptable de este. Además, el compuesto de la presente invención o una sal de este puede ser un solvato de este, y preferentemente un solvato química o farmacéuticamente aceptable de este. Algunos ejemplos de sales del compuesto de la presente

invención incluyen clorhidrato; bromuro de hidrógeno; yoduro de hidrógeno; fosfato; fosfonato; sulfato; sulfonatos tales como metansulfonato y p-toluenosulfonato; carboxilatos tales como acetato, citrato, malato, tartrato, succinato y salicilato; sales metálicas alcalinas tales como una sal de sodio y una sal de potasio; sales metálicas alcalinotérreas tales como una sal de magnesio y una sal de calcio y sales de amonio tales como una sal de amonio, una sal de alquilamonio, una sal de dialquilamonio, una sal de trialquilamonio y una sal de tetraquilamonio. Estas sales se producen, por ejemplo, al poner al compuesto en contacto con un ácido o una base que se pueda usar para la elaboración de productos farmacéuticos. En la presente invención, un solvato de un compuesto se refiere a un fenómeno en el que las moléculas del solvente atraen con fuerza a las moléculas del solvato en una solución y forman un grupo molecular, el cual se llama hidrato cuando el solvente es agua. El solvato del compuesto de la presente invención es preferentemente un hidrato, y algunos ejemplos específicos de dichos hidratos incluyen mono- a deca-hidratos, preferentemente mono- a penta-hidratos, y más preferentemente mono- a tri-hidratos. El solvato del compuesto de la presente invención incluye no solo un solvato formado por un solvente solo, tales como agua, alcohol (p. ej., metanol, etanol, 1-propanol, o 2-propanol), o dimetilformamida, pero también un solvato formado de una pluralidad de solventes.

[0072]

El término “aminoácido”, tal como se utiliza en el presente documento, incluye

aminoácidos naturales y no naturales. El término “aminoácido natural”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a Gly, Ala, Ser, Thr, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, His, Glu, Asp, Gln, Asn, Cys, Met, Lys, Arg o Pro. Los ejemplos de aminoácidos incluyen, a mero título enunciativo, β-aminoácidos, γ-aminoácidos, D-aminoácidos, N-aminoácidos sustituidos, α, α-aminoácidos sustituidos, aminoácidos con cadenas laterales diferentes a las de los aminoácidos naturales y ácidos hidroxicarboxílicos. Los aminoácidos del presente documento pueden tener cualquier estructura. No existe ninguna limitación particular para la selección de la cadena lateral de aminoácidos, pero. además de un átomo de hidrógeno, puede seleccionarse libremente entre, por ejemplo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo aralquilo y un grupo cicloalquilo. Uno o dos grupos de metileno no adyacentes en dicho grupo se sustituyen opcionalmente con un átomo de oxígeno, un grupo carbonilo (-CO-) o un grupo sulfonilo (-SO_2-). Cada grupo puede tener un sustituyente y no hay limitaciones con respecto al sustituyente. Por ejemplo, se puede elegir libre e independientemente uno o más sustituyentes de cualquier sustituyente, incluido un átomo de halógeno, un átomo O, un átomo S, un átomo N, un átomo B, un átomo Si o un átomo P. Algunos ejemplos incluyen un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo aralquilo y un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituidos. En una realización no exhaustiva, los aminoácidos en el presente documento pueden ser compuestos que tienen un grupo carboxi y un grupo

amino en la misma molécula (incluso en este caso, los iminoácidos tales como la prolina y la hidroxiprolina también están incluidos en los aminoácidos).

[0073]

El grupo amino principal de la cadena de un aminoácido puede ser no sustituido (un grupo NH_2) o sustituido (es decir un grupo -NHR, donde R representa alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o cicloalquilo que puede tener un sustituyente; uno o dos grupos no adyacentes de metileno en tal grupo pueden sustituirse con un átomo de oxígeno, un grupo carbonil (-CO-) o un grupo sulfonil ($-SO_2-$), y la cadena de carbono unida al átomo N y al átomo de carbono en la posición α puede formar un anillo, como en la prolina). El sustituyente R se selecciona como el sustituyente en la cadena lateral de aminoácidos antedicha. Cuando se sustituye el grupo amino de la cadena principal, R se incluye en la "cadena lateral de aminoácidos", tal como se utiliza en el presente documento. En el presente documento, dichos aminoácidos en los que se sustituye el grupo amino de la cadena principal se llaman "N-aminoácidos sustituidos". Los ejemplos preferentes de los "N-aminoácidos sustituidos", tal como se utilizan en el presente documento incluyen, a mero título enunciativo, ácidos N-alquilamino, ácidos N-C_1-C_6 alquilamino, ácidos N-C_1-C_4 alquilamino y ácidos N-metilamino.

[0074]

Los "aminoácidos", tal como se utilizan en el presente documento y que constituyen un compuesto de péptidos, incluyen todos los isótopos correspondientes a cada aminoácido. El isótopo del "aminoácido" se refiere a

uno que tiene al menos un átomo sustituido por un átomo del mismo número atómico (número de protones) y diferente número de masa (número total de protones y neutrones). Algunos ejemplos de isótopos contenidos en el "aminoácido" que constituyen los compuestos de péptidos de la presente invención incluyen un átomo de hidrógeno, un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de fósforo, un átomo de azufre, un átomo de flúor y un átomo de cloro, que incluyen respectivamente ^{2}H y ^{3}H; ^{13}C y ^{14}C; ^{15}N; ^{17}O y ^{18}O; ^{31}P y ^{32}P; ^{35}S; ^{18}F y ^{36}Cl.

[0075]

Los sustituyentes que contienen un átomo de halógeno, tal como se utiliza en el presente documento, incluyen un grupo alquilo sustituido por halógeno, un grupo cicloalquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo o un grupo aralquilo. Algunos ejemplos más específicos incluyen el fluoroalquilo, el difluoroalquilo y el trifluoroalquilo.

[0076]

Los sustituyentes que contienen un átomo O incluyen grupos como el hidroxilo (-OH), oxi (-OR), carbonilo (-C=O-R), carboxilo (-CO_2H), oxicarbonilo (-C=O-OR), carboniloxi (-O-C=O-R), tiocarbonilo (-C=O-SR), carboniltio (-S-C=O-R), aminocarbonilo (-C=O-NHR), carbonilamino (-NH-C=O-R), oxicarbonilamino (-NH-C=O-OR), sulfonilamino (-NH-SO_2-R), aminosulfonilo (-SO_2-NHR), sulfamoilamino (-NH-SO_2-NHR), tiocarboxilo (-C=O-SH) y carboxilcarbonilo (-C=O-CO_2H).

[0077]

Algunos ejemplos de oxi (-OR) incluyen alcoxi, cicloalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, ariloxi, heteroariloxi y aralquiloxi. El alcoxi es preferentemente el alcoxi C_1-C_4 y el alcoxi C_1-C_2, y en particular preferentemente metoxi o etoxi.

[0078]

Algunos ejemplos de carbonilo (-C=O-R) incluyen el formilo (-C=O-H), el alquilcarbonilo, el cicloalquilcarbonilo, el alquenilcarbonilo, el alquinilcarbonilo, el arilcarbonilo, el heteroarilcarbonilo y el aralquilcarbonilo.

[0079]

Algunos ejemplos de oxicarbonilo (-C=O-OR) incluyen el alquiloxicarbonilo, el cicloalquiloxicarbonilo, el alqueniloxicarbonilo, el alquiniloxicarbonilo, el ariloxicarbonilo, el heteroariloxicarbonilo y el aralquiloxicarbonilo.

[0080]

Algunos ejemplos de carboniloxi (-O-C=O-R) incluyen el alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi y aralquilcarboniloxi.

[0081]

Algunos ejemplos de tiocarbonilo (-C=O-SR) incluyen el alquiltiocarbonilo, el cicloalquiltiocarbonilo, el alqueniltiocarbonilo, el alquiniltiocarbonilo, el ariltiocarbonilo, el heteroariltiocarbonilo y el aralquiltiocarbonilo.

[0082]

Algunos ejemplos de carboniltio (-S-C=O-R) incluyen el alquilcarboniltio, el

cicloalquilcarboniltio, el alquenilcarboniltio, el alquinilcarboniltio, el arilcarboniltio, el heteroarilcarboniltio y el aralquilcarboniltio.

[0083]

Algunos ejemplos de aminocarbonilo (-C=O-NHR) incluyen el alquilaminocarbonilo (p. el., el alquilaminocarbonilo C1-C6 o C1-C4, en particular el etilaminocarbonilo y el metilaminocarbonilo), el cicloalquilaminocarbonilo, el alquenilaminocarbonilo, el alquinilaminocarbonilo, el arilaminocarbonilo, el heteroarilaminocarbonilo y el aralquilaminocarbonilo. Otros ejemplos incluyen los compuestos en los que el átomo H unido al átomo N en -C=O-NHR se vuelve a sustituir con alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo o aralquilo.

[0084]

Algunos ejemplos de carbonilamino (-NH-C=O-R) incluyen el alquilcarbonilamino, el cicloalquilquilcarbonilamino, el alquenilcarbonilamino, el alquinilcarbonilamino, el arilcarbonilamino, el heteroarbonilamino y el aralquilcarbonilamino. Otros ejemplos incluyen los compuestos en los que el átomo H unido al átomo N en -NH-C=O-R se vuelve a sustituir con alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo o aralquilo.

[0085]

Algunos ejemplos de oxicarbonilamino (-NH-C=O-OR) incluyen el alcoxicarbonilamino, el cicloalcoxicarbonilamino, el alqueniloxicarbonilamino, el alquiniloxicarbonilamino, el ariloxicarbonilamino, el heteroariloxicarbonilamino y el aralquiloxicarbonilamino. Otros ejemplos incluyen los compuestos en los que

el átomo H unido al átomo N en -NH-C=O-OR se vuelve a sustituir con alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo o aralquilo.

[0086]

Algunos ejemplos de sulfonilamino (-NH-SO_2-R) incluyen alquilsulfonilamino, cicloalquilosulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino y aralquilamino. Otros ejemplos incluyen los compuestos en los que el átomo H unido al átomo N en -NH-SO_2-R se vuelve a sustituir con alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo o aralquilo.

[0087]

Algunos ejemplos de aminosulfonilo (-SO_2-NHR) incluyen el alquilaminosulfonilo, el cicloalquilaminosulfonilo, el alquenilaminosulfonilo, el alquinilaminosulfonilo, el arilaminosulfonilo, el heteroarilaminosulfonilo y el aralquilaminosulfonilo. Otros ejemplos incluyen los compuestos en los que el átomo H unido al átomo N en -SO_2-NHR se vuelve a sustituir con alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo o aralquilo.

[0088]

Algunos ejemplos de sulfamoilamino (-NH-SO_2-NHR) incluyen alquilsulfamoilamino, cicloalquilosulfamoilamino, alquenilsulfamoilamino, alquinilsulfamoilamino, arilsulfamoilamino, heteroarilsulfamoilamino y aralquilsulfamoilamino. Los dos átomos H unidos a los átomos N en -NH-SO_2-NHR pueden volver a reemplazarse con sustituyentes seleccionados

independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y aralquilo, y estos dos sustituyentes pueden formar un anillo.

[0089]

Los sustituyentes que contienen un átomo S incluyen grupos tales como el tiol (-SH), el tio (-S-R), el sulfnilo (-S=O-R), el sulfonilo (-SO_2-R) y el sulfo (-SO_3H).

[0090]

Algunos ejemplos de tio (-S-R) incluyen alquiltio, cicloalquiltio, alqueniltio, alquiniltio, ariltio, heteroariltio y aralquiltio.

[0091]

Algunos ejemplos de sulfonilo (-SO_2-R) incluyen el alquilsulfonilo, el cicloalquilosulfonilo, el alquenilsulfonilo, el alquinilsulfonilo, el arilsulfonilo, el heteroarilsulfonilo y el aralquilsulfonilo.

[0092]

Los sustituyentes que contienen un átomo N incluyen grupos tales como el azido (-N_3, también llamado “grupo azido”), el ciano (-CN), el amino primario (-NH_2), el amino secundario (-NH-R; también llamado amino monosustituido), el amino terciario (-NR(R'); también llamado amino sustituido), amidino (-C(=NH)-NH_2), amidino sustituido (-C(=NR)-NR'R"), guanidino (-NH-C(=NH)-NH_2), guanidino sustituido (-NR-C(=NR'")-NR'R"), aminocarbonilamino (-NR-CO-NR'R"), piridilo, piperidino, morfolino y azetidinilo.

[0093]

Algunos ejemplos de amino secundario (-NH-R; amino monosustituido) incluyen el alquilamino, el cicloalquilamino, el alquenilamino, el alquinilamino, el arilamino, el heteroarilamino y el aralquilamino.

[0094]

Algunos ejemplos de amino terciario (-NR(R'); amino disustituido) incluyen los grupos de amino que tienen dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y aralquilo, tales como el alquil(aralquil)amino, donde cualesquiera de esos dos sustituyentes pueden formar un anillo. Algunos ejemplos específicos incluyen el dialquilamino, en particular, el dialquilamino C1-C6, el dialquilamino C1-C4, el dimetilamino y el dietilamino. El término “grupo dialquilamino C_p-C_q”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo amino sustituido por dos grupos alquilo C_p-C_q, donde los dos grupos alquilo C_p-C_q pueden ser iguales o diferentes.

[0095]

Algunos ejemplos de amidino sustituido (-C(=NR)-NR'R") incluyen los grupos en los que tres sustituyentes R, R' y R" en el átomo N se seleccionan cada uno independientemente del alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y aralquilo, tales como el alquil(aralquil)(aril)amidino.

[0096]

Algunos ejemplos de guanidino sustituido (-NR-C(=NR'")-NR'R") incluyen grupos en los que R, R', R", y R'" se seleccionan cada uno independientemente

del alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y aralquilo, o grupos en los que estos sustituyentes forman un anillo.

[0097]

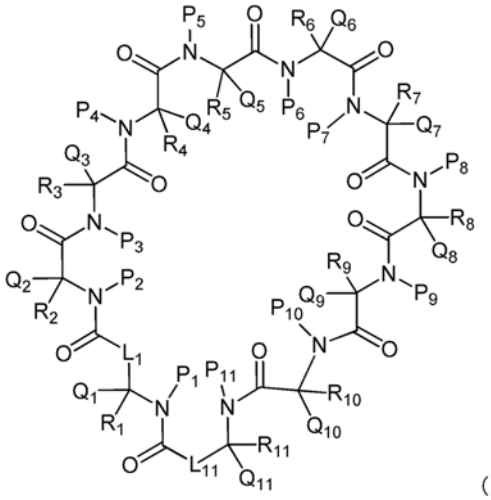
Algunos ejemplos de aminocarbonilamino (-NR-CO-NR'R") incluyen grupos en los que R, R' y R" se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de hidrógeno, un alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y aralquilo, o grupos en los que estos sustituyentes forman un anillo.

[0098]

En el presente documento, un “residuo de aminoácido” que constituye el compuesto de péptidos puede denominarse simplemente “aminoácido”.

[0099]

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de péptidos cíclicos representado por la fórmula (1) que se presenta a continuación, o una sal o solvato de este.



(1)

En la fórmula (1), el anillo está compuesto por 11 residuos de aminoácidos. En el presente documento, el residuo de aminoácido que tiene P_1, Q_1, R_1 y L_1 en la fórmula puede denominarse núcleo 1; el residuo de aminoácidos tiene P_2, Q_2 y R_2 como núcleo 2; el residuo de aminoácidos tiene P_3, Q_3 y R_3 como núcleo 3; el residuo de aminoácidos tiene P_4, Q_4 y R_4 como núcleo 4; el residuo de aminoácidos tiene P_5, Q_5 y R_5 como núcleo 5; el residuo de aminoácidos tiene P_6, Q_6 y R_6 como núcleo 6; el residuo de aminoácidos tiene P_7, Q_7 y R_7 como núcleo 7; el residuo de aminoácidos tiene P_8, Q_8 y R_8 como núcleo 8; el residuo de aminoácidos tiene P_9, Q_9 y R_9 como núcleo 9; el residuo de aminoácidos tiene P_{10}, Q_{10} y R_{10} como núcleo 10 y el residuo de aminoácidos tiene P_{11}, Q_{11}, R_{11} y L_{11} como núcleo 11.

[0100]

En una realización, en la fórmula (1), L_1 es un enlace simple o es $-CHM_1-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$, y L_{11} es un enlace simple o es $-CHM_{11}-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$, donde L_1 o L_{11} es un enlace simple. Es decir, cuando L_1 es un enlace simple, L_{11} es $-CHM_{11}-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$, y cuando L_{11} es un enlace simple, L_1 es $-CHM_1-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m-$, o $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$. M_1 es hidrógeno excepto cuando R_1 y M_1 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros, y M_{11} es hidrógeno excepto cuando R_{11} y M_{11} forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros.

[0101]

Cuando L_1 o L_{11} es $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$, algunos ejemplos específicos de $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$ incluyen $-CH_2SCH_2-$, $-CH_2CH_2SCH_2-$, $-CH_2SCH_2CH_2-$ y $-CH_2CH_2SCH_2CH_2-$.

[0102]

Cuando L_1 o L_{11} es $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m-$, algunos ejemplos específicos de $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m-$ incluyen $-CH_2S(O)CH_2-$, $-CH_2CH_2S(O)CH_2-$, $-CH_2S(O)CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH_2S(O)CH_2CH_2-$.

[0103]

Cuando L_1 o L_{11} es $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$, algunos ejemplos específicos de $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$ incluyen $-CH_2S(O)_2CH_2-$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_2-$, $-CH_2S(O)_2CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2-$.

[0104]

En una realización, en la fórmula (1), R_1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6 o alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi y aminocarbonilo (donde el amino es $-NH_2$, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros), y alquilsulfonilo C_1-C_6.

[0105]

Cuando el núcleo 1 es un α-aminoácido (es decir, L_1 es un enlace simple), R_1

es preferentemente alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 alquilsulfonilC_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 (donde el alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más de un halógeno, aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o un amino cíclico de 4 a 8 miembros), o hidroxi), cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6 o alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6.

[0106]

En esta realización, R_1 es más preferentemente alquilo C_1-C_6, fluoroalquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_4, alquilo metilsulfonilC_1-C_2, alquinilo C_2-C_3; alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_2 opcionalmente sustituido con uno o más de un flúor, alquilaminocarbonilo mono-C_1-C_4 o hidroxi; cicloalquilo C_3-C_6, alquilo C_3-C_6 cicloalquiloC_1-C_2 o alquilo C_3-C_6 cicloalcoxiC_1-C_2.

[0107]

En esta realización, los ejemplos específicos de R_1 incluyen el metilo, etilo, i-propilo, n-propilo, 2-metilpropilo, 1-metilpropilo, n-butilo, n-hexilo, 3-metilbutilo, 2-metilbutilo, n-pentilo, but-3-in-1-ilo, propargilo, (2-hidroxi-2-metil-propiloxi)metilo, (2-(t-butilamino)-2-oxoetoxi)metilo, 3,3-difluorobutilo, n-propoximetilo, hidroximetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 5,5-difluoropentilo, metoximetilo, 3-metilbutoximetilo, 1- hidroxietilo, ciclobutoximetilo, (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-metilsulfoniletilo, ciclohexilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo y cicloproximetilo.

[0108]

Cuando el núcleo 1 es β-aminoácido (es decir, L_1 es -CHM_1-), R_1 es preferentemente hidrógeno.

[0109]

En una realización, en la fórmula (1), R_1 y P_1, junto con el átomo de carbono al que está unido R_1 y el átomo de nitrógeno al que está unido P_1, pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros.

[0110]

Cuando R_1 y P_1 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, el anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros es preferentemente un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de piperazina o un anillo de morfolina.

[0111]

En una realización, en la fórmula (1), R_1 y Q_1, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros,

[0112]

Cuando R_1 y Q_1 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, el anillo alicíclico de 3 a 8 miembros es preferentemente un anillo de ciclopropano, un anillo de ciclobutano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano, y el anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros es preferentemente un anillo de tetrahidrofurano o un anillo de

tetrahidropirano.

[0113]

En una realización, en la fórmula (1), cuando el núcleo 1 es β-aminoácido, R_1 y M_1, junto con el átomo de carbono al que está unido R_1 y el átomo de carbono al que está unido M_1, pueden formar un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros.

[0114]

Cuando R_1 y M_1 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros, el anillo alicíclico de 3 a 8 miembros es preferentemente un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano.

[0115]

En una realización, en la fórmula (1), cuando el núcleo 1 es β-aminoácido, M_1 es hidrógeno, excepto cuando R_1 y M_1 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros.

[0116]

En una realización, en la fórmula (1), excepto cuando R_1 y P_1 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, donde el alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con un halógeno) y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8

miembros).

[0117]

P_1 es preferentemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6. Algunos ejemplos específicos de dicho P_1 incluyen el hidrógeno, el metilo, el etilo y el n-propilo.

[0118]

En una realización, excepto cuando R_1 y Q_1 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_1 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 y preferentemente hidrógeno.

[0119]

Cuando el núcleo 1 es α-aminoácido, algunos ejemplos específicos del núcleo 1 incluyen MeAla, Ala, Pic(2), MeLeu, MeCha, MeVal, EtAla, nPrAla, MeSer(tBuOH), MeSer(NtBu-Aca), MeAla(cPent), MeAla(cBu), MeAla(cPr), MeChg, MeGly(cPent), MeGly(cBu), MeGly(cPr), MeAbu, MeNva, MeNle, Val, Leu, MeAOC(2), MeNva(5-F2), MeHle, MeIle, MeSer(nPr), MeSer(cPr), MeSer, MeAbu(4-F3), MeHnl, MeHnl(7-F2), MePRA, MeSer(Me), MeSer(iPen), MeThr, MeSer(cBu), MeSer(Tfe), MeThr(Me), MeHse(Me), MeMet(O2), MeAhxy(2) y EtLeu.

[0120]

Cuando el núcleo 1 es β-aminoácido, algunos ejemplos específicos del núcleo 1 incluyen bAla y bMeAla.

[0121]

En una realización, en la fórmula (1), R_2 es un alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6,

alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6 o alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano y alquilsulfonilo C_1-C_6.

[0122]

R_2 es preferentemente alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 alquilsulfonilC_1-C_6, cianoalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno, cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6 o alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6.

[0123]

R_2 es más preferentemente alquilo C_1-C_6, fluoroalquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_4, alquilo metilsulfonilC_1-C_2, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_3, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_2, cicloalquilo C_3-C_6, alquilo C_3-C_6 cicloalquiloC_1-C_2 o alquilo C_3-C_6 cicloalcoxiC_1-C_2.

[0124]

Algunos ejemplos específicos de R_2 incluyen el metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, 2-metilpropilo, 1-metilpropilo, n-pentilo, el 3-metilbutilo, 2-metilbutilo, pentano-3-ilo, n-propoximetilo, ciclopropoximetilo, hidroximetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 5,5-difluoropentilo, metoximetilo, 3-metil-butoxi-metilo, 2-hidroxietilo, ciclobutoximetilo, (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo, cianometilo, 1-

metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-metilsulfoniletilo, alilo, 3-metilbut-2-en-1-ilo, propargilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo y ciclopropilmetilo.

[0125]

En una realización, en la fórmula (1), R_2 y P_2, junto con el átomo de carbono al que está unido R_2 y el átomo de nitrógeno al que está unido P_2, pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros.

[0126]

Cuando R_2 y P_2 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, el anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros es preferentemente un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de piperazina o un anillo de morfolina.

[0127]

En una realización, en la fórmula (1), R_2 y Q_2, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros,

[0128]

Cuando R_2 y Q_2 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, el anillo alicíclico de 3 a 8 miembros es preferentemente un anillo de ciclopropano, un anillo de ciclobutano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano, y el anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros es preferentemente un anillo de tetrahidrofurano o un anillo de

tetrahidropirano.

[0129]

En una realización, en la fórmula (1), excepto cuando R_2 y P_2 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, donde el alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con un halógeno) y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros). P_2 es preferentemente hidrógeno.

[0130]

En una realización, excepto cuando R_2 y Q_2 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_2 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 y preferentemente hidrógeno.

[0131]

Ejemplos específicos del núcleo 2 incluyen Ala, Val, Leu, Ile, Nle, PRA, Chg, Cha, Ala(cPent), Ala(cBu), Ala(cPr), Gly(cPent), Gly(cBu), Gly(cPr), Hle, Ser(nPr), Ser(cPr), Ser, Abu(4-F3), Ahp(2), Abu, Nva, Hnl(7-F2), Ser(Me), Ser(iPen), Thr, Algly, Pregly, Ser(cBu), Ser(Tfe), Ala(CN), Thr(Me), Hse(Me), Met(O2) y Nva(3-Et).

[0132]

En una realización, en la fórmula (1,)R_3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6, alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6 o aralquilo C_7-C_{14}, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxi y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros), o

[0133]

R_3 es preferentemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 (donde el alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 se sustituye opcionalmente con un aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o un amino cíclico de 4 a 8 miembros) o hidroxi), alquilo aminocarbonilC_1-C_6 (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6, o un amino cíclico de 4 a 8 miembros), cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquilC_1-C_6, alquilo C_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6 o aralquilo C_7-C_{14}.

[0134]

R_3 es más preferentemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_4, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_2 opcionalmente sustituido con alquilaminocarbonilo mono-C_1-C_4 o hidroxi, alquilo mono-C_1-C_4 alquilaminocarbonilC_1-C_2, cicloalquilo C_3-C_6, alquilo C_3-C_6 cicloalquiloC_1-C_2, bencilo o fenetilo.

[0135]

Algunos ejemplos específicos de R_3 incluyen el hidrógeno, metilo, etilo, n-

propilo, i-propilo, n-butilo, 2-metilpropilo, 3-metilbutilo, (2-hidroxi-2-metil-propiloxi)metilo, (2-*tertc*-butilamino)-2-oxoetoxi)metilo, n-propoximetilo, ciclopropoximetilo, 3-metilbutoximetilo, 1- hidroxietilo, 3-metilamino-3-oxopropilo, ciclohexilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, bencilo y fenetilo.

[0136]

En una realización, en la fórmula (1), R_3 y P_3, junto con el átomo de carbono al que está unido R_3 y el átomo de nitrógeno al que está unido P_3, pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros.

[0137]

Cuando R_3 y P_3 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, el anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros es preferentemente un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de piperazina o un anillo de morfolina.

[0138]

En una realización, en la fórmula (1), R_3 y Q_3, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros,

[0139]

Cuando R_3 y Q_3 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, el anillo alicíclico de 3 a 8 miembros es preferentemente un anillo de ciclopropano, un anillo de ciclobutano, un anillo

de ciclopentano o un anillo de ciclohexano, y el anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros es preferentemente un anillo de tetrahidrofurano o un anillo de tetrahidropirano.

[0140]

En una realización, en la fórmula (1), excepto cuando R_3 y P_3 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con un halógeno) y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros).

[0141]

P_3 es preferentemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, aminoalquilo C_1-C_6 (donde el amino es -NH_2, amino protegido, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o un amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un halógeno) o cicloalquilo C_3-C_8,

[0142]

P_3 es más preferentemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_4 alcoxiC_1-C_2, alquilo aminoC_1-C_2 cíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de un halógeno o cicloalquilo C_3-C_6. Algunos ejemplos específicos de

dicho P_3 incluyen hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, ciclopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-etoxietilo y 2-(4,4-difluoro-1-piperidilo)etilo.

[0143]

En una realización, excepto cuando R_3 y Q_3 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_3 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 y preferentemente hidrógeno.

[0144]

Algunos ejemplos específicos del núcleo 3 incluyen MeAla, Ala, Pic(2), MeLeu, MeCha, MeVal, EtAla, MeSer(tBuOH), MeSer(NtBu-Aca), MeAla(cPent), MeAla(cBu), MeAla(cPr), MeChg, MeGly(cBu), MeGly(cPr), MeAbu, MeNva, MeNle, MeHle, MeSer(nPr), MeSer(cPr), MeSer(iPen), MeThr, Abu, MeGly, EtGly, Gly, nBuGly, iPrGly, cPrGly, nPrGly, iBuGly, (EtOEt)NGly, 2-(pip-4-F2)-EtGly, Pro, Aze(2), MeGln(Me), MePhe, y MeHph.

[0145]

En una realización, en la fórmula (1), R_4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, y preferentemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4. Algunos ejemplos específicos de R_4 incluyen hidrógeno y metilo.

[0146]

En una realización, en la fórmula (1), R_4 y P_4, junto con el átomo de carbono al que está unido R_4 y el átomo de nitrógeno al que está unido P_4, pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros (preferentemente, un anillo heterocíclico saturado de 4 a 5 miembros).

[0147]

Cuando R_4 y P_4 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, el anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros es preferentemente un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de piperazina o un anillo de morfolina.

[0148]

En una realización, en la fórmula (1), R_4 y Q_4, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros,

[0149]

Cuando R_4 y Q_4 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, el anillo alicíclico de 3 a 8 miembros es preferentemente un anillo de ciclopropano, un anillo de ciclobutano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano, y el anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros es preferentemente un anillo de tetrahidrofurano o un anillo de tetrahidropirano.

[0150]

En una realización, en la fórmula (1), excepto cuando R_4 y P_4 forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, P_4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más de un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, alquilamino

mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con un halógeno) y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, alquilamino mono-C_1-C_6, alquilamino di-C_1-C_6 o amino cíclico de 4 a 8 miembros).

[0151]

P_4 es preferentemente alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6.

[0152]

P_4 es más preferentemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_4 alcoxiC_1-C_2. Algunos ejemplos específicos de P_4 incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, i-propilo, i-pentilo y 2-etoxietilo.

[0153]

En una realización, excepto cuando R_4 y Q_4 forman un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, Q_4 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 y preferentemente hidrógeno.

[0154]

Algunos ejemplos específicos del núcleo 4 incluyen MeAla, Pic(2), MeGly, EtGly, nBuGly, nPrGly, (EtOEt)NGly, Pro, Aze(2) e iPenGly.

[0155]

En una realización, en la fórmula (1), R_5 es un alquilo C_1-C_6, un alquenilo C_2-C_6, un alquinilo C_2-C_6, un alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, un cicloalquilo C_3-C_8, un cicloalquil C_3-C_8-alquilo C_1-C_6, un cicloalcoxi C_3-C_8-alquilo C_1-C_6, un aralquilo C_7-C_{14}, un ariloxi C_6-C_{10}-alquilo C_1-C_6, un aralcoxi C_7-C_{14}-alquilo C_1-C_6 o un

heteroarilalquilo C_1-C_6 que contiene de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, ciano y alquilsulfonilo C_1-C_6.

[0156]

R_5 es preferentemente alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alquilosulfonilC_1-C_6, alquinil C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquiloC_1-C_6, alquiloC_3-C_8 cicloalcoxiC_1-C_6, aralquilo C_7-C_{14} (donde el aralquilo C_7-C_{14} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, o ciano), alquilo C_6-C_{10} ariloxiC_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C_7-C_{14} aralcoxiC_1-C_6, o alquilo heteroariloC_1-C_6 de 5 a 10 miembros.

[0157]

R_5 es, más preferentemente, un alquilo C_1-C_6, un fluoroalquilo C_1-C_6, un hidroxialquilo C_1-C_4, un alquenilo C_2-C_3, un alquinilo C_2-C_3, un metilalquilsulfonil C_1-alquilo C_2, un alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_2 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, un cicloalquilo C_3-C_6, un cicloalquil C_3-C_6-alquilo C_1-C_2, un cicloalcoxi C_3-C_6-alquilo C_1-C_2, un bencilo o un fenetilo opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi o ciano, un fenoxialquilo C_1-C_2 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, un

benciloxialquilo C_1-C_2 y un heteroarilalquilo C_1-C_2 que contiene 5 o 6 miembros.

[0158]

Los ejemplos específicos de R_5 incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, 2-metilpropilo, 1-metilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-pentilo, propargilo, 3,3-difluorobutilo, n-propoximetilo, ciclopropoximetilo, hidroximetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 5,5-difluorobutilo, metoximetilo, 3-metilbutoximetilo, 1-hidroxietilo, ciclobutoximetilo, (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-metilsulfoniletilo, (2-clorofenoxi)metilo, alilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, piridin-3-ilmetilo, fenetilo, 4-clorobencilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 4-etinilbencilo, 2-fluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 3-bromobencilo, 4-bromobencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, 2-(trifluorometil)bencilo, 3-(trifluorometil)bencilo, 4-(trifluorometil)bencilo, 4-metoxibencilo, 2-(trifluorometoxi)bencilo, 3-(trifluorometoxi)bencilo, 4-(trifluorometoxi)bencilo, 3,4-difluorobencilo, 4-iodobencilo, bencilo, 3-fluorobencilo y 4-fluorobencilo.

[0159]

En una realización, en la fórmula (1), R_5 y R_8 pueden formar un alquileno C_4-C_8. El alquileno C_4-C_8 es, preferentemente, -$(CH_2)_8$-.

[0160]

En una realización, en la fórmula (1), R_5 y P_5, junto con el átomo de carbono al que R_5 está unido y el átomo de nitrógeno al que P_5 está unido, pueden formar

un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros.

[0161]

Cuando R_5 y P_5 forman un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, tal anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros es, preferentemente, un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de piperazina o un anillo de morfolina.

[0162]

En una realización, en la fórmula (1), R_5 y Q_5, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros.

[0163]

Cuando R_5 y Q_5 forman un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, el anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros es, preferentemente, un anillo de ciclopropano, un anillo de ciclobutano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano, y el anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros es, preferentemente, un anillo de tetrahidrofurano o un anillo de tetrahidropirano.

[0164]

En una realización, en la fórmula (1), excepto cuando R_5 y P_5 forman un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, P_5 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6, donde el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste

en halógeno, hidroxilo, un alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno), y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros).

[0165]

P_5 es, preferentemente, hidrógeno o un alquilo C_1-C_2. Los ejemplos específicos incluyen hidrógeno, metilo y etilo.

[0166]

En una realización, excepto cuando R_5 y Q_5 forman un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, Q_5 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6, preferentemente hidrógeno.

[0167]

Los ejemplos específicos del núcleo 5 incluyen MeAla, MeLeu, MeCha, MeVal, MeAla(cPent), MeAla(cBu), MeAla(cPr), MeChg, MeGly(cPent), MeGly(cBu), MeGly(cPr), MeAbu, MeNva, MeNle, MeNva(5-F2), MeHle, MeIle, MeSer(nPr), MeSer(cPr), MeSer, MeAbu(4-F3), MeHnl, MeHnl(7-F2), MePRA, MeSer(Me), MeSer(iPen), MeThr, MeSer(cBu), MeSer(Tfe), MeThr(Me), MeHse(Me), MeMet(O2), MePhe, MeHph, MePhe(4-Cl), MeThr(Bn), EtPhe(4-Cl), MePhe(2-CN), MePhe(3-CN), MePhe(4-CN), MePhe(2-F), MePhe(3-F), MePhe(4-F), MePhe(2-Cl), MePhe(3-Cl), MePhe(3-Br), MePhe(4-Br), MePhe(2-Me), MePhe(3-Me), MePhe(4-Me), MePhe(2-CF3), MePhe(3-CF3), MePhe(4-CF3),

MeTyr(Me), MePhe(2-OCF3), MePhe(3-OCF3), MePhe(4-OCF3), MeSer(Ph-2-Cl), MeAlgly, MePhe(34-F2), MeAla(3-Pyr), MePhe(4-I), EtCha, EtPhe(4-Me), EtPhe(4-CF3) y Phe(4-Me).

[0168]

En una realización, en la fórmula (1), R_6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6, preferentemente hidrógeno o un alquilo C_1-C_3. Los ejemplos específicos de R_6 incluyen hidrógeno y metilo.

[0169]

En una realización, en la fórmula (1), R_6 y P_6, junto con el átomo de carbono al que R_6 está unido y el átomo de nitrógeno al que P_6 está unido, pueden formar un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros.

[0170]

Cuando R_6 y P_6 forman un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, tal anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros es, preferentemente, un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de piperazina o un anillo de morfolina.

[0171]

En una realización, en la fórmula (1), R_6 y Q_6, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros.

[0172]

Cuando R_6 y Q_6 forman un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros o un

anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, el anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros es, preferentemente, un anillo de ciclopropano, un anillo de ciclobutano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano, y el anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros es, preferentemente, un anillo de tetrahidrofurano o un anillo de tetrahidropirano.

[0173]

En una realización, en la fórmula (1), excepto cuando R_6 y P_6 forman un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, P_6 es un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_8, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, un alcoxiamino C_1-C_6 (donde el amino es -NH_2, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno) y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, monoalquilamino -C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros).

[0174]

P_6 es, preferentemente, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_8, y más preferentemente un alquilo C_1-C_4 o un cicloalquilo C_3-C_6. Los ejemplos específicos de tal P_6 incluyen metilo, etilo y ciclopropilo.

[0175]

En una realización, excepto cuando R_6 y Q_6 forman un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4

a 7 miembros, Q_6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6, preferentemente hidrógeno.

[0176]

Los ejemplos específicos del núcleo 6 incluyen MeAla, MeGly, EtGly, cPrGly, D-Pro, D-MeAla y D-Pic(2).

[0177]

En una realización, en la fórmula (1), R_7 es un ariloxi C_6-C_{10}-alquilo C_1-C_6, una aralquilo C_7-C_{14}, un aralcoxi C_7-C_{14}-alquilo C_1-C_6 o un heteroarilalquilo C_1-C_6 que contiene de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, ciano, alquilsulfonilo C_1-C_6 y SF_5.

[0178]

R_7 es, preferentemente, un ariloxi C_6-C_{10}-alquilo C_1-C_6 (donde el ariloxi C_6-C_{10}-alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno y haloalquilo C_1-C_6), un aralquilo C_7-C_{14} (donde el aralquilo C_7-C_{14} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, ciano, alquilsulfonilo C_1-C_6 y SF_5), un aralcoxi C_7-C_{14}-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o un heteroarilalquilo C_1-C_6 que contiene de 5 a 10 miembros (donde el heteroarilalquilo C_1-C_6 que contiene de 5 a 10 miembros está opcionalmente

sustituido con uno o más halógenos, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6).

[0179]

R_7 es, preferentemente, -$(CH_2)_x$-O_y-$(CH_2)_{z1}$-arilo C_6-C_{10} o un -$(CH_2)_x$-O_y-$(CH_2)_{z2}$-heteroarilo que contiene de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 (preferentemente metilo), alquinilo C_2-C_4 (preferentemente etinilo), haloalquilo C_1-C_3 (preferentemente difluorometilo, trifluorometilo), haloalcoxi C_1-C_3 (preferentemente difluorometoxi, trifluorometoxi), alcoxi C_1-C_4 (preferentemente metoxi, etoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi), -CN, alquilsulfonilo C_1-C_3 (preferentemente metilsulfonilo) y SF_5, donde x es 1, 2, o 3, y es 0 o 1, y z1 es 0, 1, 2, o 3, siempre que el resultado de la suma de x, y, y z1 o z2 sea de 1 a 4. Tal -$(CH_2)_x$-O_y-$(CH_2)_{z1}$-arilo C_6-C_{10} o -$(CH_2)_x$-O_y-$(CH_2)_{z2}$-heteroarilo que contiene de 5 a 10 miembros es, preferentemente, -CH_2-arilo C_6-C_{10} o -$(CH_2)_2$-arilo C_6-C_{10}, el que está opcionalmente sustituido con los grupos anteriormente mencionados. Cuando -$(CH_2)_x$-O_y-$(CH_2)_{z1}$-arilo C_6-C_{10} tiene un sustituyente, este está, preferentemente, en el arilo C_6-C_{10} en el grupo, y cuando -$(CH_2)_x$-O_y-$(CH_2)_{z2}$-heteroarilo que contiene de 5 a 10 miembros tiene un sustituyente, este está, preferentemente, en el heteroarilo que contiene de 5 a 10 miembros en el grupo.

[0180]

Los ejemplos específicos de R_7 incluyen ((4-clorobencil)oxi)metilo, 2-(4-

clorofenoxi)etilo, 2-(3,4-diclorofenoxi)etilo, 2-(4-(trifluorometilfenoxi))etilo, (4-clorofenoxi)metilo, ((3-clorobencil)oxi)metilo, ((2-clorobencil)oxi)metilo, 3-iodobencilo, 3-clorobencilo, 3-metilbencilo, 3-fluorobencilo, 3,5-difluorobencilo, 4-metilfenetilo, 4-(trifluorometil)fenetilo, 3-cloro-5-fluorobencilo, 3-cianobencilo, 3-(trifluorometoxi)bencilo, bencilo, 4-fluorofenetilo, 2-fluoro-4-(trifluorometil)fenetilo, 3-clorofenetilo, 4-clorofenetilo, 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetilo, 2,3,4,5,6-pentafluorofenetilo, 2,4,5-trifluorofenetilo, 2,5-difluorofenetilo, 2-fluoro-4-clorofenetilo, 2,4-difluorofenetilo, 2-fluoro-6-clorofenetilo, 2,4,6-trifluorofenetilo, 3-cloro-4-(trifluorometil)fenetilo, 3-trifluorometilfenetilo, 4-(pentafluoro-λ6-sulfanil)fenetilo, 3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetilo, 3-metoxibencilo, 3,5-diclorobencilo, 3-cloro-4-fluorobencilo, fenetilo, 3,4-diclorofenetilo, 3-bromobencilo, 4-fluorobencilo, 2-fluoro-5-iodobencilo, 2-cloro-5-iodobencilo, 3-etinilbencilo, 3-fluorofenetilo, 3-fenilpropilo, 2-fluorobencilo, 2-fluoro-3-iodobencilo, 2-fluoro-3-bromobencilo, 3-iodo-5-fluorobencilo, 3-iodo-5-clorobencilo, 3-bromo-5-fluorobencilo, 2-bromo-5-iodobencilo, 2-metil-5-iodobencilo, 2-fluoro-5-metilbencilo, 2-cloro-5-bromobencilo, 2-metil-5-bromobencilo, 2,3-difluorobencilo, 2,5-difluorobencilo, 2,6-difluorobencilo, 3-fluoro-4-(difluorometoxi)fenetilo, 3-ciano-4-(trifluorometil)fenetilo, 3-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilo, 2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilo, 3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenetilo, 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenetilo, 4-(metilsulfonil)fenetilo, 3-fluoro-4-(difluorometil)fenetilo, 3,4,5-triclorofenetilo, 3,4-dicloro-5-metoxifenetilo, 3,4-

dicloro-5-cianofenetilo, 3,4-dicloro-5-isopropoxifenetilo, 3,4-dicloro-5-(n-butoxi)fenetilo, 3,4-dicloro-5-(t-butoxi)fenetilo, 3-(4-(trifluorometil)fenil)propilo, (5-clorotiofen-2-il)metilo, (5-bromotiofen-2-il)metilo, (5-bromopiridin-3-il)metilo, 2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etilo, 2-(quinolin-6-il)etilo, 2-(1-metil-1H-indol-6-il)etilo, 2-(1-metil-1H-indol-5-il)etilo, 2-(6-metoxipiridin-3-il)etilo, 2-(benzofuran-5-il)etilo, 2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)etilo, 2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etilo y 2-(quinolin-7-il)etil.

[0181]

En una realización, en la fórmula (1), R_7 y P_7, junto con el átomo de carbono al que R_7 está unido y el átomo de nitrógeno al que P_7 está unido, pueden formar un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros.

[0182]

Cuando R_7 y P_7 forman un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, tal anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros es, preferentemente, un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de piperazina o un anillo de morfolina.

[0183]

En una realización, en la fórmula (1), R_7 y Q_7, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros.

[0184]

Cuando R_7 y Q_7 forman un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros o un

anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, el anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros es, preferentemente, un anillo de ciclopropano, un anillo de ciclobutano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano, y el anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros es, preferentemente, un anillo de tetrahidrofurano o un anillo de tetrahidropirano.

[0185]

En una realización, en la fórmula (1), excepto cuando R_7 y P_7 forman un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, P_7 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6, donde el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, un alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno), y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros). P_7 es, preferentemente, hidrógeno.

[0186]

En una realización, excepto cuando R_7 y Q_7 forman un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, Q_7 es hidrógeno, un alquilo C_1-C_6 o un aralquilo C_7-C_{14}, y es, preferentemente, hidrógeno.

[0187]

Los ejemplos específicos del núcleo 7 incluyen Phe(3-Cl), Phe(3-Me), Phe(3-F), Phe(35-F2), Hph(4-Me), Hph(4-CF3), Phe(3-Cl-5-F), Phe(3-I), Phe(3-CN), Phe(3-OCF3), Phe, Hph(4-F), Hph(4-CF3-2-F), Hph(3-Cl), Hph(4-Cl), Hph(4-CF3-3-F), Hph(F5), Hph(245-F3), Hph(2-F-5-Cl), Hph(2-F-4-Cl), Hph(24-F2), Hph(2-F-6-Cl), Hph(246-F3), Hph(4-CF3-3-Cl), Hph(3-CF3), Hph(4-SF5), Hph(4-CF3-35-F2), Phe(3-OMe), Phe(35-Cl2), Phe(3-Cl-4-F), Hph, Hph(34-Cl2), Phe(3-Br), Phe(4-F), Phe(2-F-5-I), Phe(2-Cl-5-I), Ala(2-Thie-5-Cl), Ala(2-Thie-5-Br), (Me)Phe(3-I), Phe(3-C#C), Hph(3-F), Phe3, Phe(2-F), Phe(2-F-3-I), Phe(2-F-3-Br), Phe(3-I-5-F), Phe(3-I-5-Cl), Ala(3-Pyr-5-Br), Phe(3-Br-5-F), Phe(2-Br-5-I), Phe(2-Me-5-I), Phe(2-F-5-Br), Phe(2-Cl-5-Br), Phe(2-Me-5-Br), Phe(23-F2), Phe(25-F2), Phe(26-F2), Hph(3-F-4-OCHF2), Hph(3-CN-4-CF3), Hph(3-OMe-4-CF3), Abu(3-Pyr-4-CF3), Abu(34-Cate(CF2)), Hph(3-Cl-4-OCF3), Hph(3-F-4-OCF3), Abu(6-Quino), Abu(1-Me-6-Indo), Abu(1-Me-5-Indo), Abu(3-Pyr-4-OMe), Abu(5-Bzfr), Abu(3-Pyr-4-CHF2), Abu(2-Pyr-4-CF3), Hph(4-SO2Me), Hph(3-F-4-CHF2), Abu(7-Quino), Hph(345-Cl3), Hph(34-Cl2-5-OMe), Hph(34-Cl2-5-CN), Hph(34-Cl2-5-OiPr), Hph(34-Cl2-5-OnBu), Hph(34-Cl2-5-OtBu), Phe3(4-CF3), Ser(Bn-4-Cl), Hse(Ph-4-Cl), Hse(Ph-34-Cl2), Hse(Ph-4-CF3), Ser(Ph-4-Cl), Ser(Bn-3-Cl) y Ser(Bn-2-Cl).

[0188]

En una realización, en la fórmula (1), R_8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinil C_2-C_6, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6, alquilo C_2-C_6 alquenilooxicarbonilC_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquiloC_1-C_6,

alquilo C_6-C_{10} ariloxiC_1-C_6, aralquilo C_7-C_{14}, alquilo C_7-C_{14} aralcoxiC_1-C_6, alquilo heteroarilC_1-C_6 de 5 a 10 miembros, o alquilo heteroarilC_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 de 5 a 10 miembros, cada uno de ellos está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, carboxi, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alquinil C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, ciano, amino (donde el amino es -NH_2, amino protegido, mono-alquiloamino C_1-C_6, di-alquiloamino C_1-C_6, o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de ellos sustituido opcionalmente con halógeno), aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, mono-alquiloamino C_1-C_6, di-alquiloamino C_1-C_6, o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno), heterocicloalquiloideno de 4 a 7 miembros, heterocicloalquiloideno de 4 a 7 miembros protegido, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heterociclilo de 4 a 7 miembros protegido.

[0189]

R_8 es preferentemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, carboxialquilo C_1-C_6, aminoalquilo C_1-C_6(donde el amino es -NH_2, amino protegido, mono-alquilamino C_1-C_6, di-alquilamino C_1-C_6, o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno), alquilo aminocarbonilC_1-C_6 (donde el amino es -NH_2, mono-alquiloamino C_1-C_6, di-alquiloamino C_1-C_6, o amino cíclico de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno), alquil heterociclilo C_1-C_6 de 4 a 7 miembros opcionalmente

protegido, alquilo heterocicloalquiloideno C_1-C_6 de 4 a 7 miembros opcionalmente protegido, alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 (donde el alquilo C_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 está opcionalmente sustituido (donde el amino es -NH_2, mono-alquiloamino C_1-C_6, di-alquiloamino C_1-C_6, o amino cíclico de 4 a 8 miembros) o hidroxi), cicloalquilo C_3-C_8, alquilo C_3-C_8 cicloalquiloC_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquilo C_2-C_6 alquenilooxicarbonilC_1-C_6, alquinil C_2-C_6, alquilo C_6-C_{10} ariloxiC_1-C_6, aralquilo C_7-C_{14} (donde el C_7-C_{14} aralquilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, C_1-C_6 haloalquilo, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, y ciano), alquilo heteroarilC_1-C_6 de 5 a 10 miembros (donde el alquilo heteroarilC_1-C_6 de 5 a 10 miembros está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 y ciano), o alquilo heteroarilC_1-C_6 alcoxiC_1-C_6 de 5 a 10 miembros sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno.

[0190]

R_8 es, más preferentemente, hidrógeno, un alquilo C_1-C_6, un fluoroalquilo C_1-C_6, un hidroxialquilo C_1-C_4, un carboxialquilo C_1-C_4, un aminoalquilo C_1-C_4 protegido, un monoalquilaminocarbonil C_1-C_4-alquilo C_1-C_2, un dialquilaminocarbonil C_1-C_4-alquilo C_1-C_2, un aminocarbonilalquilo C_1-C_2 cíclico que contiene de 4 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, un cicloaminoalquilo C_1-C_2 que contiene de 4 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, un heterociclilalquilo C_1-C_2

opcionalmente protegido que contiene de 4 a 7 miembros, un heterocicloalquilidenalquilo C_1-C_2 opcionalmente protegido que contiene de 4 a 7 miembros, un monoalquilaminocarbonilmetiloxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_2, un alcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_2 opcionalmente sustituido con hidroxilo, un cicloalquilo C_3-C_6, un cicloalquil C_3-C_6-alquilo C_1-C_2, un alquenilo C_2-C_6, un alquinilo C_2-C_3, un alqueniloxicarbonil C_2-C_3-alquilo C_1-C_2, un fennoxialquilo C_1-C_2; un bencilo o un fenetilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, hidroxilo y ciano; un heteroarilalquilo C_1-C_2 que contiene 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en metilo, trifluorometilo, meto y ciano; o un heteroarilmetoxialquilo C_1-C_2 que contiene 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

[0191]

En una realización, R_8 es, preferentemente, -$(CH_2)_x$-O_y-$(CH_2)_{z1}$-arilo C_6-C_{10} o -$(CH_2)_x$-O_y-$(CH_2)_{z2}$-heteroarilo que contiene de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 (preferentemente metilo), alquinilo C_2-C_4 (preferentemente etinilo), haloalquilo C_1-C_3 (preferentemente difluorometilo, trifluorometilo), haloalcoxi C_1-C_3 (preferentemente trifluorometoxi), alcoxi C_1-C_4 (preferentemente metoxi), -CN, alquilsulfonilo C_1-C_3

(preferentemente metilsulfonilo), hidroxilo y SF_5, siempre que el resultado de la suma de x, y, y z1 o z2 sea de 1 a 4; x es 1, 2 o 3; y es 0 o 1; z1 es 0, 1, 2 o 3 y z2 es 1, 2 o 3. Cuando -$(CH_2)_x$-O_y-$(CH_2)_{z1}$-arilo C_6-C_{10} tiene un sustituyente, este está, preferentemente, en el arilo C_6-C_{10} en el grupo, y cuando -$(CH_2)_x$-O_y-$(CH_2)_{z2}$-heteroarilo que contiene de 5 a 10 miembros tiene un sustituyente, este está, preferentemente, en el heteroarilo que contiene de 5 a 10 miembros en el grupo.

[0192]

Los ejemplos específicos de R_8 incluyen hidrógeno, metilo, etilo, i-propilo, n-propilo, n-butilo, 2-metilpropilo, 1-metilpropilo, neopentilo, (2-hidroxi-2-metil-propiloxi)metilo, (2- (*tert*-butilamino)-2-oxoetoxi)metilo, 3,3-difluorobutilo, n-propoximetilo, 3-metilbutoximetilo, 1-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 2-metilbutilo, 5,5-difluoropentilo, 3-metilamino-3-oxo-propilo, ((5-fluoripiridin-3-il)metoxi)metilo, 4-(((aliloxi)carbonil)amino)butilo, 2-hidroxi-2-oxoetilo, (5-fluoripiridin-3-il)metilo, 2-(3,3-difluoropiperidinil)etilo, 2-(4,4-difluoropiperidinil)-2-oxo-etilo, 2-(aliloxi)-2-oxo-etilo, fenoximetilo, hidroximetilo, 2-(tetrahidro-4H-piran-4-iliden)etilo, 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo, 2-(1-(t-butoxicarbonil)azetidin-3-iliden)etilo, 2-(1-(t-butoxicarbonil)azetidin-3-il)etilo, 2-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-2-oxoetilo, 2-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-etilo, 3-(dimetilamino)-3-oxopropilo, 3-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-3-oxopropilo, 3-(azetidin-1-il)-3-oxopropilo, 2-(piperidinil)-2-oxo-propilo, 3-(pirrolidin-1-il)-3-oxopropilo, 3-(morfolin-1-il)-3-oxopropilo, 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo, 2-(azetidinil)-2-oxo-etilo, 2-(piperidinil)-2-oxo-etilo, 2-

(pirrolidinil)-2-oxo-etilo, 2-(morfolin-1-il)-2-oxoetilo, allilo, 2-metilallilo, 3-metilbut-2-en-1-ilo, pent-4-en-1-ilo, propargilo, 3-aliloxi-3-oxo-propilo, ciclohexilo, ciclopentilmetilo, ciclopropilmetilo, bencilo, fenetilo, 4-clorobencilo, 3-cianobencilo, 4-etinilbencilo, 2-fluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 3-bromobencilo, 4-bromobencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, 4-metoxibencilo, 3-(trifluorometoxi)bencilo, 4-(trifluorometoxi)bencilo, 3,4-difluorobencilo, 4-iodobencilo, 4-fluorobencilo, 4-difluorometilbencilo, 3-fluoro-4-hidroxibencilo, 4-(trifluorometil)bencilo, 2-trifluorometilbencilo, 2-metoxibencilo, 3-trifluorometilbencilo, 2-(trifluorometoxi)bencilo, 3-metoxibencilo, 3-iodobencilo, 3-fluorobencilo, piridin-3-ilmetilo, tiazol-4-ilmetilo, (6-cianopiridin-3-il)metilo, (6-metoxipiridin-3-il)metilo, (6-trifluorometilpiridin-3-il)metilo, (5-metilpiridin-3-il)metilo, (5-metoxipiridin-3-il)metilo, (piridin-4-il)metilo, (6-metilpiridin-3-il)metilo, 2-(piridin-3-il)etilo y 2-(piridin-4-il)etilo.

[0193]

En una realización, en la fórmula (1), R_8 y R_5 pueden formar un alquileno C_4-C_8. El alquileno C_4-C_8 es, preferentemente, -$(CH_2)_8$-.

[0194]

En una realización, en la fórmula (1), R_8 y P_8, junto con el átomo de carbono al que R_8 está unido y el átomo de nitrógeno al que P_8 está unido, pueden formar un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros (preferentemente un anillo heterocíclico saturado que contiene 4 o 5 miembros). El anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros puede estar

condensado con un anillo carbocíclico saturado o un anillo aromático. El anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno, oxo, un arilo C_6-C_{10}, un heteroarilo que contiene de 5 a 10 miembros, un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros (donde el amino cíclico está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno) u OS_8. Aquí, S_8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, aralquilo C_7-C_{14} (donde el aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un alquilo C_1-C_6, un alcoxi C_1-C_6 o un haloalcoxi C_1-C_6), o un heteroarilalquilo C_1-C_6 que contiene de 5 a 10 miembros.

[0195]

Cuando R_8 y P_8 forman un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, tal anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros es, preferentemente, un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de piperazina o un anillo de morfolina. Estos anillos heterocíclicos saturados pueden estar condensados con un anillo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 8 miembros (preferentemente un anillo de ciclohexano) o con un anillo aromático que contiene de 6 a 10 miembros (preferentemente un anillo bencénico). Cuando el anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros tiene uno o más sustituyentes, anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros esta sustituido, preferentemente, con uno o más átomos de halógeno, hidroxilo, oxo, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, hidroxialcoxi C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, un heteroarilalcoxi C_1-C_6

que contiene de 5 a 10 miembros, aralcoxi C_7-C_{14} (cuando el aralcoxi C_7-C_{14} está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un alquilo C_1-C_6, un alcoxi C_1-C_6 o un haloalcoxi C_1-C_6), un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o un heteroarilo que contiene de 5 a 10 miembros. Los ejemplos más preferibles de sustituyentes del anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros incluyen halógeno, hidroxilo, oxo, etoxi, 2-hidroxietilo, fenilo, difluoroetoxi; un benciloxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en uno o más átomos de halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi y difluorometoxi; un heteroarilmetoxi que contiene 5 o 6 miembros, un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, un fenilo y un heteroarilo que contiene 5 o 6 miembros.

[0196]

En una realización, en la fórmula (1), R_8 y Q_8, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros.

[0197]

Cuando R_8 y Q_8 forman un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, el anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros es, preferentemente, un anillo de ciclopropano, un anillo de ciclobutano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano, y

el anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros es, preferentemente, un anillo de tetrahidrofurano o un anillo de tetrahidropirano.

[0198]

En una realización, en la fórmula (1), excepto cuando R_8 y P_8 forman un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, P_8 es hidrógeno, un alquilo C_1-C_6, un alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, un alquenilo C_2-C_6, un alcoxi C_1-C_6-alquenilo C_2-C_6, un cicloalquilo C_3-C_8, un heterociclilo que contiene de 4 a 7 miembros, un heterociclilalquilo C_1-C_6 que contiene de 4 a 7 miembros, un arilo C_6-C_{10}, un aralquilo C_7-C_{14}, un heteroarilo que contiene de 5 a 10 miembros, un heteroarilalquilo C_1-C_6 que contiene de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno o un alquilo C_1-C_6) y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros).

[0199]

P_8 es, preferentemente, hidrógeno, un alquilo C1-C_6, un hidroxialquilo C_1-C_6, un alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6 (donde el alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, hidroxilo, dialquilaminocarbonilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o amino [donde el amino es -NH2,

monalquilamino C_1-C_6, dialquilamin C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros]), un aminocarbonilalquilo C_1-C_6 (donde el amino es -NH2, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno), un aminoalquilo C_1-C_6 (donde el amino es -NH_2, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o un alquilo C_1-C_6), C_2-C_6, un hidroxialquenilo C_2-C_6, un aminocarbonilalquenilo C_2-C_6 (donde el amino es -NH_2, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros), un alcoxi C_1-C_6-alquenilo C_2-C_6, un cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un heterociclilo que contiene de 4 a 7 miembros, un heterociclilalquilo C_1-C_6 que contiene de 4 a 7 miembros, un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un aralquilo C_7-C_{14}, un heteroarilo que contiene de 5 a 10 miembros o un heteroarilalquilo C_1-C_6 que contiene de 5 a 10 miembros.

[0200]

P_8 es, más preferentemente, hidrógeno, un alquilo C_1-C_6, un hidroxialquilo C_1-C_6; un alcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_2 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, hidroxilo; dimetilamincarbonilo, metoxi, amino, metilamino o dimetilamino; un dimetilamincarbonilalquilo C_1-C_4, un alquil C_1-C_4 amino (donde el amino -NH_2), un alquil C_1-C_4 amino cíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente

sustituida con uno o más átomos de flúor o grupos metilo, un alquenilo C_2-C_3, un hidroxialquenilo C_2-C_6, un dimetilamincarbonilalquenilo C_2-C_3, un metoxialquenilo C_2-C_6, un cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, un heterociclilo que contiene de 4 a 7 miembros, un heterociclilalquilo C_1-C_2 que contiene de 4 a 7 miembros, un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, bencilo, un heteroarilo que contiene 5 o 6 miembros o un heteroarilalquilo$_1$-C_2 que contiene 5 o 6 miembros.

[0201]

Los ejemplos específicos de P_8 incluyen hidrógeno, metilo, etilo, n-butilo, alilo, 2-hidroxietilo, 2-etoxietilo, 2-(dimetilaminocarbonilmetoxi)etilo, 2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)etilo, 4-aminobutilo, 2-piperazin-1-iletilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 2-(2,2-difluoroetoxi)etilo, 2-(2-aminoetoxi)etilo, 2-[2-(metilamino)etoxi]etilo, 2-[2-(dimetilamino)etoxi]etilo, 5-hidroxipentilo, fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, bencilo, (E)-3-(dimetilaminocarbonil)-prop-2-en-1-ilo, (E)-5-hidroxipent-2-en-1-ilo, (E)-4-hidroxi-4-metil-pent-2-en-1-ilo, (E)-5-hidroxi-5-metil-hex-2-en-1-ilo, (E)-4-metoxibut-2-en-1-ilo, 3-(dimetilaminocarbonil)propilo, 2,2-difluorospiro[3.3]heptan-6-ilo, 3-tienilo, 3-piridilmetilo, 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ilo, oxetan-3-ilmetilo, 2-(azetidin-3-il)etilo, 2-(4,4-difluoro-1-piperidil)etilo y 3-(4,4-difluoro-1-piperidil)propilo.

[0202]

En una realización, excepto cuando R_8 y Q_8 forman un anillo alicíclico que

contiene de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, Q_8 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6, preferentemente hidrógeno.

[0203]

Los ejemplos específicos del núcleo 8 incluyen MeAla, Ala, Pic(2), MeLeu, EtAla, MeSer(tBuOH), MeSer(NtBu-Aca), MeAla(cPent), MeAla(cPr), MeNva, MeNle, Val, Leu, MeNva(5-F2), MeSer(nPr), MeHnl(7-F2), MeSer(iPen), MeThr, MeHse(Me), Ile, Nle, PRA, Chg, Abu, Hnl(7-F2), Ser(iPen), Algly, Pregly, EtGly, nBuGly, (EtOEt)NGly, Pro, Aze(2), MeGln(Me), MePhe, MePhe(4-Cl), MePhe(3-CN), MePhe(4-CN), MePhe(2-F), MePhe(3-F), MePhe(4-F), MePhe(2-Cl), MePhe(3-Cl), MePhe(3-Br), MePhe(4-Br), MePhe(2-Me), MePhe(3-Me), MePhe(4-Me), MeTyr(Me), MePhe(3-OCF3), MePhe(4-OCF3), MeAlgly, MePhe(34-F2), MeAla(3-Pyr), MePhe(4-I), Phe(4-Me), D-MeAla, Phe(3-Me), Phe, Hph, Phe(4-F), Phe(2-F), Hyp(Et), Tle, Pro(4-F2), Ser(tBuOH), Ser(NtBu-Aca), Ser(3-F-5-Me-Pyr), Glu(OAl), Oic, Hyp, cisHyp, Lys(Alloc), Phe(4-CHF2), Hyp(Bzl), cisHyp(Et), Hyp(Bzl(2-Cl)), cisHyp(Bzl(2-Cl)), cisHyp(Bzl(3-Cl)), cisHyp(Bzl(4-Cl)), Hyp(Bzl(3-Cl)), Hyp(Bzl(4-Cl)), Hyp(Bzl(2-Me)), Hyp(Bzl(3-Me)), Hyp(Bzl(3-OMe)), Hyp(Bzl(4-Me)), Hyp(Bzl(4-OCHF2)), cisHyp(Bzl(2-Me)), cisHyp(Bzl(3-Me)), cisHyp(Bzl(3-OMe)), cisHyp(Bzl(4-Me)), cisHyp(Bzl(4-OCHF2)), Methagly, MeAsp, Pro(4-keto), Pic(2)(4-Oxo), Mor(3), Thiopro, MeAla(4-Thz), MeSer(3-F-5-Me-Pyr), MeTyr(3-F), MeAla(3-Pyr-4-CN), Ahpe(2), Hyp(3-Me-Pyr), cisHyp(3-Me-Pyr), cisHyp(Et(2-F2)), Hyp(Et(2-F2)), Tyr(Me), Phe(4-CF3), Phe(4-Cl), Phe(2-CF3), Phe(2-Cl), Phe(2-Me), Phe(2-OMe), Phe(3-

CF3), MeAbu(pip-3-F2), MeAsn(pip-4-F2), Pro(4-pip-4-F2), cisPro(4-pip-4-F2), MeAsp(OAl), Pro(4R-Tri), Pro(4S-Tri), Ser(Ph), IDC, Pro(4R-Ph), Pro(4S-Ph), MeAla(3-Pyr-4-OMe), MeAla(3-Pyr-4-CF3), MeAla(3-Pyr-5-Me), MeAla(3-Pyr-5-OMe), MeAla(4-Pyr), MeAla(3-Pyr-4-Me), Hyp(3-thie-Me), PhGly, cisHyp(2-EtOH), Hyp(2-EtOH), Phe(2-OCF3), BnGly, (3-Thienyl)Gly, (Ph-3-Cl)Gly, (Ph-4-Cl)Gly, (F2cBucBu)Gly, (OxeMe)Gly, (OxecBu)Gly, D-Ala, D-MeSer(iPen), D-MeSer, D-Mor(3), D-MePhe, D-MeAbu, MePhe(4-CHF2), MeAbu(3-Pyr), MeAbu(4-Pyr), MeAbu(THPdene), MeAbu(THP), MeAbu(BocAzedene), MeAbu(BocAze), (pip(4-F2)Et)Gly, (pip(4-F2)nPr)Gly, (Et(2-F2)OEt)Gly, (MeOEtOEt)Gly, (Et(2-F3)OEt)Gly, (4-pyr-Et)Gly, (3-pyr-Et)Gly, (4-pyr-Me)Gly, (3-pyr-Me)Gly, AllylGly, (HOEt)Gly, (HOiPrallyl)Gly, (DMFallyl)Gly, (HOEtallyl)Gly, (5-OH-nPent)Gly, MeAsn(Aze-3-F2), MeAbu(Aze-3-F2), (Me2NCOnPr)Gly, (HOtBuallyl)Gly, (HOtBuOEt)Gly, (DMAOEt)Gly, (MeOMeallyl)Gly, MeGln(Me2), MeGln(Aze-3-F2), MeGln(Aze), MeGln(pip), MeGln(pirro), MeGln(mor), MeAsn(Me2), MeAsn(Aze), MeAsn(pip), MeAsn(pirro), MeAsn(mor), MePhe(3-OMe), MePhe(3-I), EtPhe(2-Cl), (4-Me-piz-Et)Gly, (Aze(3)Et)Gly, (H2NEtOEt)Gly, (H2NnBu)Gly, (Me2NEtOEt)Gly, (MeNEtOEt)Gly y (piz-Et)Gly.

[0204]

En una realización, en la fórmula (1), R_9 es hidrógeno, un alquilo C_1-C_6, un alquenilo C_2-C_6, un alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, un cicloalquil C_3-C_8-alquilo C_1-C_6, un aralquilo C_7-C_{14}, o un heteroarilalcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6 que contiene de 5 a

10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6, o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros), y un alquilsulfonilo C_1-C_6.

[0205]

R_9 es, preferentemente, hidrógeno, un alquilo C_1-C_6, un haloalquilo C_1-C_6, un alquenilo C_2-C_6, un alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6 (donde el alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con un aminocarbonilo [donde el amino es -NH_2, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros], un hidroxilo o un heteroarilo que contiene de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno), un cicloalquilo C_3-C_8-alquilo C_1-C_6 o un aralquilo C_7-C_{14} (donde el aralquilo C_7-C_{14} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en uno o más átomos de halógeno, un alquilo C_1-C_6, un haloalquilo C_1-C_6, un alcoxi C_1-C_6, un haloalcoxi C_1-C_6 y ciano).

[0206]

R_9 es, más preferentemente, hidrógeno, un alquilo C_1-C_6, un fluoroalquilo C_1-C_6, un alquenilo C_2-C_3, un alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_2 opcionalmente sustituido con monoalquilamincarbonilo C_1-C_4, hidroxilo o heteroarilo que contiene 5 a 6

miembros opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, y un bencilo o un fenetilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en cicloalquilo C_3-C_6-alquilo C_1-C_2, halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi y ciano.

[0207]

Ejemplos más específicos de R_9 incluyen hidrógeno, metilo, etilo, i-propilo, 2-metilpropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 5,5-difluoropentilo, metoximetilo, n-propoximetilo, 3-metilbutoximetilo, 3-(dimetilamino)3-oxopropilo, (2-hidroxi-2-metil-propiloxi)metilo, (2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetoxi)metilo, (5-fluoropiridin-3-il)metilo, alilo, ciclohexilmetilo, bencilo, fenetilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-metilbencilo, 4-metilbencilo, 2-metoxibencilo, 4-metoxibencilo, 2-(trifluorometil)bencilo, 3-(trifluorometil)bencilo, 4-(trifluorometil)bencilo, 2-(trifluorometoxi)bencilo, 3-(trifluorometoxi)bencilo y 4-(trifluorometoxi)bencilo.

[0208]

En una realización, en la fórmula (1), R_9 y P_9, junto con el átomo de carbono al que R_9 está unido y el átomo de nitrógeno al que P_9 está unido, pueden formar un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros.

[0209]

Cuando R_9 y P_9 forman un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, tal anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros es, preferentemente, un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de

piperidina, un anillo de piperazina o un anillo de morfolina.

[0210]

En una realización, en la fórmula (1), R_9 y Q_9, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros.

[0211]

Cuando R_9 y Q_9 forman un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, el anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros es, preferentemente, un anillo de ciclopropano, un anillo de ciclobutano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano, y el anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros es, preferentemente, un anillo de tetrahidrofurano o un anillo de tetrahidropirano.

[0212]

En una realización, en la fórmula (1), excepto cuando R_9 y P_9 forman un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, P_9 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6, donde el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, un alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno), y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros). P_9 es,

preferentemente, hidrógeno o un alquilo C_1-C_6, y más preferentemente, hidrógeno, metilo, n-propilo o n-butilo.

[0213]

En una realización, excepto cuando R_9 y Q_9 forman un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, Q_9 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6, preferentemente hidrógeno o metilo.

[0214]

En relación con R_9 y Q_9, preferentemente, R_9 es un alquilo C_1-C_6, un alquenilo C_2-C_6, o una aralquilo C_7-C_{14} y Q_9 es un alquilo C_1-C_6, o bien R_9 y Q_9, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forma un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros.

[0215]

Los ejemplos específicos del núcleo 9 incluyen MeAla, Ala, MeLeu, MeCha, MeVal, MeSer(tBuOH), MeSer(NtBu-Aca), Val, Leu, MeSer(nPr), MeHnl(7-F2), MeSer(iPen), Ser(nPr), Abu(4-F3), Abu, Ser(Me), Gly, nBuGly, nPrGly, MePhe, MeHph, MePhe(4-Cl), MePhe(2-F), MePhe(3-F), MePhe(4-F), MePhe(2-Cl), MePhe(3-Cl), MePhe(2-Me), MePhe(4-Me), MePhe(2-CF3), MePhe(3-CF3), MePhe(4-CF3), MeTyr(Me), MePhe(2-OCF3), MePhe(3-OCF3), MePhe(4-OCF3), D-Pro, Phe, Ser(NtBu-Aca), MeSer(3-F-5-Me-Pyr), D-Ala, MeGln(Me2), MeAib, Aib, cLeu, cHex, cVal, (Me)Phe, MecLeu, D-(Me)Abu, D-(Me)Algly, 1-

ACPrC, (Me)Abu, (Me)Algly, (Me)Leu, Athpc, MePhe(2-OMe), Me(Me)Phe, D-Val y D-Algly.

[0216]

En una realización, en la fórmula (1), R_{10} es un alquilo C_1-C_6, un alquinilo C_2-C_6, un alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, un cicloalquilo C_3-C_8, un cicloalquil C_3-C_8-alquilo C_1-C_6, un cicloalcoxi C_3-C_8-alquilo C_1-C_6 o un aralquilo C_7-C_{14}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y alquilsulfonilo C_1-C_6.

[0217]

R_{10} es, preferentemente, un alquilo C_1-C_6, un haloalquilo C_1-C_6, un hidroxialquilo C_1-C_6, un alquilsulfonil C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, un alquinilo C_2-C_6, un alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un cicloalquilo C_3-C_8, un cicloalquil C_3-C_8-alquilo C_1-C_6, un cicloalcoxi C_3-C_8-alquilo C_1-C_6 o un aralquilo C_7-C_{14}.

[0218]

R_{10} es, más preferentemente, un alquilo C_1-C_6, un fluoroalquilo C_1-C_6, un hidroxialquilo C_1-C_4, un metilsulfonilalquilo C_1-C_2, un alquinilo C_2-C_3, un alcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_2 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, un cicloalquilo C_3-C_6, un cicloalquil C_3-C_6-alquilo C_1-C_2, un cicloalcoxi C_3-C_6-alquilo C_1-C_2, un bencilo o un fenetilo.

[0219]

Ejemplos más específicos de R_{10} incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2-metilpropilo, 1-metilpropilo, n-butilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-pentilo, propargilo, 3,3-difluorobutilo, 5,5-difluoropentilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, n-propoximetilo, 1-hidroxietilo, ciclopropoximetilo, ciclobutoximetilo, (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo, 2-metilsulfoniletilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, bencilo y fenetilo.

[0220]

En una realización, en la fórmula (1), R_{10} y P_{10}, junto con el átomo de carbono al que R_{10} está unido y el átomo de nitrógeno al que P_{10} está unido, pueden formar un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros.

[0221]

Cuando R_{10} y P_{10} forman un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, tal anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros es, preferentemente, un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de piperazina o un anillo de morfolina.

[0222]

En una realización, en la fórmula (1), R_{10} y Q_{10}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros.

[0223]

Cuando R_{10} y Q_{10} forman un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros o

un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, el anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros es, preferentemente, un anillo de ciclopropano, un anillo de ciclobutano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano, y el anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros es, preferentemente, un anillo de tetrahidrofurano o un anillo de tetrahidropirano.

[0224]

En una realización, en la fórmula (1), excepto cuando R_{10} y P_{10} forman un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, P_{10} es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6, donde el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, un alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es -NH_2, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno), y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros). P_{10} es, preferentemente, hidrógeno o un alquilo C_1-C_2. Los ejemplos específicos incluyen hidrógeno y metilo.

[0225]

En una realización, excepto cuando R_{10} y Q_{10} forman un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, Q_{10} es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6, preferentemente hidrógeno.

[0226]

Los ejemplos específicos del núcleo 10 incluyen MeAla, MeLeu, MeCha, MeVal, MeAla(cPent), MeAla(cBu), MeAla(cPr), MeChg, MeGly(cPent), MeGly(cBu), MeGly(cPr), MeAbu, MeNva, MeNle, Val, Leu, MeNva(5-F2), MeHle, MeIle, MeSer(nPr), MeSer(cPr), MeHnl, MeHnl(7-F2), MePRA, MeSer(Me), MeThr, MeSer(cBu), MeSer(Tfe), MeThr(Me), MeHse(Me), MeMet(O2), Ile, Nle, Chg, Ala(cBu), Gly(cPent), Hle, Nva, Phe y Hph.

[0227]

En una realización, en la fórmula (1), R_{11} es hidrógeno, un alquilo C_1-C_6, un alquenilo C_2-C_6, un alquinilo C_2-C_6, un alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, un aralquilo C_7-C_{14}, o un aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, oxo, hidroxilo, un alquilo C_1-C_6, un heterociclilo que contiene de 4 a 7 miembros, un aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros), y un alquilsulfonilo C_1-C_6, o bien R_{11} es una cadena peptídica que contiene de 1 a 4 residuos de aminoácidos. Cuando R_{11} es una cadena peptídica que contiene de 1 a 4 residuos de aminoácidos, esos 1 a 4 residuos de aminoácidos que constituyen la cadena peptídica pueden ser residuos de aminoácidos naturales o no naturales, y pueden ser el mismo residuo o diferentes residuos.

[0228]

Cuando el núcleo 11 es un α-aminoácido (es decir, L_{11} tiene un enlace simple), R_{11} es, preferentemente, hidrógeno, un alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxilo, o un aralquilo C_7-C_{14} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

[0229]

Cuando el núcleo 11 es un α-aminoácido, R_{11} es, más preferentemente, hidrógeno, un alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_2 opcionalmente sustituido con hidroxilo, o un bencilo opcionalmente sustituido con flúor. Los ejemplos específicos incluyen (2-hidroxi-2-metil-propiloxi)metilo, bencilo, 3-fluorobencilo y 4-fluorobencilo.

[0230]

Cuando el núcleo 11 es un β-aminoácido (es decir, L_{11} es -CHM_{11}-), R_{11} es, preferentemente, hidrógeno, un alquilo C_1-C_6, un haloalquilo C_1-C_6, un alquenilo C_2-C_6, un alquinilo C_2-C_6, un alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6 (donde el alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con hidroxilo o aminocarbonilo [donde el amino es -NH_2, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros]), un aralquilo C_7-C_{14} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o un aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros, y el amino cíclico puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos oxo, uno o más grupos alquilo C_1-C_6 o un heterociclilo que contiene de 4 a 7

miembros).

[0231]

Cuando el núcleo 11 es un β-aminoácido, R_{11} es, más preferentemente, hidrógeno, un alquilo C_1-C_6, un fluoroalquilo C_1-C_6, un alquenilo C_2-C_3, un alquinilo C_2-C_3, un alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_2 opcionalmente sustituido con un monoalquilaminocarbonilo C_1-C_4, un dimetilamincarbonilo; un aminocarbonilo cíclico que contiene de 4 a 8 miembro opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, un alquilo C_1-C_4 o un heterociclilo que contiene de 4 a 7 miembros; un bencilo o un fenetilo.

[0232]

Cuando el núcleo 11 es un β-aminoácido, los ejemplos específicos de R_{11} incluyen hidrógeno, metilo, isobutilo, trifluorometilo, alilo, prop-2-in-1-ilo, (isopentiloxi)metilo, {2-(t-butilamino)-2-oxoetoxi}metilo, dimetilaminocarbonilo, azetidinilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, 3,3-dimetilpirrolidinilcarbonilo, 3,3,4,4-tetrafluoropirrolidinilcarbonilo, 4-metilpiperidinilcarbonilo, 4-(t-butil)-piperidinilcarbonilo, 3,3,4,4,5,5-hexafluoropiperidinilcarbonilo, 3,3-difluoropiperidinilcarbonilo, 4,4-difluoropiperidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, morfolinocarbonilo, oxazolidin-3-ilcarbonilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilcarbonilo, 1,1-dioxidetiomorfolinilcarbonilo, 1-(oxetan-3-il)-piperazin-4-ilcarbonilo y fenetilo.

[0233]

Cuando L_{11} del núcleo 11 es $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m$ o -

$(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m$-, R_{11} es, preferentemente, un aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros).

[0234]

En una realización, en la fórmula (1), R_{11} y P_{11}, junto con el átomo de carbono al que R_{11} está unido y el átomo de nitrógeno al que P_{11} está unido, pueden formar un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros.

[0235]

Cuando R_{11} y P_{11} forman un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, tal anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros es, preferentemente, un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de piperazina o un anillo de morfolina.

[0236]

En una realización, en la fórmula (1), R_{11} y Q_{11}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros.

[0237]

Cuando R_{11} y Q_{11} forman un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, el anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros es, preferentemente, un anillo de ciclopropano, un anillo de ciclobutano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano, y el anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros

es, preferentemente, un anillo de tetrahidrofurano o un anillo de tetrahidropirano.

[0238]

En una realización, en la fórmula (1), cuando el núcleo 11 es un β-aminoácido, R_{11} y M_{11}, junto con el átomo de carbono al que R_{11} está unido y el átomo de carbón al que M_{11} está unido, pueden formar un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros.

[0239]

Cuando R_{11} y M_{11} forman un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros, el anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros es, preferentemente, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano.

[0240]

En una realización, en la fórmula (1), cuando el núcleo 11 es un β-aminoácido, M_{11} es hidrógeno excepto cuando R_{11} y M_{11} forman un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros.

[0241]

En una realización, en la fórmula (1), excepto cuando R_{11} y P_{11} forman un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, P_{11} es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6, donde el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, un alcoxi C_1-C_6, amino (donde el amino es $-NH_2$, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con

halógeno), y aminocarbonilo (donde el amino es -NH_2, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros).

[0242]

P_{11} es, preferentemente, hidrógeno o un alquilo C_1-C_6. Los ejemplos específicos de tal P_{11} incluyen hidrógeno, metilo, etilo y n-propilo.

[0243]

En una realización, excepto cuando R_{11} y Q_{11} forman un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros, Q_{11} es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6, preferentemente hidrógeno.

[0244]

En una realización, R_{11} es, preferentemente, -$CONR_{11A}R_{11B}$, donde R_{11A} y R_{11B} son, cada uno de manera independiente, hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 (preferentemente metilo), o R_{11A} y R_{11B}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 8 miembros. El anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en uno o más átomos de halógeno (preferentemente flúor), uno o más grupos oxo, uno o más grupos alquilo C_1-C_6 (preferentemente un alquilo C_1-C_4) y un heterociclilo que contiene de 4 a 7 miembros (preferentemente oxetan-3-ilo).

[0245]

Cuando el núcleo 11 es un α-aminoácido, ejemplos específicos de núcleo 11

incluyen MeSer(tBuOH), MeGly, MePhe, MePhe(3-F), MePhe(4-F) y D-MePhe.

[0246]

Cuando el núcleo 11 es un β-aminoácido, ejemplos específicos del núcleo 11 incluyen bAla, bMeAla, 2-ACHxC, 2-ACPnC, 3-CF3-bAla, Asp-mor, Asp-mor(26-bicyc), Asp-mor(SO2), Asp-NMe2, Asp-oxz, Asp-pip, Asp-pip(345-F6), Asp-pip(4-Me), Asp-pip-tBu, Asp-piz(oxe), Asp-pyrro, Asp-pyrro(34-F4), Asp-pyrro(3-Me2), D-(Propargyl)Gly-(C#CH2), D-3-Abu, D-3-MeAbu, D-Gly(Allyl)-(C#CH2), D-Hph-(C#CH2), D-Leu-(C#CH2), D-MeAsp-pyrro, D-MeLeu-(C#CH2), D-Pic(2)-(C#CH2), D-Pro-(C#CH2), D-Ser(iPen)-(C#CH2), D-Ser(NtBu-Aca)-(C#CH2), EtAsp-pip, MeAsp-aze, MeAsp-mor, MeAsp-mor(26-bicyc), MeAsp-mor(SO2), MeAsp-NMe2, MeAsp-oxz, MeAsp-pip, MeAsp-pip(345-F6), MeAsp-pip(3-F2), MeAsp-pip(4-F2), MeAsp-pip(4-Me), MeAsp-piz(oxe), MeAsp-pyrro, MeAsp-pyrro(34-F4), MeAsp-pyrro(3-Me2) y nPrAsp-pip.

[0247]

Cuando L_{11} es $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m$ o $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$, los ejemplos específicos del núcleo 11 incluyen MeCys(AcOH)-NMe2.

[0248]

En una realización, en la fórmula (1), al menos tres de (los radicales) P_1 a P_{11} no son hidrógenos.

[0249]

En una realización, en la fórmula (1), al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco o al menos seis de (los radicales) P_1 a P_{11} son, preferentemente, un alquilo

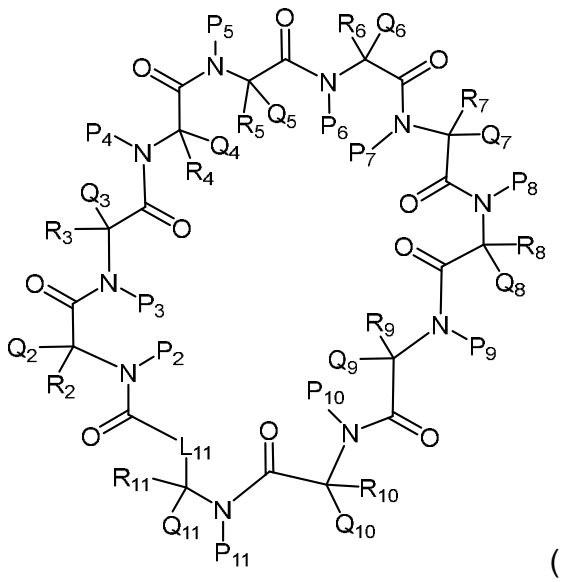
C_1-C_6 donde el alquilo C_1-C_6 es, preferentemente, metilo o etilo.

[0250]

En una realización, la presente invención puede ser un compuesto de fórmula (1) donde uno de los -CO-L_1- y -CO-L_{11}- se reemplaza con -$(CH_2)_nC{\equiv}CCH_2S(CH_2)_m$-, -$(CH_2)_nCH{=}CHCH_2S(CH_2)_m$- o con -$(CH_2)_{n+3}S(CH_2)_m$-, donde n es 1, 2 o 3 y m es 1 o 2. -S- puede estar oxidado y convertido en -S(O)- o -$S(O)_2$-. En este caso, cuando -CO-L_1- se reemplaza con -$(CH_2)_nC{\equiv}CCH_2S(CH_2)_m$-, -$(CH_2)_nCH{=}CHCH_2S(CH_2)_m$- o con -$(CH_2)_{n+3}S(CH_2)_m$-, L_{11} tiene un enlace simple, y cuando -CO-L_{11}- se reemplaza con -$(CH_2)_nC{\equiv}CCH_2S(CH_2)_m$-, -$(CH_2)_nCH{=}CHCH_2S(CH_2)_m$- o con -$(CH_2)_{n+3}S(CH_2)_m$-, L_1 tiene un enlace simple. Los demás grupos que no son L_1 ni L_{11} en la fórmula (1) son según se describió anteriormente.

[0251]

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de péptido cíclico representado por la fórmula (1') a continuación, por una sal de esta o un solvato de esta.



(1')

En la fórmula (1'),

L_{11} es $-CHM_{11}-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m-$ o bien $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$,

n y m son, cada uno de manera independiente, 1 o 2.

las definiciones de R_2 a R_{11}, P_2 a P_{11}, Q_2 a Q_{11} y M_{11} son las mismas que las definiciones de R_2 a R_{11}, P_2 a P_{11}, Q_2 a Q_{11} y M_{11} en la fórmula (1), respectivamente.

[0252]

En la fórmula (1'), el anillo está compuesto por 10 residuos de aminoácidos. Al igual que en la fórmula (1), al residuo de aminoácidos que contiene P_2, Q_2 y R_2 en la fórmula se lo puede denominar núcleo 2; al residuo de aminoácidos que contiene P_3, Q_3 y R_3, núcleo 3; al residuo de aminoácidos que contiene P_4, Q_4 y R_4, núcleo 4; al residuo de aminoácidos que contiene P_5, Q_5 y R_5, núcleo 5; al

residuo de aminoácidos que contiene P_6, Q_6 y R_6, núcleo 6; al residuo de aminoácidos que contiene P_7, Q_7 y R_7, núcleo 7; al residuo de aminoácidos que contiene P_8, Q_8 y R_8, núcleo 8; al residuo de aminoácidos que contiene P_9, Q_9 y R_9, núcleo 9; al residuo de aminoácidos que contiene P_{10}, Q_{10} y R_{10}, núcleo 10 y al residuo de aminoácidos que contiene P_{11}, Q_{11}, R_{11} y L_{11}, núcleo 11.

[0253]

En una realización, en la fórmula (1'), L_{11} es $-CHM_{11}-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m-$ o bien $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$. M_{11} es igual al M_{11} de la fórmula (1).

[0254]

Cuando L_{11} es $-CHM_{11}-$, M_{11} puede ser hidrógeno o M_{11}, junto con R_{11}, el átomo de carbono al que está unido R_{11} y el átomo de carbono al que está unido M_{11}, pueden formar un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros. El anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros es, preferentemente, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano.

[0255]

Cuando L_{11} es $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$, los ejemplos específicos de $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$ incluyen $-CH_2SCH_2-$, $-CH_2CH_2SCH_2-$, $-CH_2SCH_2CH_2-$ y $-CH_2CH_2SCH_2CH_2-$.

[0256]

Cuando L_{11} es $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m-$, los ejemplos específicos de $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m-$ incluyen $-CH_2S(O)CH_2-$, $-CH_2CH_2S(O)CH_2-$, $-CH_2S(O)CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH_2S(O)CH_2CH_2-$.

[0257]

Cuando L_{11} es $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$, los ejemplos específicos de $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$ incluyen $-CH_2S(O)_2CH_2-$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_2-$, $-CH_2S(O)_2CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2-$.

[0258]

Cuando L_{11} es $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m$ o $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$, R_{11} es, preferentemente, un aminocarbonilo (donde el amino es $-NH_2$, un monoalquilamino C_1-C_6, un dialquilamino C_1-C_6 o un amino cíclico que contiene de 4 a 8 miembros).

[0259]

Cuando L_{11} es $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m$ o $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$, R_{11} es, más preferentemente, $-CONR_{11A}R_{11B}$, donde R_{11A} y R_{11B} son, cada uno de manera independiente, hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 (preferentemente metilo), o R_{11A} y R_{11B}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 8 miembros. El anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en uno o más átomos de halógeno (preferentemente átomo[s] de flúor), uno o más grupos oxo, uno o más grupos alquilo C_1-C_6 (preferentemente grupo[s] alquilo C_1-C_4) y un heterociclilo que contiene de 4 a 7 miembros (preferentemente oxetan-3-ilo). Los ejemplos específicos de R_{11} incluyen dimetilamincarbonilo.

[0260]

Cuando L_{11} es $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m$ o $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$, Q_{11} es, preferentemente, hidrógeno o un alquilo C_1-C_6, más preferentemente hidrógeno.

[0261]

Cuando L_{11} es $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m$ o $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$, P_{11} es, preferentemente, hidrógeno o un alquilo C_1-C_6. Los ejemplos específicos de tal P_{11} incluyen hidrógeno, metilo, etilo y n-propilo.

[0262]

Cuando L_{11} es $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nS(O)(CH_2)_m$ o $-(CH_2)_nS(O)_2(CH_2)_m-$, los ejemplos específicos del núcleo 11 incluyen MeCys(AcOH)-NMe2.

[0263]

Los grupos preferibles en cada uno de los núcleos 2 a 11 en la fórmula (1') pueden ser los mismos que los grupos preferibles en cada núcleo correspondiente en la fórmula (1). Además, los aminoácidos específicos enumerados anteriormente como los núcleos 2 a 11 de la fórmula (1) pueden usarse como aminoácidos de cada núcleo correspondiente de la fórmula (1').

[0264]

Los ejemplos específicos del compuesto de péptido cíclico representados por la fórmula (1') incluyen lo siguiente:

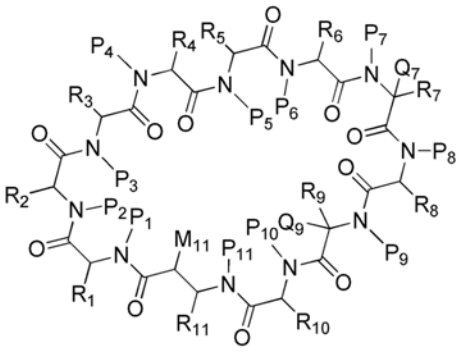
(2172) (3S,9S,18S,24R,27S,33S)-18-[(2S)-butan-2-il]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-27-ciclopentil-N,N,7,10,13,16,25,28-octametil-2,5,8,11,14,17,20,26,29,32-decaoxospiro[22-tia-

1,4,7,10,13,16,19,25,28,31-decazabiciclo[31.3.0]hexatriacontano-30,1'-ciclopentano]-24-carboxamida, y

(2173) (3S,9S,18S,24R,27S,33S)-18,27-bis[(2S)-butan-2-il]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,7,10,13,16,25,28-octametil-9-[(4-metilfenil)metil]-2,5,8,11,14,17,20,26,29,32-decaoxospiro[22-tia-1,4,7,10,13,16,19,25,28,31-decazabiciclo[31.3.0]hexatriacontano-30,1'-ciclopentano]-24-carboxamida.

[0265]

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de péptido cíclico representado por la fórmula (2) a continuación que especifica aún más la fórmula (1) anterior.



(2)

La definición de cada grupo de la fórmula (2) es la misma que la definición de cada grupo de la fórmula (1). El compuesto de péptido cíclico representado por la fórmula (2) tiene, preferentemente, cada uno de os siguientes grupos.

[0266]

R_1 es un alquilo C_1-C_6 (preferentemente un alquilo C_1-C_4, más preferentemente metilo o 2-metilpropilo) y P_1 es un alquilo C_1-C_6 (preferentemente un alquilo C_1-

C_3, más preferentemente metilo), y/o

R_2 es un alquilo C_1-C_6 (preferentemente un alquilo C_3-C_6, más preferentemente 1-metilpropilo) y P_2 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 (preferentemente hidrógeno o un alquilo C_1-C_3, más preferentemente hidrógeno o metilo), y/o

R_3 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 (preferentemente un alquilo C_1-C_3, más preferentemente metilo) y P_3 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 (preferentemente un alquilo C_1-C_3, más preferentemente metilo), y/o

R_4 es hidrógeno y P_4 es un alquilo C_1-C_6 (preferentemente un alquilo C_1-C_3, más preferentemente metilo) o R_4 y P_4, junto con el átomo de carbono al que R_4 está unido y con el átomo de nitrógeno al que P_4 está unido, pueden formar un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros (preferentemente un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina; más preferentemente un anillo de azetidina o un anillo de pirrolidina), y/o

R_5 es un alcoxi C_1-C_6- alquilo C_1-C_6 (preferentemente alcoxi C_2-C_6-alquilo C_1-C_2, más alcoxi C_3-C_5-metilo); un aralquilo C_7-C_{14} (preferentemente bencilo o fenetilo, y más preferentemente bencilo), opcionalmente sustituido con un grupo que se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halógeno (preferentemente flúor o cloro), alquilo C_1-C_6 (preferentemente alquilo C_1-C_3, más preferentemente metilo), haloalquilo C_1-C_6 (preferentemente fluoroalquilo C_1-C_3, más preferentemente trifluorometilo) y alcoxi C_1-C_6 (preferentemente alcoxi C_1-C_3, más preferentemente metoxi); un cicloalquilo C_3-C_8 (preferentemente un cicloalquilo C_3-C_6, más preferentemente un cicloalquilo C_5-

C_6) o un cicloalquil C_3-C_8-alquilo C_1-C_6 (preferentemente un cicloalquil C_3-C_6-alquilo C_1-C_2, más preferentemente un cicloalquil C_5-C_6 metilo, mucho más preferentemente ciclohexilmetilo), y P_5 es un alquilo C_1-C_2 (preferentemente metilo o etilo), y/o

R_6 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 (preferentemente un alquilo C_1-C_3, más preferentemente metilo), y P_6 es un alquilo C_1-C_6 (preferentemente un alquilo C_1-C_3, más preferentemente metilo o etilo), o R_6 y P_6, junto con el átomo de carbono al que R_6 está unido y con el átomo de nitrógeno al que P_6 está unido, pueden formar un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros (preferentemente un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina; más preferentemente un anillo de pirrolidina), y/o

R_7 es un aralquilo C_7-C_{14} (preferentemente bencilo o fenetilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos (preferentemente de 1 a 3 grupos) que se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halógeno (preferentemente flúor, cloro o iodo) y un haloalquilo C_1-C_6 (preferentemente un fluoroalquilo C_1-C_3, más preferentemente trifluorometilo), P_7 es hidrógeno y Q_7 es hidrógeno, y/o

R_8 es alquilo C_1-C_6 (preferentemente alquilo C_1-C_4, y más preferentemente 2-metilpropil, isopropil, o n-butil), alquinil C_2-C_6 (preferentemente alquinil C_2-C_3, y más preferentemente propargil), alquil aminocarbonilC_1-C_6 cíclico de 4 a 8 miembros (preferentemente alquil aminocarbonilC_1-C_2 cíclico de 4 a 8 miembros, y más preferentemente aminocarbonilmetil cíclico de 4 a 8 miembros) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (preferentemente 1 a 3) átomos de flúor, alquil

heteroarilC$_1$-C$_6$ de 5 a 10 miembros (preferentemente alquil heteroarilC$_1$-C$_2$ de 5 a 10 miembros, y más preferentemente heteroarilmetil de 5 a 10 miembros), o aralquil C$_7$-C$_{14}$ (preferentemente bencil o fenetil) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferentemente cloruro), y P$_8$ es hidrógeno, alquilo C$_1$-C$_6$ (preferentemente alquilo C$_1$-C$_3$, y más preferentemente metilo), alquil aminoC$_1$-C$_6$ cíclico de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 5 (preferentemente 1 a 3) alquilo C$_1$-C$_6$ (preferentemente alquilo C$_1$-C$_3$, y más more preferentemente metilo) (preferentemente alquil piperazilC$_1$-C$_2$), alquil heterociclilC$_1$-C$_6$ de 4 a 7 miembros (preferentemente alquil heterociclilC$_1$-C$_6$ de 4 a 7 miembros, más preferentemente azetidiletil), alquil C$_1$-C$_6$ alkoxyC$_1$-C$_6$ sustituido con amino (NH$_2$), alquilamino C$_1$-C$_6$ (preferentemente metilamino), o di-alquilamino C$_1$-C$_6$ (preferentemente dimetilamino) (preferentemente alquil C$_1$-C$_3$ alkoxyC$_1$-C$_2$, y más preferentemente etoxietil), o amino (NH$_2$) alquil C$_1$-C$_6$; o R$_8$ y P$_8$, junto con el átomo de carbono al que R$_8$ está unido y el átomo de nitrógeno al que P$_8$ está unido, forma un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros (preferentemente un anillo de acetidina, un anillo de pirrolidina, o un anillo de piperidina, y más preferentemente un anillo de acetidina, un anillo de pirrolidina), donde el anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 5 (preferentemente 1 a 3) átomos de halógeno (preferentemente flúor) o alcoxi C$_1$-C$_6$ (preferentemente alcoxi C$_1$-C$_3$, y más preferentemente metoxi o etoxi), y/o

R$_9$ es bencilo y Q$_9$ es hidrógeno, o R$_9$ y Q$_9$ son, cada uno de manera

independiente, un alquilo C_1-C_6 (preferentemente un alquilo C_1-C_3, más preferentemente metilo), o R_9 y Q_9, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros (preferentemente un anillo alicíclico que contiene de 3 a 6 miembros, más preferentemente un anillo de ciclobutano o un anillo de ciclopentano), y P_9 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 (preferentemente un alquilo C_1-C_3, más preferentemente metilo), y/o

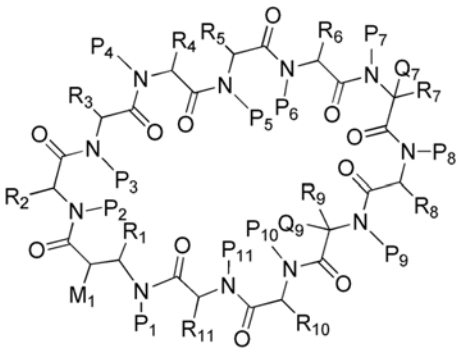
R_{10} es un alquilo C_1-C_6 (preferentemente un alquilo C_1-C_4, más preferentemente isopropilo, 1-metilpropilo o 2-metilpropilo) o un cicloalquilo C_3-C_8 (preferentemente un cicloalquilo C_3-C_6, más preferentemente ciclopentilo o ciclohexilo), y P_{10} es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 (preferentemente un alquilo C_1-C_3, más preferentemente metilo), y/o

R_{11} es un alquilo C_1-C_6 (preferentemente un alquilo C_1-C_3, más preferentemente metilo), un dialquilaminocarbonilo C_1-C_6 (preferentemente un dialquilaminocarbonilo C_1-C_3, más preferentemente dimetilamincarbonilo), o un aminocarbonilo cíclico que contiene de 4 a 8 miembros (preferentemente azetidinilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, 4-morfolinilcarbonilo o 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilcarbonilo), P_{11} es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 (preferentemente un alquilo C_1-C_3, más preferentemente metilo) y M_{11} es hidrógeno.

[0267]

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de péptido

cíclico representado por la fórmula (3) a continuación que especifica aún más la fórmula (1) anterior.



(3)

La definición de cada grupo de la fórmula (3) es la misma que la definición de cada grupo de la fórmula (1). El compuesto de péptido cíclico representado por la fórmula (3) tiene, preferentemente, cada uno de os siguientes grupos.

[0268]

R_1 es hidrógeno, P_1 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 (preferentemente un alquilo C_1-C_3, más preferentemente metilo) y M_1 es hidrógeno, y/o

R_2 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 (preferentemente un alquilo C_3-C_6, más preferentemente 1-metilpropilo) y P_2 es hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 (preferentemente hidrógeno o un alquilo C_1-C_3, más preferentemente hidrógeno o metilo), y/o

R_3 es hidrógeno, P_3 es un alquilo C_1-C_6 (preferentemente un alquilo C_1-C_3, más preferentemente metilo), y/o

R_4 es hidrógeno, P_4 es un alquilo C_1-C_6 (preferentemente hidrógeno o un alquilo C_1-C_3, más preferentemente metilo), y/o

R_5 es un cicloalquil C_3-C_8-alquilo C_1-C_6 (preferentemente un cicloalquil C_3-C_6-alquilo C_1-C_2, más preferentemente un cicloalquil$_5$-C_6-metilo), y P_5 es un alquilo C_1-C_2 (preferentemente metilo), y/o

R_6 es hidrógeno y P_6 es un alquilo C_1-C_6 (preferentemente un alquilo C_1-C_3, más preferentemente metilo), y/o

R_7 es un aralquilo C_7-C_{14} (preferentemente bencilo o fenetilo, más preferentemente bencilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos (preferentemente de 1 a 3 grupos) que se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halógeno y un haloalquilo C_1-C_6 (preferentemente un fluoroalquilo C_1-C_3, más preferentemente trifluorometilo), y P_7 es hidrógeno y Q_7 es hidrógeno, y/o

R_8 y P_8, junto con el átomo de carbono al que R_8 está unido y con el átomo de nitrógeno al que P_8 está unido, forman un anillo heterocíclico saturado que contiene de 4 a 7 miembros (preferentemente un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina; más preferentemente un anillo de pirrolidina), y/o

R_9 y Q_9, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo alicíclico que contiene de 3 a 8 miembros (preferentemente un anillo alicíclico que contiene de 3 a 6 miembros, más preferentemente un anillo de ciclobutano o un anillo de ciclopentano), y P_9 es hidrógeno, y/o

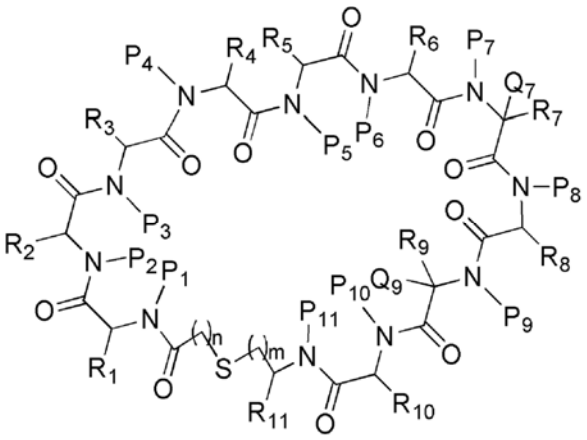
R_{10} es un cicloalquilo C_3-C_8 (preferentemente un cicloalquilo C_3-C_6, más preferentemente ciclopentilo o ciclohexilo), y P_{10} es un alquilo C_1-C_6

(preferentemente un alquilo C_1-C_3, más preferentemente metilo), y/o

R_{11} es hidrógeno, un aralquilo C_7-C_{14} (preferentemente bencilo o fenetilo, más preferentemente bencilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) átomos de halógeno (preferentemente flúor), o un alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6 (preferentemente un alcoxi C_2-C_6-alquilo C_1-C_2, más preferentemente un alcoxi C_3-C_5 metilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, y P_{11} es un alquilo C_1-C_6 (preferentemente un alquilo C_1-C_3, más preferentemente metilo).

[0269]

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de péptido cíclico representado por la fórmula (4) a continuación que especifica aún más la fórmula (1) anterior.

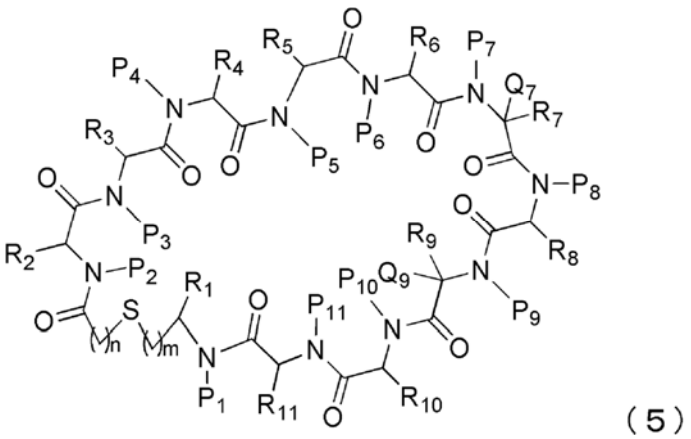


(4)

R_1 a R_{11}, P_1 a P_{11}, Q_7 y Q_9 en la fórmula (4) son los mismos que R_1 a R_{11}, P_1 a P_{11}, Q_7 y Q_9 en la fórmula (2) anterior, respectivamente, y n y m son, cada uno de manera independiente, 1 o 2. Además, en la fórmula (4), -S- puede estar oxidado y convertido en -S(O)- o -$S(O)_2$-.

[00270]

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de péptido cíclico representado por la fórmula (5) a continuación que especifica aún más la fórmula (1) anterior.

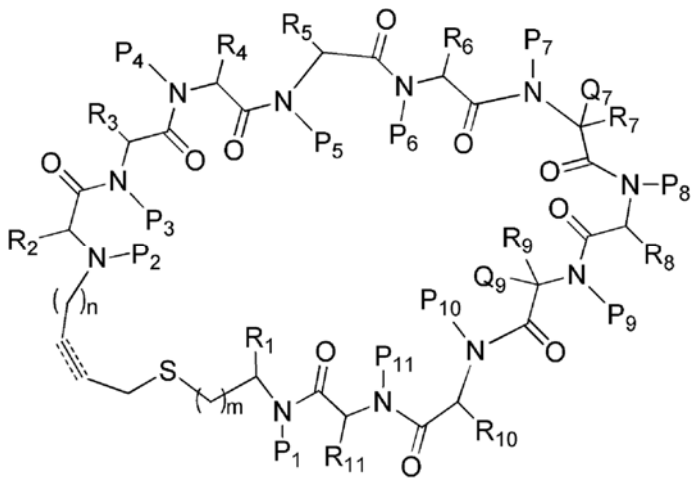


(5)

R_1 a R_{11}, P_1 a P_{11}, Q_7 y Q_9 en la fórmula (5) son los mismos que R_1 a R_{11}, P_1 a P_{11}, Q_7 y Q_9 en la fórmula (2) anterior, respectivamente, y n y m son, cada uno de manera independiente, 1 o 2. Además, en la fórmula (5), -S- puede estar oxidado y convertido en -S(O)- o $-S(O)_2-$.

[0271]

En una realización, la presente invención puede corresponder a la fórmula (6) siguiente, donde $-CO-L_1-$ en la fórmula (1) anterior se reemplaza con $-(CH_2)_nC\equiv CCH_2S(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nCH=CHCH_2S(CH_2)_m-$ o con $-(CH_2)_{n+3}S(CH_2)_m-$ y L_{11} es un enlace simple.



(6)

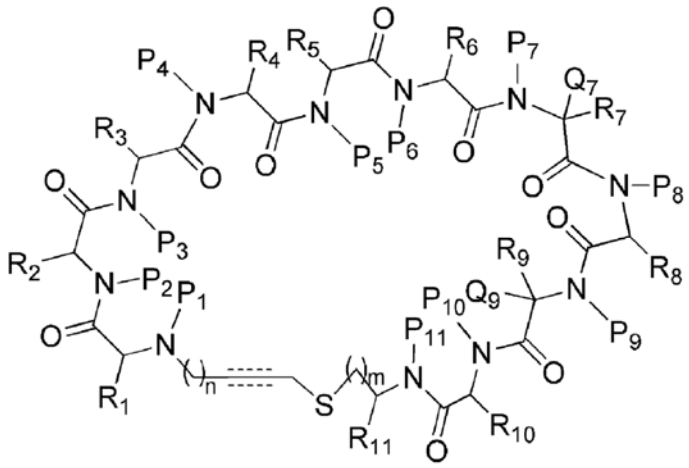
R_1 a R_{11}, P_1 a P_{11}, Q_7 y Q_9 en la fórmula (6) son los mismos que R_1 a R_{11}, P_1 a P_{11}, Q_7 y Q_9 en la fórmula (2) anterior, respectivamente,



representa un enlace simple, un doble enlace o un triple enlace, n es 1, 2 o 3 y m es 1 o 2. Además, en la fórmula (6), -S- puede estar oxidado y convertido en -S(O)- o $-S(O)_2-$.

[0272]

En una realización, la presente invención puede corresponder a la fórmula (7) siguiente, donde $-CO-L_{11}-$ en la fórmula (1) se reemplaza con $-(CH_2)_nC\equiv CCH_2S(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nCH=CHCH_2S(CH_2)_m-$ o con $-(CH_2)_{n+3}S(CH_2)_m-$ y L_1 es un enlace simple.



(7)

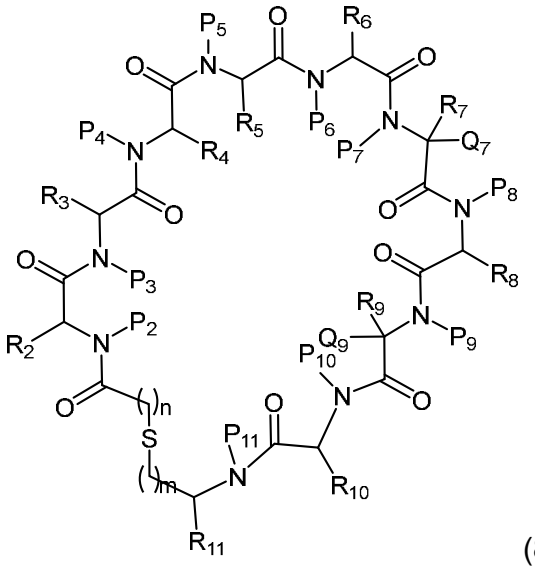
R_1 a R_{11}, P_1 a P_{11}, Q_7 y Q_9 en la fórmula (7) son los mismos que R_1 a R_{11}, P_1 a P_{11}, Q_7 y Q_9 en la fórmula (2) respectivamente,



representa un enlace simple, un doble enlace o un triple enlace, n es 1, 2 o 3 y m es 1 o 2. Además, en la fórmula (7), -S- puede estar oxidado y convertido en -S(O)- o $-S(O)_2-$.

[0273]

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de péptido cíclico representado por la fórmula (8) a continuación.



(8)

R_2 a R_{11}, P_2 a P_{11}, Q_7 y Q_9 en la fórmula (8) son los mismos que R_2 a R_{11}, P_2 a P_{11}, Q_7 y Q_9 en la fórmula (1) anteriormente mencionada, respectivamente, y n y m son, cada uno de manera independiente, 1 o 2. Además, en la fórmula (8), -S- puede estar oxidado y convertido en -S(O)- o -$S(O)_2$-.

[0274]

Los ejemplos específicos del péptido cíclico representados por el compuesto de la presente invención son los siguientes: Las fórmulas estructurales de los siguientes compuestos (1) a (762), (764) a (845), (847) a (1027), (1029) a (1146) y (1148) a (2186) se muestra en la Tabla 24. Es decir, los números asignados a los siguientes compuestos corresponden a los números asignados a los compuestos que aparecen en la Tabla 24, respectivamente.

(1) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9,18-bis(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-

25-(piperidin-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2) (8S,11S,17S,26S,29S,33R,36S)-17-(ciclohexilmetil)-11-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-8,29,36-triisobutil-6,15,18,21,24,30,33,34-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(3) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-8-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-oxo-etil]-29-isobutil-36-isopropil-9,15,18,21,24,30,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(4) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-19-isopropil-N,N,3,4,10,14,17,22,23,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(5) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-33-etil-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,36-octametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(6) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-ciclohexil-31-(ciclohexilmetil)-9-isobutil-4,10,14,17,23,29,32-heptametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-22-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(7) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-8-(metoximetil)-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(8) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-(ciclopentilmetil)-18-isopropil-5,6,12,15,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(9) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-

u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(10) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-8-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(11) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(12) alil N-[4-[(3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecaoxo-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacont-9-il]butil]carbamato,

(13) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-9-(2-feniletil)-34-(piperidina-1-carbonil)-18-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(14) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopropil-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-

[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(15) (8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(4-clorobencil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(16) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(17) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-8-(2-metoxietil)-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(18) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,31S,34S)-31-bencil-28-isobutil-

7,10,13,16,21,22,25,29,32-nonametil-9,18-bis[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(19) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-12-[2-(4-clorofenil)etil]-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,6,6,10,16,19,22,25,30,31,34-undecametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(20) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(21) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6,9-dibencil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-isopropil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(22) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopentil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(23) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-36-etil-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(24) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22R,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-19-isopropil-N,N,3,4,10,14,17,22,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(25) (6S,12S,21S,24S,26aR,29aR,32S,35S,37aS)-35-bencil-21-((S)-*sec*-butil)-12-(4-clorobencil)-32-isobutil-10,13,16,19,24,25,33,36-octametil-6-(4-(trifluorometil)fenetil)hexacosahidro-1H-ciclopenta[f1]pirrolo[1,2-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-5,8,11,14,17,20,23,26,31,34,37(37aH)-undecaona,

(26) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-oxo-etil]-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(27) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-22-(isopentiloximetil)-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(28) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[2-(4-fluorofenil)etil]-3,9-diisobutil-4,6,6,10,16,19,22,25,30,31,34-undecametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(29) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6,9-dibencil-12-[(3-clorofenil)metil]-18-[(4-clorofenil)metil]-16-etil-3-isopropil-4,7,19,22,25,30,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(30) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-(ciclopentilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(31) (4R,7S,13S,16S,22S,31S,34S)-22-(ciclohexilmetil)-7,13-diisobutil-4,8,10,10,14,20,23,26,29-nonametil-31-[(1S)-1-metilpropil]-16-[2-[4-

(trifluorometil)fenil]etil]-1,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.4.0]octatriacontano-2,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(32) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-35-(prop-2-in-1-il)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(33) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(34) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclohexil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25,25-difluoro-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(35) (8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-

6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(36) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-8-(4-piridilmetil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(37) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-(ciclopentilmetil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(38) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11,35-bis(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,12,15,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(39) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclohexil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-

octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(40) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(41) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-2-oxo-etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-19-(propoximetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(42) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(3-clorobencil)-18-ciclopentil-5,6,11,12,15,19,32,33,36-nonametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(43) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[(2-fluorofenil)metil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-

2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(44) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(45) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-8-(ciclobutoximetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(46) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-[(4-clorofenil)metil]-3,6,9-triisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(47) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(48) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(49) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(50) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(51) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-9-isobutil-3-isopropil-4,7,10,16,19,22,25,30,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(52) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-21-(2-metilsulfoniletil)-25-(piperidina-1-

carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(53) N-*tert*-butil-2-[[(3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,16,19,22,25,30,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecaoxo-34-(pirrolidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacont-6-il]metoxi]acetamide,

(54) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-5,12,16,19,33,36-hexametil-15-(morfolina-4-carbonil)-11-pentil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(55) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(acetidina-1-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-36-etil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33-hexametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(56) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-7,10,13,16,21,22,29-heptametil-18-[(1S)-1-

metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-26-propil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(57) (6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-9,16,22-triisobutil-4,10,13,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(58) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-ciclohexil-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(59) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-(ciclobutilmetil)-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(60) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-(ciclopentilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-

carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(61) (8S,11S,17S,26S,29S,33R,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-8,36-diisobutil-9,15,18,21,24,29,30,33,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(62) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(63) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-8-(3-piridilmetil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(64) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11,15-diisobutil-5,6,12,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-

ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(65) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31,34-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(66) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S,36R)-28-ciclopentil-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-etoxi-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(67) (3S,6S,9S,13S,16S,22R,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,22,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(68) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-(ciclopropilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(69) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-8-bencil-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-36-isopropil-9,15,18,21,24,29,30,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(70) N-(*tert*-butil)-2-(((5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,15,19,33,36-hexametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-5-il)metoxi)acetamide,

(71) (3S,6S,10R,13S,16S,19S,22S,28S,34S)-16-bencil-28-[(4-clorofenil)metil]-19-isobutil-13-isopropil-6,7,10,14,17,20,26,29,32-nonametil-3-[(1S)-1-metilpropil]-22-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,11,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,12,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(72) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(73) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-

ciclobutil-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(74) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S,36R)-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-etoxi-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(75) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclobutilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(76) (6'S,15'S,18'S,22'R,25'S,30a'S,36'S,38a'R)-15'-((S)-*sec*-butil)-36'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-6'-(ciclohexilmetil)-18'-isobutil-25'-isopropil-7',10',13',19',22',26'-hexametiltetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,28'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-o][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',17',20',24',27',30',35',38'(21'H,29'H)-undecaona,

(77) (8S,11S,15R,18S,23aS,29S,31aR,37S,39aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-37-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-6,11,12,15,19,38-hexametiltetracosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]dipirrolo[2,1-i:2',1'-o][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,36,39(14H,22H)-undecaona,

(78) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(5,5-difluoropentil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(79) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(80) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-11-((R)-1-metoxietil)-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(81) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclohexano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(82) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-36'-(2-clorobencil)-19'-ciclopentil-7',12',13',16',20',34',37'-heptametiltetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(83) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-3-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(84) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-8-(ciclopentilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(85) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-36-etil-25,25-difluoro-11-isobutil-

5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(86) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-5-((2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(87) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18,35-bis(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(88) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclopentilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(89) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-11-(but-3-in-1-il)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-35-(4-iodobencil)-

5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(90) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-36-fenil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(91) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-((R)-1-hidroxietil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(92) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-18-(5,5-difluoropentil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(93) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,21,22,25,29,31,31,32-undecametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(94) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-(5,5-difluoropentil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(95) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[(3-fluorofenil)metil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(96) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9,30-triisobutil-6,6,7,16,19,22,25,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(97) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-8-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-oxo-etil]-29-isobutil-36-isopropil-

N,N,9,15,18,21,24,30,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-33-carboxamida,

(98) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-35-isobutil-5,6,11,12,15,19,32,33,36-nonametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(99) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(100) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-ciclopropil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(101) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-18-ciclopropil-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(102) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-19-isopropil-N,N,3,4,10,14,17,22,23,29,32-undecametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(103) (2aS,5S,11S,14S,20S,23S,30aS,33S,36S)-33-((S)-*sec*-butil)-14-butil-11-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-5-(4-clorobencil)-20-isobutil-4,7,16,17,17,22,35,36-octametil-23-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidroaceto[1,2-j]pirido[1,2-a][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-3,6,9,12,15,18,21,25,31,34,37(1H,22H,27H)-undecaona,

(104) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-19-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(105) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-oxo-etil]-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-

metilpropil]-13-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(106) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(107) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(108) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(109) (3S,6R,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-9-isopropil-6,7,10,13,16,21,22,25,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(110) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-21-but-3-inil-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-[(4-iodofenil)metil]-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(111) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,7,16,19,22,25,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-6-[[2-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(112) (5S,8S,12S,15S,20aS,26S,32S,37aS)-5-((S)-*sec*-butil)-26-(4-clorofenetil)-32-(ciclohexilmetil)-8-isobutil-15-isopropil-9,13,16,30,33,36-hexametil-12-(piperidina-1-carbonil)docosahidrospiro[aceto[1,2-g]pirrolo[1,2-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-18,1'-ciclopentan]-4,7,10,14,17,20,25,28,31,34,37(2H,11H,19H)-undecaona,

(113) (8S,11S,17S,26S,29S,33R,36S)-17-[(4-clorofenil)metil]-8,33,36-triisobutil-29-isopropil-9,15,18,21,24,30,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-11-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-

undecona,

(114) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,21,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-22-propil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(115) (8S,11S,15S,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-6,11,12,16,19,32,33,36-octametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(116) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,22,25,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-16-propil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(117) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-5,6,11,12,15,19,32,33,36-nonametil-35-(3-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(118) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-

36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-8-[(1R)-1-hidroxietil]-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(119) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-(ciclohexilmetil)-12-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9,30-triisobutil-4,6,6,10,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(120) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(4-clorobencil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(121) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-[(4-clorofenil)metil]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(122) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(123) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-16-butil-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,22,25,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(124) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-9,30-diisobutil-3-isopropil-4,7,10,16,19,22,25,31,34-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(125) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-9-butil-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-18-[(4-metoxifenil)metil]-1,6,7,16,19,22,25,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(126) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-ciclobutil-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(propoximetil)-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(127) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-

(trifluorometil)fenetil)-35-ciclobutil-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(128) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(acetidina-1-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,12,16,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(129) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclohexilmetil)-9-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-2-oxo-etil]-3-isopropil-1,4,10,16,19,22,25,30,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-6-(propoximetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(130) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)etil]-9-isobutil-19-(metoximetil)-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(131) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-

(ciclohexilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,21,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-22-propil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(132) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(133) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(134) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18,35-diciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(135) (6'S,15'S,18'S,22'S,25'S,30a'S,36'S,38a'R)-15'-((S)-*sec*-butil)-36'-(3-cloro-

4-(trifluorometil)fenetil)-6'-(ciclohexilmetil)-25'-isopropil-7',10',13',18',19',23',26'-heptametil-22'-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,28'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-o][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',17',20',24',27',30',35',38'(21'H,29'H)-undecaona,

(136) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-(ciclopropilmetil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(137) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-22-etil-21-isobutil-7,10,13,16,26,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(138) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-36-etil-25,25-difluoro-11-isobutil-5,12,15,16,19,33-hexametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-

ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(139) (5S,8S,12S,15S,20aS,26S,32S,37aS)-5-((S)-*sec*-butil)-32-(ciclohexilmetil)-26-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-8-isobutil-15-isopropil-9,13,16,30,33,36-hexametil-12-(piperidina-1-carbonil)docosahidrospiro[aceto[1,2-g]pirrolo[1,2-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-18,1'-ciclopentan]-4,7,10,14,17,20,25,28,31,34,37(2H,11H,19H)-undecaona,

(140) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-ciclobutil-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-9-(propoximetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(141) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-(2-metoxietil)-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(142) (6'S,12'S,21'S,24'S,27a'R,34'S,39a'S)-21'-((S)-*sec*-butil)-12'-(ciclohexilmetil)-6'-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-24'-isobutil-34'-isopropil-10',13',16',19',25',35'-hexametilhexacosahidrospiro[ciclopentano-1,37'-

pirido[1,2-e1]pirrolo[1,2-
v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-
5',8',11',14',17',20',23',26',33',36',39'(38'H)-undecaona,
(143) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-
iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,7,16,19,22,25,31-heptametil-27-[(1S)-1-
metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-6-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-
1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-
2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,
(144) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(acetidina-1-carbonil)-8-
((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-
ciclopentil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-11-pentildocosahidro-2H,4H-
spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-
i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-
ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,
(145) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-
(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-8-(5,5-difluoropentil)-11-isobutil-18-
isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-
2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-
i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-
ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,
(146) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-
4-(trifluorometil)fenetil)-19'-ciclopentil-36'-(4-fluorobencil)-

7',12',13',16',20',34',37'-heptametiltetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(147) (8S,11S,15S,18S,23aS,25S,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-6,12,16,19,33,36-hexametil-25-fenil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(148) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-18-(metoximetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(149) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,31S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-31-etil-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29,31-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(150) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(acetidina-1-carbonil)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-

isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(151) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-19'-ciclopentil-7',12',13',16',20',34',37'-heptametil-36'-(4-metilbencil)tetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(152) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-9-isobutil-3-isopropil-4,7,10,16,19,22,25,30,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(153) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-12-[2-(3-clorofenil)etil]-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,6,6,10,16,19,22,25,30,31,34-undecametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(154) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclohexilmetil)-9-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)etil]-3-isopropil-1,4,10,16,19,22,25,30,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-6-(propoximetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(155) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(acetidina-1-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-5,12,16,19,33,36-hexametil-11-pentildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(156) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-36-isopropil-8,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(157) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-8-ciclobutil-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(158) (6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-31-[(4-clorofenil)metil]-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16,22-diisobutil-9-isopropil-4,10,13,17,23,29,32-heptametil-6-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(159) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-9-(2-metoxietil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(160) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9-etil-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(161) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-21-but-3-inil-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-[(4-iodofenil)metil]-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(162) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-28-(2-metilsulfoniletil)-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(163) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-5,12,16,19,33,36-hexametil-11-pentil-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(164) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-18-allil-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(165) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(166) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-(ciclohexilmetil)-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-9-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(167) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-(4-clorofenil)etil]-9-(ciclopentilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-

25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(168) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-6-[(2-clorofenil)metil]-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,7,16,19,22,25,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(169) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-31-(ciclohexilmetil)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-22-[(4-metoxifenil)metil]-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(170) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-1,6,6,16,19,22,25,30,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(171) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-8-[(3,4-difluorofenil)metil]-36-isopropil-9,15,18,21,24,29,30,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-

7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(172) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-(ciclopropilmetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(173) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(174) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-8-(2-(metilsulfonil)etil)-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(175) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-18-isopropil-35-(2-metoxietil)-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-

spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(176) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(177) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-(4-clorofenil)etil]-17-(ciclohexilmetil)-8-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-oxo-etil]-29-isobutil-36-isopropil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(178) (6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-31-(ciclohexilmetil)-25-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9,16,22-triisobutil-4,10,13,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(179) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-[(3-clorofenil)metil]-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-

2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(180) 3-((5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxo-15-(piperidina-1-carbonil)tetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-5-il)-N-metilpropanamide,

(181) (5S,8S,12R,15S,20aS,26S,32S,34aS,38aS)-5-((S)-*sec*-butil)-26-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-32-(ciclohexilmetil)-8-isobutil-15-isopropil-9,12,16,30,33-pentametildocosahidro-25H-spiro[bis(aceto)[1,2-g:1',2'-j]pirrolo[1,2-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-18,1'-ciclopentan]-4,7,10,14,17,20,25,28,31,34,38(2H,11H,19H,34aH)-undecaona,

(182) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18,35-diciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(183) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclobutil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(184) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6,9-dibencil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-fluorofenil)metil]-3-isopropil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(185) (6'S,9'S,13'R,16'S,21a'S,27'S,33'S,38a'S)-6'-((S)-*sec*-butil)-27'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-33'-(ciclohexilmetil)-9'-isobutil-16'-isopropil-10',13',17',31',34',37'-hexametildocosahidro-1'H-spiro[ciclopentano-1,19'-dipirrolo[1,2-g:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',15',18',21',26',29',32',35',38'(12'H,20'H,38a'H)-undecaona,

(186) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-36'-(3-clorobencil)-19'-ciclopentil-7',12',13',16',20',34',37'-heptametiltetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(187) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-9-propil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(188) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-22-[(4-metoxifenil)metil]-4,10,14,19,19,20,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(189) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-30-isopropil-4,10,16,19,22,25,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazabiciclo[32.4.0]octatriacontano-6,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(190) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclohexilmetil)-9-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-2-oxo-etil]-6-isobutil-3-isopropil-1,4,10,16,19,22,25,30,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(191) (3S,6S,9S,13S,16S,22R,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,22,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(192) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-36-isopropil-9,15,18,21,24,29,30,34,37-nonametil-26-[(1S)-

1-metilpropil]-8-(m-tolilmetil)-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(193) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-18-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxo-8-(pentan-3-il)hexatriacontahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-15-carboxamida,

(194) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-19'-ciclopentil-36'-(3-fluorobencil)-7',12',13',16',20',34',37'-heptametiltetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(195) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclopropilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(196) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-

(ciclohexilmetil)-22-etil-28-isopropil-7,10,13,16,21,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(197) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopropil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(198) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(199) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,10,16,19,22,25,30,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(200) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-

36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-8-(ciclopropilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(201) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18,35-diciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(202) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-12-[(3-cloro-5-fluoro-fenil)metil]-18-[(4-clorofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(203) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclohexil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-36-etil-25,25-difluoro-11-isobutil-5,12,15,16,19,33-hexametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(204) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-7-ciclopropil-21-isobutil-28-isopropil-10,13,16,22,25,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(205) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-8,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(206) (3S,6R,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-9-[(4-fluorofenil)metil]-6,7,10,13,16,21,22,25,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(207) (8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(4-clorobencil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,15,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(208) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-28-(2,2,2-trifluoroetoximetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(209) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-5,12,16,19,33,36-hexametil-11-pentil-15-(pirrolidina-1-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(210) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-16-etil-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,22,25,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(211) (8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,15,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(212) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclobutilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(213) (4R,7S,13S,16S,22S,31S,34S)-16-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-(ciclohexilmetil)-7,13-diisobutil-4,8,14,20,23,26,29-heptametil-31-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.4.0]octatriacontano-10,1'-ciclopentano]-2,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(214) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-1,7,16,19,22,25,30,31,34-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(215) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-22-butil-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxohexatriacontahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-15-carboxamida,

(216) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-[(2-clorofenil)metil]-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(217) (8S,11S,17S,26S,29S,33R,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-8,29,36-triisobutil-9,15,18,21,24,30,33,37-octametil-26-

[(1S)-1-metilpropil]-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(218) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-8-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-oxo-etil]-29-isobutil-36-isopropil-N,N,9,15,18,21,24,30,34,37-decametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-33-carboxamida,

(219) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-(ciclohexilmetil)-3,9-diisobutil-4,6,6,10,16,19,22,25,30,31,34-undecametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(220) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclopentilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(221) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-ciclobutil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(222) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-2-oxo-etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-19-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(223) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,31R,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-31-etil-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29,31-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(224) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6,9-dibencil-12-[(3-clorofenil)metil]-18-[(4-clorofenil)metil]-25-etil-3-isopropil-4,7,16,19,22,30,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(225) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-ciclopentil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(226) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclobutoximetil)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(227) (6'S,12'S,21'S,23a'S,31'R,34'S,39a'S)-21'-((S)-*sec*-butil)-12'-(4-clorobencil)-34'-isobutil-10',13',16',19',31',35'-hexametil-6'-(4-(trifluorometil)fenetil)tetracosahidrospiro[ciclopentano-1,37'-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',17',20',23',29',33',36',39'(23a'H,30'H,38'H)-undecaona,

(228) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-((R)-1-hidroxietil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(229) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-[(4-clorofenil)metil]-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(230) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-(ciclobutilmetil)-9-(ciclohexilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(231) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclohexano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(232) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,7,16,19,22,25,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-18-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(233) 2-[[(3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3-isobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecaoxo-34-(pirrolidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacont-9-il]metoxi]-N-*tert*-butil-acetamide,

(234) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclopropilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-

[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(235) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(2-(metilsulfonil)etil)-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(236) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(237) (3S,9S,18S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-25-[(3-fluorofenil)metil]-7,10,13,16,26,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,24,27,30,33-undecona,

(238) 3-[[(3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-9-il]metil]benzonitrile,

(239) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-ciclobutil-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(240) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclohexilmetil)-9-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-oxo-etil]-6-etil-30-isobutil-3-isopropil-1,4,10,16,19,22,25,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(241) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(242) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,31S,34S)-31-allil-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29,31-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-

1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(243) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)-22-(3-piridilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(244) (3S,9S,18S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-25-[(2-hidroxi-2-metil-propoxi)metil]-7,10,13,16,23,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,24,27,30,33-undecona,

(245) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(246) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(247) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-9-[(4-metoxifenil)metil]-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-18-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(248) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-(ciclopropilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(249) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(250) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-22-(isopentiloximetil)-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(251) (7S,10S,16S,25S,28S,32S,35S)-10-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-(ciclohexilmetil)-7-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-oxo-etil]-28-isobutil-35-isopropil-8,14,17,20,23,29,33,36-octametil-25-[(1S)-1-metilpropil]-32-(piperidina-1-carbonil)-5,8,11,14,17,20,23,26,29,33,36-undecazaspiro[3.33]heptatriacontano-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecona,

(252) 3-[[(3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecaoxo-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacont-12-il]metil]benzonitrile,

(253) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(4-clorobencil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(254) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-35-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(255) (9'S,12'S,16'S,19'S,24a'S,26'S,30'S,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-19'-ciclohexil-36'-(ciclohexilmetil)-12'-isobutil-7',13',17',20',34',37'-hexametil-26'-fenil-16'-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(256) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(acetidina-1-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(257) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-19-etil-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,22,25,31,34-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(258) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-[(4-clorofenil)metil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(259) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-6-[(2-metoxifenil)metil]-1,7,16,19,22,25,31-

heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(260) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-5-((R)-1-hidroxietil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,15,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(261) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9,30-triisobutil-4,6,6,10,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(262) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-(ciclohexilmetil)-3,9,30-triisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(263) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-5,12,16,19,33,36-hexametil-15-(morfolina-4-carbonil)-11-pentildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(264) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-22-etil-28-isopropil-7,10,13,16,21,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(265) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-(2-feniletil)-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(266) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-isopropil-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(267) (8S,11S,15R,18S,23aS,29S,31aR,38S,40aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-38-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-6,11,12,15,19,39-hexametiltetracosahidro-2H,4H,28H-spiro[aceto[2,1-u]pirido[2,1-o]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,37,40(14H,22H,31aH)-undecaona,

(268) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-

[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopropano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(269) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-28-ciclopentil-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(270) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-ciclobutil-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(271) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31,34-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(272) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-ciclobutil-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)-9-[[4-

(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(273) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-prop-2-inil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(274) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,22,23,29,32-undecametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(275) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,31R,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-31-etil-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29,31-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(276) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(277) (8R,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-8,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(278) 2-((5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxo-15-(piperidina-1-carbonil)tetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-8-il)acetonitrile,

(279) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-36-etil-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33-octametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(280) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-8-ciclopropil-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-

spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(281) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(282) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-8-[(3-clorofenil)metil]-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-36-isopropil-9,15,18,21,24,29,30,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(283) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-(2-metilsulfoniletil)-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(284) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-28-prop-2-inil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-

31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(285) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9,21-bis(ciclohexilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(286) (4R,7S,13S,16S,22S,31S,34S)-22-[(4-clorofenil)metil]-7,13-diisobutil-4,8,10,10,14,20,23,26,29-nonametil-31-[(1S)-1-metilpropil]-16-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.4.0]octatriacontano-2,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(287) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,31R,34S)-31-allil-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29,31-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(288) (3S,6S,9S,13S,16S,22R,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,22,23,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(289) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxo-35-(propoximetil)tetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(290) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclobutilmetil)-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(291) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-35-(ciclohexilmetil)-5,6,11,12,15,19,21,21,22,33,36-undecametiltetracosahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecaona,

(292) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-(4-clorofenil)etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(293) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,31aR,37S,39aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-

cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-37-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,11,12,16,19,38-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]dipirrolo[2,1-i:2',1'-o][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,36,39(14H,22H)-undecaona,

(294) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-8,9,15,18,21,24,30,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(295) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,9,30-triisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(296) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(297) (6'S,9'S,13'S,16'S,25'S,31'S,33a'S,37a'S,38a'S)-16'-((S)-*sec*-butil)-31'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-6'-ciclohexil-25'-(ciclohexilmetil)-13'-isobutil-

5',8',12',18',21',24',27'-heptametil-9'-(piperidina-1-carbonil)hexacosahidro-4'H-spiro[ciclopentano-1,3'-[1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontino[10,9-a]indol]-1',4',7',11',14',17',20',23',26',29',32'(2'H,8'H)-undecaona,

(298) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(299) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,31S,34S)-31-bencil-9-[(4-clorofenil)metil]-28-isobutil-7,10,13,16,21,22,25,29,32-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.4.0]octatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(300) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-21-but-3-inil-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-[(4-iodofenil)metil]-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(301) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-

u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(302) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18,35-diciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(303) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isopentil-N,N,5,12,16,19,33,36-octametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(304) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-8-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(305) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-16,28-diisopropil-7,10,13,22,25,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(306) allil 3-[(3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3-isobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecaoxo-34-(pirrolidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacont-9-il]propanoato,

(307) (9'S,12'S,16'S,19'S,24a'S,30'S,33'R,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-36'-(ciclohexilmetil)-19'-isopropil-7',12',13',17',20',33',34',37'-octametil-16'-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(308) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isopentil-N,N,5,12,16,19,33,36-octametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(309) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclobutoximetil)-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-

carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(310) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-35-(3,4-difluorobencil)-5,6,11,12,15,19,32,33,36-nonametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(311) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(312) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-(ciclohexilmetil)-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9,30-triisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(313) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-35-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(314) (5S,8S,11S,15S,18S,21S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,21,33,36-decametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxohexatriacontahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-15-carboxamida,

(315) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9,30-triisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(316) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxo-35-(propoximetil)tetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(317) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-8-[(2-clorofenil)metil]-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-36-isopropil-N,N,9,15,18,21,24,29,30,34,37-undecametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-33-carboxamida,

(318) (5S,8S,12S,15S,20aS,26S,32S,34aS,38aS)-5-((S)-*sec*-butil)-26-(3-cloro-

4-(trifluorometil)fenetil)-32-(ciclohexilmetil)-8-isobutil-15-isopropil-9,13,16,30,33-pentametil-12-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-25H-spiro[bis(aceto)[1,2-g:1',2'-j]pirrolo[1,2-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-18,1'-ciclopentan]-4,7,10,14,17,20,25,28,31,34,38(2H,11H,19H,34aH)-undecaona,

(319) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-25,25-difluoro-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(320) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-(ciclohexilmetil)-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-9-[(4-metoxifenil)metil]-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(321) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9,21-bis(ciclohexilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(322) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,31S,34S,36R)-31-bencil-9-[(4-clorofenil)metil]-36-etoxi-28-isobutil-7,10,13,16,21,22,25,29,32-nonametil-18-[(1S)-1-

metilpropil]-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(323) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,30,31,34-undecametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(324) (10'S,13'S,17'S,20'S,25a'S,31'S,37'S,39a'S)-10'-((S)-*sec*-butil)-37'-(ciclohexilmetil)-31'-(3,4-diclorofenetil)-13'-isobutil-20'-isopropil-8',14',18',21',35',38'-hexametil-17'-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-2'H,6'H-spiro[ciclopentano-1,23'-pirido[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-6',9',12',15',19',22',25',30',33',36',39'(16'H,24'H)-undecaona,

(325) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclopropilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(326) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclopentilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)-21-(2,2,2-

trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(327) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-ciclobutil-28-ciclohexil-9-(ciclopentilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(328) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-[(4-clorofenil)metil]-10-etil-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,13,16,22,26,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(329) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-16-(2-etoxietil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,22,25,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(330) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-[(4-clorofenil)metil]-18-(ciclohexilmetil)-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-

undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(331) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclohexilmetil)-9-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)etil]-6-isobutil-3-isopropil-1,4,10,16,19,22,25,30,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(332) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-9,27-bis[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(333) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(334) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(335) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-

4,10,14,19,19,20,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-22-(o-tolilmetil)-13-(piperidina-1-carbonil)-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(336) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-(ciclohexilmetil)-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(337) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(338) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-ciclohexil-31-(ciclohexilmetil)-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-22-[(5-metil-3-piridil)metil]-13-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(339) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-ciclobutil-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-

(p-tolilmetil)-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(340) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-22,31-bis(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(341) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,11,12,15,16,19,21,21,22,33,36-dodecametiltetracosahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecaona,

(342) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-N,N,5,12,16,19,33,36-octametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxo-11-pentiltetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(343) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18,35-diciclopentil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)-11-pentildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(344) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(345) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-36-etil-25,25-difluoro-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(346) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-36-isopropil-9,15,18,21,24,29,30,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-8-(p-tolilmetil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(347) (6'S,12'S,21'S,24'S,26a'R,29a'R,32'S,37a'S)-21'-((S)-*sec*-butil)-6'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-12'-(ciclohexilmetil)-24'-isobutil-32'-isopropil-10',13',16',19',25',33'-hexametilhexacosahidrospiro[ciclopentano-1,35'-

ciclopenta[f1]pirrolo[1,2-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',17',20',23',26',31',34',37'(36'H)-undecaona,

(348) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(349) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,31aR,38S,40aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-38-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,11,12,16,19,39-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-2H,4H,28H-spiro[aceto[2,1-u]pirido[2,1-o]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,37,40(14H,22H,31aH)-undecaona,

(350) (8S,11S,17S,26S,29S,33R,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-8-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-oxo-etil]-29-isobutil-36-isopropil-9,15,18,21,24,30,33,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(351) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-9-isobutil-3-isopropil-4,7,10,16,19,22,25,30,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-

undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(352) (2aS,5S,11S,14S,20S,23S,30aS,33S)-33-((S)-*sec*-butil)-14-butil-11-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-5-(4-clorobencil)-20-isobutil-4,7,16,17,17,22,35-heptametil-23-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidroaceto[1,2-j]pirido[1,2-a][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-3,6,9,12,15,18,21,25,31,34,37(1H,22H,27H)-undecaona,

(353) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-ciclobutil-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(354) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,15,19,21,21,33,36-nonametil-35-(4-metilbencil)tetracosahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecaona,

(355) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-19-isopropil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-22-(tiazol-4-ilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-

carboxamida,

(356) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,26,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(357) 2-[[(3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-9-il]metil]benzonitrile,

(358) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-8-(ciclopropilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(359) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(360) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(361) (3S,6R,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-6,7,9,10,13,16,21,22,25,29-decametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(362) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(363) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-N,N,5,12,16,19,33,36-octametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(364) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3,5-difluoro-4-

(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(365) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclohexil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(366) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(367) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclopentilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(368) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-

(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(369) (3S,9S,18S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-7,10,13,16,23,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,24,27,30,33-undecona,

(370) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(371) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(372) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-

diisobutil-7,16,19,22,25,30,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(373) 3-[[(3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecaoxo-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacont-12-il]metil]benzonitrile,

(374) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(375) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(376) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-18-(p-tolilmetil)-9-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-

1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(377) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclohexil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-36-etil-25,25-difluoro-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(378) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,22,23,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(379) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[2-(3,3-difluoro-1-piperidil)etil]-9-isobutil-19-isopropil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(380) (3S,6R,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-isopropil-6,7,10,13,16,21,22,26,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(381) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(382) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22R,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,19,22,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(383) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,31S,34S)-9-[(4-clorofenil)metil]-31-(ciclohexilmetil)-28-isobutil-7,10,13,16,21,22,25,29,32-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(384) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-22-(tiazol-4-ilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-

undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(385) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[(4-fluorofenil)metil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(386) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18,35-diciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(387) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-11-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(388) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-35-(4-fluorobencil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(389) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[2-(3,3-difluoro-1-piperidil)etil]-9-isobutil-19-isopropil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(390) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(391) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-11-propildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(392) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-ciclohexil-31-(ciclohexilmetil)-9-isobutil-

4,10,14,17,23,29,32-heptametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-22-propil-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(393) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-ciclopentil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(394) (5S,8S,11S,15S,18S,21S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-21-etil-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,21,33,36-octametil-15-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecaona,

(395) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-7-etil-21-isobutil-28-isopropil-10,13,16,22,25,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(396) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-

cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-5,6,11,12,15,19,32,33,35,36-decametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(397) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-11-(2-metoxietil)-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(398) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-(p-tolil)etil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(399) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-8-ciclopentil-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(400) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-(ciclopentilmetil)-N,N,5,6,12,16,19,33,36-

nonametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(401) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,12,15,16,19,33-hexametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(402) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(403) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(404) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-

fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(405) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,16,22,25,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-13-propil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(406) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-1,4,7,16,19,22,25,30,34-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(407) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,4'-tetrahidropiran]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(408) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(409) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(410) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-ciclobutil-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(411) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-ciclobutil-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(412) (6'S,15'S,18'S,22'R,25'S,30a'S,36'S,38a'R)-15'-((S)-*sec*-butil)-36'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-6'-(ciclohexilmetil)-25'-isopropil-7',10',13',18',19',22',26'-heptametiltetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,28'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-o][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-

5',8',11',14',17',20',24',27',30',35',38'(21'H,29'H)-undecaona,

(413) (3S,6R,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-9-etil-6,7,10,13,16,21,22,25,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(414) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(415) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(416) (7S,10S,14R,17S,22aS,28S,34S,36aS,40aS)-7-((S)-*sec*-butil)-28-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-34-(ciclohexilmetil)-10-isobutil-17-isopropil-11,14,18,32,35-pentametiltetracosahidro-27H-spiro[aceto[1,2-j]pirido[1,2-g]pirrolo[1,2-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-20,1'-ciclopentan]-6,9,12,16,19,22,27,30,33,36,40(2H,13H,21H,36aH)-undecaona,

(417) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(418) (6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-31-[(4-clorofenil)metil]-25-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16,22-diisobutil-9-isopropil-4,10,13,17,23,29,32-heptametil-6-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(419) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-11-(2-(metilsulfonil)etil)-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(420) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(421) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-

(ciclohexilmetil)-18-(ciclopropilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(422) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(423) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-19-etil-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,22,25,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(424) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-36-etil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(425) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-(5,5-difluoropentil)-7,10,13,16,22,26,29-

heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(426) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-[(2-clorofenil)metil]-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclohexilmetil)-3-isopropil-1,4,6,6,10,16,19,22,25,30,31-undecametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(427) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-[(1R)-1-hidroxietil]-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(428) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-36-fenil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(429) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-

4-(trifluorometil)fenetil)-19'-ciclopentil-36'-isobutil-7',12',13',16',20',34',37'-heptametiltetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(430) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclohexil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(431) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3,5-diclorofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(432) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(433) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-ciclohexil-31-(ciclohexilmetil)-4,9,10,14,17,23,29,32-

octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-22-(3-piridilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(434) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-ciclobutil-28-ciclohexil-9-(ciclopentilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(435) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5-((isopentiloxi)metil)-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(436) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-25-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,6,6,10,16,19,22,30,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(437) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-25-(acetidina-1-carbonil)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-

7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(438) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(439) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclohexano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(440) 2-[(3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecaoxo-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-18-il]acetonitrile,

(441) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-

bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)-22-(tiazol-4-ilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(442) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-4,10,14,19,19,20,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-22-(2-feniletil)-13-(piperidina-1-carbonil)-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(443) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-6-etil-11-isobutil-18-isopropil-5,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(444) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclohexilmetil)-9-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-oxo-etil]-30-isobutil-3-isopropil-1,4,6,10,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(445) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)-9-(propoximetil)-21-(2,2,2-

trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(446) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-ciclobutil-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(447) (8S,11S,15S,18S,23aS,29S,31aR,37S,39aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-37-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-6,11,12,16,19,38-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]dipirrolo[2,1-i:2',1'-o][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,36,39(14H,22H)-undecaona,

(448) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-(4-clorofenil)etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,4'-tetrahidropiran]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(449) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-22-(m-tolilmetil)-

2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(450) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-8-((R)-1-hidroxietil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(451) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclobutilmetil)-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(452) (8S,11S,17S,26S,29S,33R,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-8-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-oxo-etil]-29-isobutil-36-isopropil-9,15,18,21,24,30,33,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(453) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,6,12,19,33,36-hexametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-

21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(454) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,25,26,29,31,31,32-dodecametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(455) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-(ciclobutilmetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,12,15,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(456) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(457) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-[(4-clorofenil)metil]-9-etil-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(458) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,11,12,16,19,33,36-octametil-15-(piperidina-1-

carbonil)-29-(4-(trifluorometil)fenetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(459) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-22-[(2-metoxifenil)metil]-4,10,14,19,19,20,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(460) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-36-(4,4-difluoro-1-piperidil)-28-isopropil-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(461) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-ciclobutil-28-ciclohexil-9-(ciclopentilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(462) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-25,25-difluoro-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-

octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(463) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclohexilmetil)-9-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-oxo-etil]-30-isobutil-3-isopropil-1,4,6,6,10,16,19,22,25,31-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(464) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(2-clorobencil)-18-ciclopentil-5,6,11,12,15,19,32,33,36-nonametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(465) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-ciclobutil-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,12,15,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(466) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(467) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6,9-dibencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3-isopropil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-(m-tolilmetil)-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(468) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopropano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(469) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(470) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-35-((isopentiloxi)metil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(471) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-9-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(472) (6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-19-bencil-22-butil-31-(ciclohexilmetil)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-4,10,14,20,29,32-hexametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(473) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-12-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(474) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-8-(ciclopropilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,15,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(475) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclohexil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-36-etil-25,25-difluoro-11-isobutil-

5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(476) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(477) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-ciclohexil-31-(ciclohexilmetil)-9-isobutil-4,10,14,17,23,29,32-heptametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-22-[(5-metil-3-piridil)metil]-13-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(478) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-ciclohexil-31-(ciclohexilmetil)-9-isobutil-4,10,14,17,23,29,32-heptametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-22-propil-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(479) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-ciclohexil-31-(ciclohexilmetil)-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-22-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(480) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-ciclohexil-31-(ciclohexilmetil)-9-isobutil-4,10,14,17,23,29,32-heptametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-22-(4-piridilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(481) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(482) (3S,6R,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-bencil-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-6,7,10,13,16,21,22,25,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(483) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-6-[(3-fluorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,7,16,19,22,25,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(484) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-(metoximetil)-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(485) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-8-((isopentiloxi)metil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(486) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclohexil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-

ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(487) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-18-isopropil-35-(metoximetil)-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(488) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,15,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(489) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-19'-ciclopentil-7',12',13',16',20',34',37'-heptametil-36'-(piridin-3-ilmetil)tetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(490) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-8-ciclopropil-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,15,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(491) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(492) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-8-[(2-fluorofenil)metil]-36-isopropil-9,15,18,21,24,29,30,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(493) (3S,6R,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclohexilmetil)-9-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-oxo-etil]-30-isobutil-3-isopropil-1,4,6,10,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(494) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-36-etil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(495) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-

(piperidina-1-carbonil)-18-propil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(496) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-5-((R)-1-hidroxietil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(497) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-8-((R)-1-metoxietil)-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(498) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,7,16,19,22,25,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-6-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecaziclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(499) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-12-[(3-clorofenil)metil]-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-7,16,19,22,25,30,31-heptametil-27-[(1S)-1-

metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(500) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-8-(tiazol-4-ilmetil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(501) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-(ciclopentilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(502) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-9-[(2-hidroxi-2-metil-propoxi)metil]-3-isobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(503) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(504) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-13-etil-21-isobutil-28-isopropil-7,10,16,22,25,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(505) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-25,25-difluoro-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(506) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(acetidina-1-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-36-etil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33-hexametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(507) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,21,22,26,29,31,31,32-undecametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(508) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(509) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-11-pentil-15-(pirrolidina-1-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(510) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-36-etoxi-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(511) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclopropilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(512) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-9-isobutil-3-isopropil-4,7,10,16,19,22,25,30,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazabiciclo[32.4.0]octatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(513) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-9-[(5-fluoro-3-piridil)metoximetil]-3-isobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(514) (6'S,9'S,13'S,16'S,25'S,31'S,38a'S)-16'-((S)-*sec*-butil)-31'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-6'-ciclohexil-25'-(ciclohexilmetil)-13'-isobutil-5',8',12',18',21',24',27'-heptametil-9'-(piperidina-1-carbonil)-5',6',9',10',12',13',15',16',18',19',21',22',24',25',27',28',30',31',38',38a'-icosahidro-4'H-spiro[ciclopentano-1,3'-[1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontino[10,9-a]indol]-1',4',7',11',14',17',20',23',26',29',32'(2'H,8'H)-undecaona,

(515) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(acetidina-1-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-

ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(516) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,33'R,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-36'-(ciclohexilmetil)-19'-isopropil-7',12',13',16',20',33',34',37'-octametiltetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(517) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-[(4-clorofenil)metil]-6-[(5-fluoro-3-piridil)metoximetil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecaziclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(518) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetoximetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(519) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-36-isopropil-9,15,18,21,24,29,30,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-8-(3-piridilmetil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-

7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(520) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(521) (6S,9R,13S,16S,25S,31S,33aS,37aS,38aS)-16-((S)-*sec*-butil)-25-(4-clorobencil)-6-isobutil-3,3,5,9,12,13,18,21,24,27-decametil-31-(4-(trifluorometil)fenetil)octacosahidro-[1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontino[10,9-a]indol-1,4,7,11,14,17,20,23,26,29,32(8H)-undecaona,

(522) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29,31,31-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(523) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-8-(3,3-difluoropropil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(524) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-

(trifluorometil)fenetil)-35-ciclobutil-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)-16-propildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(525) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,12,15,16,19,33-hexametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(526) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-ciclohexil-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(527) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-bencil-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-ciclohexil-31-(ciclohexilmetil)-9-isobutil-4,10,14,17,23,29,32-heptametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(528) (3S,9S,18S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-25-[(4-fluorofenil)metil]-7,10,13,16,26,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,24,27,30,33-undecona,

(529) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(530) (6'S,9'S,13'S,16'S,21a'S,27'S,33'S,38a'S)-6'-((S)-*sec*-butil)-27'-(4-clorofenetil)-33'-(ciclohexilmetil)-9'-isobutil-16'-isopropil-10',14',17',31',34',37'-hexametil-13'-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-1'H-spiro[ciclopentano-1,19'-dipirrolo[1,2-g:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',15',18',21',26',29',32',35',38'(12'H,20'H,38a'H)-undecaona,

(531) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-12-etil-11-isobutil-5,6,15,19,33,36-hexametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(532) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-

(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-26-etil-7,10,13,16,21,22,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(533) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-18-ciclopropil-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(534) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-8-propildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(535) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-18-[(1R)-1-metoxietil]-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(536) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-[(4-clorofenil)metil]-6-

(ciclohexilmetil)-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(537) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9,18-bis(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(538) (3S,6S,10R,13S,19S,22S,28S,34S)-28-[(4-clorofenil)metil]-13,19-diisobutil-6-isopropil-7,10,14,20,26,29,32-heptametil-3-[(1S)-1-metilpropil]-22-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]spiro[1,4,7,11,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-16,1'-ciclopentano]-2,5,8,12,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(539) (3S,6R,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-[(2-clorofenil)metil]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-6,7,10,13,16,21,22,25,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(540) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(541) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-36-etoxi-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(542) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-16-ciclopropil-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,22,25,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(543) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-10-etil-21-isobutil-7,13,16,22,26,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(544) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-hidroxi-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(545) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(546) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,10,16,19,22,25,30,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(547) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(548) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-28-propil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(549) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-36'-(4-clorobencil)-19'-ciclopentil-7',12',13',16',20',34',37'-heptametiltetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(550) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-18-(ciclopropilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(551) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-21-prop-2-inil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(552) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18,28-diciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(553) (8S,11S,15S,18S,23aS,29S,31aR,38S,40aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-

4-(trifluorometil)fenetil)-38-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-6,11,12,16,19,39-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-2H,4H,28H-spiro[aceto[2,1-u]pirido[2,1-o]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,37,40(14H,22H,31aH)-undecaona,

(554) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-9-prop-2-inil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(555) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-35-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(556) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-[(2-fluorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-18-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(557) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-

(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,19,23,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)-22-(3-piridilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(558) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(559) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-11-(prop-2-in-1-il)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(560) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,31S,34S)-9-[(4-clorofenil)metil]-28-isobutil-31-isopropil-7,10,13,16,21,22,25,29,32-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(561) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-

(ciclohexilmetil)-21-(ciclopropilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(562) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-ciclobutil-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(563) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(564) 4-[[(3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-9-il]metil]benzonitrile,

(565) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-ciclopropil-18-isopropil-5,6,12,15,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(566) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,30-diisobutil-1,7,16,19,22,25,31,34-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(567) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(propoximetil)-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(568) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,19,33,36-octametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(569) (6S,12S,21S,24S,26aR,30aR,33S,38aS)-21-((S)-*sec*-butil)-6-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-12-(ciclohexilmetil)-24-isobutil-33-isopropil-

10,13,16,19,34-pentametilhexacosahidro-5H-spiro[benzo[f1]pirrolo[1,2-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-36,1'-ciclopentan]-5,8,11,14,17,20,23,26,32,35,38(26aH,37H)-undecaona,

(570) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-ciclopentil-18-isopropil-5,6,12,15,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(571) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-36-etil-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33-octametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(572) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11,35-bis(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(573) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,12,15,16,19,33-hexametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(574) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,12,15,16,19,33-hexametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(575) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,22,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(576) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-(4-clorofenil)etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(577) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9,28-bis(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(578) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-[(4-clorofenil)metil]-21-(ciclohexilmetil)-28-isobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(579) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-28-ciclohexil-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(580) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-8-ciclobutil-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,15,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(581) (6'S,12'S,21'S,23a'S,31'R,34'S,39a'S)-21'-((S)-*sec*-butil)-6'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-12'-(ciclohexilmetil)-34'-isopropil-10',13',16',19',31',35'-hexametiltetracosahidrospiro[ciclopentano-1,37'-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',17',20',23',29',33',36',39'(23a'H,30'H,38'H)-undecaona,

(582) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-[(4-clorofenil)metil]-6-[(2-hidroxi-2-metil-propoxi)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(583) (8S,11S,17S,26S,29S,33R,36S)-17-[(4-clorofenil)metil]-29-(ciclohexilmetil)-8,36-diisobutil-9,15,18,21,24,30,33,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-11-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(584) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-35-(4-fluorobencil)-5,6,11,12,15,19,32,33,36-nonametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(585) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-(ciclobutoximetil)-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(586) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-

(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopentil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(587) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(588) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-6-isopropil-4,7,10,16,19,22,25,30,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(589) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(590) 3-[(8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-

7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontan-8-il]-N-metil-propanamide,

(591) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,31S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29,31-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(592) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-8-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(593) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(594) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(595) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-30-(ciclohexilmetil)-3,9-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(596) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-9-(o-tolilmetil)-34-(piperidina-1-carbonil)-18-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(597) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-19'-ciclopentil-36'-(3,4-difluorobencil)-7',12',13',16',20',34',37'-heptametiltetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(598) (5S,8S,11S,15R,18S,21R,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-21-isopropil-5,6,12,15,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)tetracosahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecaona,

(599) (8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-

(ciclohexilmetil)-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(600) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclohexano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(601) (8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-6,11,12,15,19,32,33,36-octametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(602) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-22-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,6,6,10,16,19,25,30,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(603) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-18-[(1R)-1-hidroxietil]-21-isobutil-

7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(604) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-19-bencil-25-[(3-iodofenil)metil]-16-isobutil-31-[(4-metoxifenil)metil]-3,4,9,10,14,20,22,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(605) (3S,9S,18S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-25-[(2-hidroxi-2-metil-propoxi)metil]-7,10,13,16,26,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,24,27,30,33-undecona,

(606) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclohexil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25,25-difluoro-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(607) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-(4-clorofenil)etil]-8-[(2-

clorofenil)metil]-17-(ciclohexilmetil)-36-isopropil-9,15,18,21,24,29,30,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(pirrolidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(608) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(609) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-12-[(3-clorofenil)metil]-18-[(4-clorofenil)metil]-3-isopropil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-9-(m-tolilmetil)-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(610) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-17-[(4-clorofenil)metil]-8,36-diisobutil-29-isopropil-9,15,18,21,24,30,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-11-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(611) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(612) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-12-[(3-clorofenil)metil]-18-[(4-clorofenil)metil]-3-isopropil-4,7,9,16,19,22,25,30,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(613) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6,12-dibencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(614) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-ciclohexil-31-(ciclohexilmetil)-9-isobutil-22-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-4,10,14,17,23,29,32-heptametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(615) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-30-(ciclohexilmetil)-3,9-diisobutil-4,6,6,10,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(616) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[(2-fluorofenil)metil]-9-isobutil-

N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(617) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-22-(2-feniletil)-13-(piperidina-1-carbonil)-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(618) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-(4-fluorofenil)etil]-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(619) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,7,9,16,19,22,25,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-18-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(620) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,31S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-31-etil-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29,31-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(621) (3S,6R,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-9-isobutil-6,7,10,13,16,21,22,25,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(622) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-11-pentil-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(623) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-9-(metoximetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(624) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-[(2-clorofenil)metil]-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclohexilmetil)-3-isopropil-1,4,6,10,16,19,22,25,30,31-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(625) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-clorofenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,11,12,16,19,33,36-octametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(626) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(627) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-18-(ciclopentilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(628) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25,25-difluoro-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(629) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(630) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(631) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(5,5-difluoropentil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(632) (6S,12S,21S,23aS,31R,34S,37S,39aS)-37-bencil-21-((S)-*sec*-butil)-12-(4-clorobencil)-34-isobutil-10,13,16,19,31,35,38-heptametil-6-(4-(trifluorometil)fenetil)tetracosahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-5,8,11,14,17,20,23,29,33,36,39(23aH,30H,39aH)-undecaona,

(633) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-(3-fenilpropil)-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(634) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,31S,34S,36R)-31-bencil-9-[(4-clorofenil)metil]-36-etoxi-3-[(3-iodofenil)metil]-28-isobutil-7,10,13,16,21,22,29,32-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(635) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-16-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,22,25,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(636) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-11-(metoximetil)-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(637) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(638) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-[(2-fluorofenil)metil]-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-4,10,14,19,19,20,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(639) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-((R)-1-metoxietil)-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(640) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-25-etoxi-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(641) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-

(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29,31,31-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(642) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-8-ciclohexil-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(643) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-8-(ciclopentilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(644) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,31S,34S)-31-alil-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29,31-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(645) (6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-31-[(4-clorofenil)metil]-16,22-diisobutil-9-isopropil-4,10,13,17,23,29,32-heptametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-25-[2-

[4-(trifluorometil)fenil]etil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(646) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[2-(4-fluorofenil)etil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(647) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(648) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,15,19,33,36-hexametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(649) (4R,7S,13S,16S,22S,31S,34S)-22-(ciclohexilmetil)-16-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-7,13-diisobutil-4,5,10,10,11,20,23,26,29-nonametil-31-[(1S)-1-metilpropil]-1,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.4.0]octatriacontano-2,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-

undecona,

(650) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-(2-metoxietil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(651) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-35-etil-5,6,11,12,15,19,32,33,36-nonametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(652) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-25-etoxi-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(653) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-(5,5-difluoropentil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(654) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,31S,34S)-31-bencil-9-[(4-clorofenil)metil]-28-isobutil-7,10,13,16,21,22,25,29,32-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(655) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclohexilmetil)-9-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)etil]-3-isopropil-6-(metoximetil)-1,4,10,16,19,22,25,30,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(656) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-ciclohexil-31-(ciclohexilmetil)-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-22-(4-piridilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(657) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-12-[(3-cloro-5-fluoro-fenil)metil]-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(658) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-30-isopropil-4,6,6,10,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(659) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,11,12,16,19,33,36-octametil-29-(3-fenilpropil)-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(660) (5S,8S,11S,15S,18S,21S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-21-isopropil-N,N,5,6,12,16,19,33-octametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxohexatriacontahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-15-carboxamida,

(661) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-((isopentiloxi)metil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(662) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-

ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[36-oxa-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.4.0]octatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(663) (8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,15,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(664) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-[(4-clorofenil)metil]-28-isobutil-7,10,13,16,21,22,25,29,31,31-decametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(665) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,31R,34S)-31-allil-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29,31-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(666) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,32a'R,38'S,40a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-38'-(ciclohexilmetil)-19'-isopropil-7',12',13',16',20',39'-hexametilhexacosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-

tripirrolo[2,1-i:2',1'-o:2'',1''-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',37',40'(15'H,23'H)-undecaona,

(667) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-12-etil-11-isobutil-18-isopropil-5,6,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(668) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-25,25-difluoro-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(669) (8S,11S,17S,26S,29S,33R,36S)-17-[(4-clorofenil)metil]-8,36-diisobutil-29-isopropil-9,15,18,21,24,30,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-prop-2-inil-11-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(670) (6'S,12'S,21'S,23a'S,31'S,34'S,39a'S)-21'-((S)-*sec*-butil)-12'-(ciclohexilmetil)-6'-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-34'-isopropil-10',13',16',19',32',35'-hexametil-31'-(piperidina-1-

carbonil)tetracosahidrospiro[ciclopentano-1,37'-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',17',20',23',29',33',36',39'(23a'H,30'H,38'H)-undecaona,

(671) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-35-bencil-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-5,6,11,12,15,19,32,33,36-nonametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(672) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclobutil-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(673) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,12,15,16,19,33-hexametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(674) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-35-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-

u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(675) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-6-(isopentiloximetil)-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(676) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-5-(ciclopropoximetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(677) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-N,N,5,6,12,19,33,36-octametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(678) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-

u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(679) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclohexilmetil)-9-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-2-oxo-etil]-3-isopropil-1,4,10,16,19,22,25,30,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-6-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(680) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(4-clorobencil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(681) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-12-[(2-fluorofenil)metil]-3,30-diisobutil-6,18-bis[(4-metoxifenil)metil]-1,7,16,19,22,25,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(682) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-22-[2-(3,3-difluoro-1-piperidil)etil]-16-isopropil-3,4,9,10,14,17,23,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(683) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-9-(p-tolilmetil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(684) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(propoximetil)-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(685) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-29-(3-fluorofenetil)-18-isopropil-5,6,11,12,16,19,33,36-octametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(686) (3S,6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-31-(ciclohexilmetil)-25-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9,16,22-triisobutil-3,4,10,13,14,19,19,20,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(687) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9,30-triisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(688) ácido 2-[(8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontan-8-il]acético

(689) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-18-(ciclopropilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(690) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(691) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-butil-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclopentilmetil)-9,16-diisobutil-

3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(692) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-8-(propoximetil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(693) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(694) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(695) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-etoxi-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]-9-[[4-

(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(696) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,7,16,19,22,25,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-6-(o-tolilmetil)-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(697) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,21,22,25,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(698) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-25-etoxi-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(699) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-(ciclobutoximetil)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-

carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(700) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,19,33,36-hexametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(701) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-ciclobutil-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(702) (3S,6R,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-[(2-clorofenil)metil]-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclohexilmetil)-3-isopropil-1,4,6,10,16,19,22,25,30,31-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(703) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-22-[(4-metoxifenil)metil]-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-

metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(704) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(705) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,31S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21,31-diisobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29,31-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(706) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-[(2-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-18-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(707) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-(ciclopropilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(708) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(709) (6S,9S,13S,16S,21aS,27S,33S,35aS,39aS)-6-((S)-*sec*-butil)-27-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-33-(ciclohexilmetil)-9-isobutil-16-isopropil-10,14,17,31,34-pentametil-13-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-1H,26H-spiro[aceto[1,2-j]dipirrolo[1,2-g:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-19,1'-ciclopentan]-5,8,11,15,18,21,26,29,32,35,39(12H,20H,35aH,39aH)-undecaona,

(710) 3-[[(3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecaoxo-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-9-il]metil]benzonitrile,

(711) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-(ciclohexilmetil)-9-[(4-fluorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(712) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(713) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(714) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,21,22,25,26,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(715) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,19,22,23,29,32-dodecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(716) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)-18-prop-2-inil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(717) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(718) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-8-[(4-clorofenil)metil]-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-36-isopropil-9,15,18,21,24,29,30,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(719) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-13-(acetidina-1-carbonil)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-oxo-etil]-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(720) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-

cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(4-clorobencil)-18-ciclopentil-5,6,11,12,15,19,32,33,36-nonametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(721) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18,35-diciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(722) (3S,6S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-6,7,10,13,16,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(723) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-(ciclobutilmetil)-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(724) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-

ciclohexil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(725) (8S,11S,15S,18S,23aS,31S,37S,39aS)-8-((S)-*sec*-butil)-31-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-37-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-6,12,16,19,35,38-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)-1,5,6,8,9,11,12,15,16,18,19,23a,24,31,32,34,35,37,38,39a-icosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2',1':21,22][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontino[10,9-a]indole-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,30,33,36,39(14H,22H)-undecaona,

(726) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(acetidina-1-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-33-etil-11-isobutil-5,6,12,16,19,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(727) N-*tert*-butil-2-[[(8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-33-(piperidina-1-carbonil)-

6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontan-8-il]metoxi]acetamide,

(728) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.4.0]octatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(729) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-8-(3-metilbut-2-en-1-il)-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(730) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-8-butil-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(731) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-

spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(732) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-9-(2,2,2-trifluoroetoximetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(733) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-8-(ciclobutilmetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(734) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(735) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-

ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(propoximetil)-25-(pirrolidina-1-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(736) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22R,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,19,22,29,32-undecametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(737) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-25-(4-*tert*-butilpiperidina-1-carbonil)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(738) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(739) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-6-(propoximetil)-34-(pirrolidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(740) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9-diisobutil-30-isopropil-4,6,6,10,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(741) (5S,8S,11S,15S,18S,21S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18,21-diisopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecaona,

(742) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,4'-tetrahidropiran]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(743) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-

5,12,15,16,19,33-hexametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(744) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-(2-metoxietil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(745) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-allil-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(746) (7'S,16'S,19'S,23'R,26'S,31a'S,37'S,39a'R)-16'-((S)-*sec*-butil)-37'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-7'-(ciclohexilmetil)-26'-isopropil-8',11',14',19',20',23',27'-heptametiltetracosahidro-2'H,6'H-spiro[ciclopentano-1,29'-pirido[2,1-o]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-6',9',12',15',18',21',25',28',31',36',39'(22'H,30'H)-undecaona,

(747) (6'S,12'S,21'S,24'S,27a'R,34'S,39a'S)-21'-((S)-*sec*-butil)-6'-(3-cloro-4-

(trifluorometil)fenetil)-12'-(ciclohexilmetil)-24'-isobutil-34'-isopropil-10',13',16',19',25',35'-hexametilhexacosahidrospiro[ciclopentano-1,37'-pirido[1,2-e1]pirrolo[1,2-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',17',20',23',26',33',36',39'(38'H)-undecaona,

(748) (3S,6R,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-allil-9-[(2-clorofenil)metil]-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclohexilmetil)-3-isopropil-1,4,10,16,19,22,25,30,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(749) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-19'-ciclopentil-7',12',13',16',20',34',37'-heptametil-36'-(4-(trifluorometil)bencil)tetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(750) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(751) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,31S,34S)-31-bencil-9-[(4-clorofenil)metil]-28-isobutil-7,10,13,16,21,22,25,29,32-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-[4-

(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(752) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-9-isobutil-3-isopropil-4,7,10,16,19,22,25,30,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(753) (3S,9S,18S,25R,28S,34S)-25-bencil-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-7,10,13,16,23,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,24,27,30,33-undecona,

(754) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-22-[(2-metoxifenil)metil]-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(755) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-(ciclobutoximetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(756) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-[(1R)-1-hidroxietil]-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(757) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-ciclohexil-31-(ciclohexilmetil)-9-isobutil-4,10,14,17,23,29,32-heptametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-22-(3-piridilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(758) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-12-[(3-clorofenil)metil]-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(759) N-*tert*-butil-2-[[(8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-17-[(4-clorofenil)metil]-8,36-diisobutil-29-isopropil-9,15,18,21,24,30,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-11-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-

undecazaspiro[4.33]octatriacontan-33-il]metoxi]acetamide,

(760) (2aS,5S,11S,14S,20S,23S,30aS,33S)-33-((S)-*sec*-butil)-14-butil-11-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-5-(ciclohexilmetil)-20-isobutil-4,7,16,17,17,22,35-heptametil-23-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidroaceto[1,2-j]pirido[1,2-a][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-3,6,9,12,15,18,21,25,31,34,37(1H,22H,27H)-undecaona,

(761) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-2-oxo-etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(762) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopentil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(764) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-9-*tert*-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-3-isobutil-4,7,16,19,22,25,30,31,34-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(765) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-3,9-dibutil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-30-isobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(766) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-18-(prop-2-in-1-il)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(767) 2-[[(3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-9-il]metil]benzonitrile,

(768) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(acetidina-1-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isopentil-5,12,16,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(769) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-17-[(4-clorofenil)metil]-8,36-diisobutil-29-

isopropil-9,15,18,21,24,30,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(pirrolidina-1-carbonil)-11-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(770) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-ciclohexil-31-(ciclohexilmetil)-9-isobutil-22-[(5-metoxi-3-piridil)metil]-4,10,14,17,23,29,32-heptametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(771) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-(ciclopropilmetil)-18-isopropil-5,6,12,15,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(772) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-9-ciclohexil-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(773) (3S,6R,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-isopropil-6,7,10,13,16,21,22,25,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(774) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(775) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(776) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(777) (3S,6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-oxo-etil]-9-isobutil-3,4,10,13,14,17,23,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-

metilpropil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(778) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-21-propil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(779) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-[(4-clorofenil)metil]-6-(5,5-difluoropentil)-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(780) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-oxo-etil]-13-(1,1-dioxo-1,4-tiacinano-4-carbonil)-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(781) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-[(2-clorofenil)metil]-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-4,10,14,19,19,20,29,32-octametil-6-[(1S)-1-

metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(782) (6S,9S,13R,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-19-bencil-31-[(4-clorofenil)metil]-25-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-isobutil-16-isopropil-4,9,10,13,17,20,23,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(783) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-[(3-clorofenil)metil]-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(784) (5S,8S,11S,15S,18S,21S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-21-isopropil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxohexatriacontahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-15-carboxamida,

(785) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,12,15,16,19,33-hexametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-

spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(786) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-ciclohexil-31-(ciclohexilmetil)-9-isobutil-4,10,14,17,23,29,32-heptametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-22-[(6-metil-3-piridil)metil]-13-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(787) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-(ciclopropilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(788) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,6,6,10,16,19,22,25,30,31,34-undecametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(789) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-8-[(2-hidroxi-2-metil-propoxi)metil]-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-

carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(790) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(791) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-4,10,14,19,19,20,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-31-(p-tolilmetil)-22-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(792) allil 2-[(8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-36-isopropil-9,15,18,21,24,29,30,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontan-8-il]acetato,

(793) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclohexilmetil)-9-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-2-oxo-etil]-3-isopropil-6-(metoximetil)-1,4,10,16,19,22,25,30,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-

undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(794) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-18-(isopentiloximetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(795) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-35-(3-fluorobencil)-5,6,11,12,15,19,32,33,36-nonametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(796) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-8-(5,5-difluoropentil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(797) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9,30-triisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(798) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-

cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11,15-diisobutil-5,6,12,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(799) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(800) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-3,27-bis[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(801) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-13-isopentil-28-isopropil-7,10,16,22,25,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(802) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-(4-clorofenil)etil]-9-(ciclohexilmetil)-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,4'-tetrahidropiran]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(803) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-(ciclobutoximetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(804) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(805) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,19,23,29,32-undecametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-22-(tiazol-4-ilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(806) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(acetidina-1-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isopentil-5,6,12,16,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-

spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(807) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(808) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,30,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(809) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)-5-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(810) 3-((5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,15,19,33,36-hexametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-5-il)-N-metilpropanamide,

(811) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-ciclobutil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(812) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,31S,37S,39aS)-8-((S)-*sec*-butil)-31-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-37-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,35,38-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-1,5,6,8,9,11,12,15,16,18,19,23a,24,31,32,34,35,37,38,39a-icosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2',1':21,22][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontino[10,9-a]indole-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,30,33,36,39(14H,22H)-undecaona,

(813) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,7,16,19,22,25,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(814) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)-25-(pirrolidina-1-carbonil)-21-(2,2,2-

trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(815) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-ciclobutil-9-(ciclohexilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(816) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(817) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-19-(propoximetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(818) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[2-(3,3-difluoro-1-piperidil)etil]-9-isobutil-

N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(819) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,7,16,19,22,25,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-6-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(820) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-[(1R)-1-metoxietil]-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(821) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-8-[(4-fluorofenil)metil]-36-isopropil-9,15,18,21,24,29,30,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(822) (5S,8S,11S,15S,18S,20aR,26S,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-26-butil-29-(3-iodobencil)-11,18-diisobutil-5,6,12,16,33,36-hexametil-35-(4-metilbencil)-

15-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-4H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-f][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-4,7,10,13,17,20,25,28,31,34,37(2H,14H)-undecaona,

(823) (9'S,12'S,16'S,19'S,24a'S,30'S,32a'R,39'S,41a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-39'-(ciclohexilmetil)-19'-isopropil-7',12',13',17',20',40'-hexametil-16'-(piperidina-1-carbonil)hexacosahidro-5'H,29'H-spiro[ciclopentano-1,22'-pirido[2,1-o]dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',38',41'(15'H,23'H,32a'H)-undecaona,

(824) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,21,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-22-propil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(825) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(826) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclohexilmetil)-9-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-oxo-etil]-6-isobutil-3-isopropil-1,4,10,16,19,22,25,30,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-

carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(827) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(828) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxohexatriacontahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-15-carboxamida,

(829) (5S,8S,11S,15S,18S,21S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,21,33,36-decametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxohexatriacontahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-15-carboxamida,

(830) (3S,6R,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-9-[(3-fluorofenil)metil]-6,7,10,13,16,21,22,25,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(831) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,11,12,15,19,32,33,36-nonametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(832) (3S,9S,12S,18S,27S,30S)-18-(ciclohexilmetil)-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9,30-triisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(833) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-36-etil-25,25-difluoro-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(834) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,32a'R,39'S,41a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-39'-(ciclohexilmetil)-19'-isopropil-7',12',13',16',20',40'-hexametilhexacosahidro-5'H,29'H-spiro[ciclopentano-1,22'-pirido[2,1-o]dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-

5',8',11',14',18',21',24',29',32',38',41'(15'H,23'H,32a'H)-undecaona,

(835) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclobutoximetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(836) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(propoximetil)-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(837) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(838) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-[(4-clorofenil)metil]-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(839) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-(ciclohexilmetil)-3,9,30-triisobutil-4,6,6,10,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(840) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,12,16,19,33,36-octametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(841) (6'S,12'S,21'S,23a'S,31'S,34'S,39a'S)-21'-((S)-*sec*-butil)-6'-(4-clorofenetil)-12'-(ciclohexilmetil)-34'-isopropil-10',13',16',19',32',35'-hexametil-31'-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidrospiro[ciclopentano-1,37'-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',17',20',23',29',33',36',39'(23a'H,30'H,38'H)-undecaona,

(842) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-(ciclohexilmetil)-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,30,31,34-undecametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(843) (8S,11S,17S,26S,29S,33R,36S)-17-[(4-clorofenil)metil]-8,29,36-triisobutil-9,15,18,21,24,30,33,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-11-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-

undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(844) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-ciclopropil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(845) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclobutil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(847) (4R,7S,13S,16S,22S,31S,34S)-22-[(4-clorofenil)metil]-7,13-diisobutil-4,8,14,20,23,26,29-heptametil-31-[(1S)-1-metilpropil]-16-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]spiro[1,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.4.0]octatriacontano-10,1'-ciclopentano]-2,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(848) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-9-butil-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(849) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(850) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-(metoximetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(851) (8S,11S,17S,26S,29S,33R,36S)-17-[(4-clorofenil)metil]-11-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-8,36-diisobutil-29-isopropil-9,15,18,21,24,30,33,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(852) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,15,19,33,36-hexametil-5-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(853) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-

ciclobutil-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)-9-(propoximetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(854) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-bencil-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(855) (9'S,12'S,16'S,19'S,24a'S,32'S,38'S,40a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-32'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-19'-ciclohexil-38'-(ciclohexilmetil)-12'-isobutil-7',13',17',20',36',39'-hexametil-16'-(piperidina-1-carbonil)-1',2',3',6',7',9',10',12',13',16',17',19',20',24a',25',32',33',35',36',38',39',40a'-docosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-pirrolo[2',1':21,22][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontino[10,9-a]indol]-5',8',11',14',18',21',24',31',34',37',40'(15'H,23'H)-undecaona,

(856) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,19,23,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)-22-(tiazol-4-ilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(857) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-

(ciclohexilmetil)-21-ciclopentil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(858) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-(ciclohexilmetil)-9-[[4-(difluorometil)fenil]metil]-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(859) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(860) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-29-(4-fluorofenetil)-18-isopropil-5,6,11,12,16,19,33,36-octametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(861) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-

undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(862) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-((R)-1-hidroxietil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(863) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25,25-difluoro-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(864) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-13-(2-etoxietil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,16,22,25,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(865) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,31S,34S)-31-bencil-9-[(4-clorofenil)metil]-28-isopropil-7,10,13,16,21,22,25,29,32-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(866) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-36-etil-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33-octametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(867) 4-[[(3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecaoxo-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-9-il]metil]benzonitrile,

(868) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(869) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(870) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,31S,34S)-31-bencil-9-[(4-clorofenil)metil]-36,36-difluoro-28-isobutil-7,10,13,16,21,22,25,29,32-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(871) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18,35-diciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(872) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9-(2-etoxietil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(873) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-ciclohexil-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,12,15,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(874) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-

(ciclohexilmetil)-28-ciclopropil-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(875) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-hidroxi-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(876) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,7,16,19,22,25,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-6-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(877) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9,28-diciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(878) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-6-(2-feniletil)-34-

(pirrolidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(879) (3S,9S,18S,21S,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(880) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclobutoximetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(881) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(882) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-

(pirrolidina-1-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(883) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-(ciclohexilmetil)-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9,30-triisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(884) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(885) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclobutoximetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(886) (3S,6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-9,16,22-triisobutil-3,4,10,13,14,19,19,20,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-

2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(887) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-8-[(5-metoxi-3-piridil)metil]-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(888) 4-[[(3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-9-il]metil]benzonitrile,

(889) N-*tert*-butil-2-[[(3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecaoxo-34-(pirrolidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacont-6-il]metoxi]acetamide,

(890) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-ciclobutil-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(891) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(892) (8S,11S,17S,26S,29S,33R,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-8,36-diisobutil-29-isopropil-9,15,18,21,24,30,33,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(893) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-(4-clorofenil)etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(894) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)-18-(2,2,2-trifluoroetoximetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(895) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[2-[3-

cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-19-etil-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,22,25,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(896) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxo-11-pentiltetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(897) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-3-ciclohexil-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(898) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-36-etil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(899) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-9-allil-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-

carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(900) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25,25-difluoro-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(901) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-(ciclopentilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(902) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,31S,34S)-9-[(4-clorofenil)metil]-28,31-diisobutil-7,10,13,16,21,22,25,29,32-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(903) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(4-clorofenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,11,12,16,19,33,36-octametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-

ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(904) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(905) (3S,6S,10R,13S,19S,22S,28S,34S)-28-(ciclohexilmetil)-22-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-6,13,19-triisobutil-7,10,11,16,16,17,26,29,32-nonametil-3-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,11,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,12,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(906) (7S,10S,16S,25S,28S,32S,35S)-7-[(2-clorofenil)metil]-10-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-(ciclohexilmetil)-35-isopropil-8,14,17,20,23,28,29,33,36-nonametil-25-[(1S)-1-metilpropil]-32-(pirrolidina-1-carbonil)-5,8,11,14,17,20,23,26,29,33,36-undecazaspiro[3.33]heptatriacontano-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecona,

(907) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(908) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-

(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-22-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(909) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-35-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(910) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[2-(3,3-difluoro-1-piperidil)etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(911) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-(ciclobutilmetil)-9-(ciclohexilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(912) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-22-(m-tolilmetil)-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(913) (6S,9S,13R,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-19-bencil-31-[(4-clorofenil)metil]-22-isobutil-16-isopropil-4,9,10,13,17,20,23,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-25-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(914) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-36-(4,4-difluoro-1-piperidil)-28-isopropil-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(915) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22R,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-19-isopropil-N,N,3,4,10,14,17,22,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(916) (8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(4-

clorofenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(917) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,31R,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29,31-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(918) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18,35-diciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(919) (3S,6R,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-6,7,10,13,16,21,22,25,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(3-piridilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(920) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[(4-fluorofenil)metil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-

2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(921) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(acetidina-1-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-(ciclopentilmetil)-5,12,16,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(922) (6S,9R,13S,16S,25S,31S,33aS,37aS,38aS)-16-((S)-*sec*-butil)-25-(4-clorobencil)-6,13-diisobutil-3,3,5,9,12,18,21,24,27-nonametil-31-(4-(trifluorometil)fenetil)octacosahidro-[1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontino[10,9-a]indol-1,4,7,11,14,17,20,23,26,29,32(8H)-undecaona,

(923) (8S,11S,17S,26S,29S,36S)-17-[(4-clorofenil)metil]-8,36-diisobutil-29-isopropil-9,15,18,21,24,30,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-11-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(924) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-18-(ciclopentilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(925) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,31S,34S,36R)-3-[(3-clorofenil)metil]-9-[(4-clorofenil)metil]-36-etoxi-28-isobutil-31-(isopentiloximetil)-7,10,13,16,21,22,29,32-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(926) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(927) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-1,4,7,16,19,22,25,30,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(928) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-

ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(929) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-18-isopropil-35-((R)-1-metoxietil)-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(930) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclopropilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(931) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-31-(ciclohexilmetil)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-4,10,14,19,19,20,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-22-(2-feniletil)-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(932) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(933) (5S,8S,11S,15R,18S,21S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-21-isopropil-5,6,12,15,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)tetracosahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecaona,

(934) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-6,18-bis[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,7,16,19,22,25,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(935) 2-[[(3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecaoxo-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-9-il]metil]benzonitrile,

(936) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-ciclobutil-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(937) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-

heptametil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(938) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(939) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-36-isopropil-8,9,15,18,21,24,30,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(940) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-8-(isopentiloximetil)-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(941) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-18-(2-metoxietil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(942) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-ciclohexil-31-(ciclohexilmetil)-4,9,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-22-(3-piridilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(943) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-9-(propoximetil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(944) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,31S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-31-etil-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29,31-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(945) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-8-[(3-fluorofenil)metil]-36-isopropil-9,15,18,21,24,29,30,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-

7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(946) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-8-(prop-2-in-1-il)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(947) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-36-etil-25,25-difluoro-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(948) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-ciclobutil-9-(ciclohexilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(949) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-36-etil-25,25-difluoro-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-

spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(950) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-8-[(5-fluoro-3-piridil)metoximetil]-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(951) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-36-etil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(952) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,15,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(953) (9'S,12'S,16'S,19'S,24a'S,30'S,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(4-clorofenetil)-36'-(ciclohexilmetil)-12'-isobutil-19'-isopropil-7',13',17',20',34',37'-hexametil-16'-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-

u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(954) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-(3-clorofenil)etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(955) N-*tert*-butil-2-[[(3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-25-il]metoxi]acetamide,

(956) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9,30-triisobutil-27-isopropil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(957) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,22,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(958) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-bencil-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(959) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-ciclobutil-35-(ciclohexilmetil)-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(960) (8S,11S,15S,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-6,12,16,19,33,36-hexametil-25-fenil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(961) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-11-(but-3-in-1-il)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-35-(4-iodobencil)-5,6,12,15,16,19,33,36-octametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(962) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(963) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-8-[(2-clorofenil)metil]-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-36-isopropil-9,15,18,21,24,29,30,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(964) (9'S,12'S,16'S,19'S,24a'S,30'S,32a'R,38'S,40a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-38'-(ciclohexilmetil)-19'-isopropil-7',12',13',17',20',39'-hexametil-16'-(piperidina-1-carbonil)hexacosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-tripirrolo[2,1-i:2',1'-o:2'',1''-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',37',40'(15'H,23'H)-undecaona,

(965) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(966) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-8-ciclopentil-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,15,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(967) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-(ciclohexilmetil)-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9,30-diisobutil-3-isopropil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(968) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-(ciclobutilmetil)-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(969) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-(ciclohexilmetil)-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9,30-triisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(970) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-16,21-diisobutil-28-isopropil-7,10,13,22,25,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(971) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-11-(but-3-in-1-il)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-35-(4-iodobencil)-5,6,12,15,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(972) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-9,34-diisobutil-3-isopropil-4,7,10,16,19,22,25,30,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(973) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(974) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(975) 3-[[(3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-9-il]metil]benzonitrile,

(976) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,11,12,16,19,33,36-octametil-29-(4-metilfenetil)-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(977) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-ciclobutil-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(978) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3-isobutil-4,7,9,10,16,19,22,25,30,31,34-undecametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(979) (3S,9S,18S,21S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,29-hexametil-18-[(1S)-1-

metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(980) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-ciclopropil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(981) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(982) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-19-isopropil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)-22-(tiazol-4-ilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(983) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9,21-bis(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-

metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(984) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-oxo-etil]-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(985) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclopentilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(986) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9,18-bis(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(987) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(propoximetil)-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-

u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(988) (7S,10S,14S,17S,22aS,28S,34S,36aS,40aS)-7-((S)-*sec*-butil)-28-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-34-(ciclohexilmetil)-10-isobutil-17-isopropil-11,15,18,32,35-pentametil-14-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-27H-spiro[aceto[1,2-j]pirido[1,2-g]pirrolo[1,2-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-20,1'-ciclopentan]-6,9,12,16,19,22,27,30,33,36,40(2H,13H,21H,36aH)-undecaona,

(989) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(990) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-35-(2-fluorobencil)-5,6,11,12,15,19,32,33,36-nonametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(991) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-(ciclopentilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(992) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-25-(isopentiloximetil)-28-isopropil-7,10,13,16,22,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(993) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,19,22,23,29,32-dodecametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(994) (6S,9S,13R,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-19-bencil-31-[(4-clorofenil)metil]-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-isobutil-16-isopropil-4,9,10,13,17,20,23,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(995) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-18-propildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(996) (1R,4S,7S,16S,22S,25S,31S,34R)-16-[(4-clorofenil)metil]-25,31-diisobutil-

4-isopropil-3,9,12,15,18,24,30-heptametil-7-[(1S)-1-metilpropil]-22-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]spiro[3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-28,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(997) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-6-[(4-fluorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,7,16,19,22,25,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(998) N-(*tert*-butil)-2-(((5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxo-15-(piperidina-1-carbonil)tetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-5-il)metoxi)acetamide,

(999) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1000) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-

(trifluorometil)fenil]etil]-22-[(3-fluorofenil)metil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1001) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)-9-(p-tolilmetil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1002) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1003) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1004) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,36'S,38a'S)-36'-bencil-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-19'-ciclopentil-7',12',13',16',20',34',37'-heptametiltetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(1005) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-8-propil-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1006) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-25-etoxi-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1007) (3S,9S,18S,25S,28S,34S)-25-bencil-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,26,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,24,27,30,33-undecona,

(1008) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-

ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1009) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-[(2-clorofenil)metil]-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1010) (5S,8S,11S,15S,18S,21S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-21-isopropil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxohexatriacontahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-15-carboxamida,

(1011) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-5,6,11,12,15,19,32,33,36-nonametil-35-(piridin-3-ilmetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1012) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-

36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9,15,18,21,24,29,30,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-8-(3-piridilmetil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1013) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-[(4-clorofenil)metil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,29,31,31-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1014) (8S,11S,17S,26S,29S,33R,36S)-17-[(4-clorofenil)metil]-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-8,36-diisobutil-29-isopropil-9,15,18,21,24,30,33,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1015) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-bencil-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1016) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,25S,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-25-fenil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-

2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1017) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1018) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(4-clorobencil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,15,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1019) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-(ciclopropilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1020) (5S,8S,12R,15S,20aS,26S,32S,37aS)-5-((S)-*sec*-butil)-26-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-32-(ciclohexilmetil)-8-isobutil-15-isopropil-9,12,16,30,33,36-hexametildocosahidrospiro[aceto[1,2-g]pirrolo[1,2-

v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-18,1'-ciclopentan]-4,7,10,14,17,20,25,28,31,34,37(2H,11H,19H)-undecaona,

(1021) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-[4-(pentafluoro-□^{6}-sulfanil)fenil]etil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1022) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33,36-dodecona,

(1023) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-6-etil-11-isobutil-5,12,15,19,33,36-hexametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1024) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-isopropil-5,6,11,12,16,19,33,36-octametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1025) (8R,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-8-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-oxo-etil]-36-isopropil-9,15,18,21,24,29,30,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1026) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-9-(isopentiloximetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1027) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-35-propildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1029) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1030) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1031) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,31S,34S)-31-bencil-9-(ciclohexilmetil)-28-isobutil-7,10,13,16,21,22,25,29,32-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1032) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21,25-diisobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1033) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-13-butil-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,16,22,25,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1034) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,11,12,16,19,21,21,22,33,36-undecametil-15-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecaona,

(1035) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-6-[(2-fluorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,7,16,19,22,25,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1036) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-ciclobutil-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1037) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-(metoximetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-

carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1038) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,31R,34S)-31-allil-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29,31-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1039) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-oxo-etil]-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1040) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1041) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-

(ciclohexilmetil)-28-[(1R)-1-hidroxietil]-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1042) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isopentil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1043) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-bencil-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1044) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-6-[(3-clorofenil)metil]-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,7,16,19,22,25,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1045) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9-etil-29-isobutil-8,15,18,21,24,30,34,37-

octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1046) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18,35-diciclopentil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1047) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-ciclobutil-18-ciclopentil-16-etil-11-isobutil-5,6,12,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1048) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,31S,34S)-31-bencil-9-[(4-clorofenil)metil]-28-isobutil-7,10,13,16,21,22,29,32-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1049) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-36-etil-25,25-difluoro-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33-heptametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-

2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1050) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-36'-(ciclohexilmetil)-12'-isobutil-19'-isopropil-7',13',16',20',34',37'-hexametiltetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(1051) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-22-etil-28-isopropil-7,10,13,16,21,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1052) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,7,16,19,22,25,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-6-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1053) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-25-fenil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-

2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1054) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,30-diisobutil-9-isopropil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1055) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-3-[2-(p-tolil)etil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1056) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-36'-(ciclohexilmetil)-19'-isopropil-7',12',13',16',20',34',37'-heptametiltetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(1057) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclopentilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1058) (6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-19-bencil-22-butil-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-31-[(4-metoxifenil)metil]-4,10,14,19,20,29,32-heptametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1059) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-N,N,5,12,16,19,33,36-octametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxo-11-pentiltetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1060) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(4-fluorobencil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1061) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-[(4-clorofenil)metil]-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1062) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-25,25-difluoro-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1063) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-[(4-clorofenil)metil]-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1064) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1065) (3S,6R,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-[(4-clorofenil)metil]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-6,7,10,13,16,21,22,25,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1066) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-

cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-35-isopropil-5,6,11,12,15,19,32,33,36-nonametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1067) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(1R)-1-benciloxietil]-3,9-diisobutil-4,6,6,10,16,19,22,25,30,31,34-undecametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1068) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,31S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21,31-diisobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29,31-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1069) (8S,11S,17S,26S,29S,33R,36S)-17-[(4-clorofenil)metil]-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-8-isobutil-29,36-diisopropil-9,15,18,21,24,30,33,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1070) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(acetidina-1-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1071) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-22-(3-piridilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1072) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-9-[(1R)-1-metoxietil]-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1073) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1074) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18,28-bis[(1S)-1-

metilpropil]-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1075) (3S,6R,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-9-[(3,4-difluorofenil)metil]-6,7,10,13,16,21,22,25,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1076) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclohexilmetil)-3,9,30-triisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1077) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-19'-ciclopentil-36'-(2-fluorobencil)-7',12',13',16',20',34',37'-heptametiltetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(1078) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclohexilmetil)-9-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-oxo-etil]-30-isobutil-3,6-diisopropil-1,4,10,16,19,22,25,31-octametil-27-[(1S)-1-

metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1079) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-3-isopropil-4,7,10,16,19,22,25,30,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1080) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1081) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[2-(3,3-difluoro-1-piperidil)etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,19,23,29,32-undecametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(1082) (6S,9S,13R,16S,21aS,27S,33S,35aS,39aS)-6-((S)-*sec*-butil)-27-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-33-(ciclohexilmetil)-9-isobutil-16-isopropil-10,13,17,31,34-pentametildocosahidro-1H,26H-spiro[aceto[1,2-j]dipirrolo[1,2-

g:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-19,1'-ciclopentan]-5,8,11,15,18,21,26,29,32,35,39(12H,20H,35aH,39aH)-undecaona,

(1083) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-19'-ciclopentil-7',12',13',16',20',34',37'-heptametil-36'-(3-metilbencil)tetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(1084) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9,30-diisobutil-3-isopropil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1085) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,16,19,22,25,30,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1086) (3S,9S,18S,21S,28S,31S,34S)-31-bencil-9-[(4-clorofenil)metil]-28-isobutil-7,10,13,16,21,22,29,32-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1087) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-

26-[(1S)-1-metilpropil]-8-[(5-metil-3-piridil)metil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1088) (3S,6R,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-6,7,10,13,16,21,22,25,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(m-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1089) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.4.0]octatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33,36-dodecona,

(1090) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-28-isobutil-7,10,13,16,21,22,25,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1091) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-

spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1092) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-9-(5,5-difluoropentil)-3-isobutil-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1093) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[36-tia-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1094) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(2-metilsulfoniletil)-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1095) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-(ciclohexilmetil)-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9,30-triisobutil-6,6,7,16,19,22,25,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-

undecazabiciclo[32.4.0]octatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1096) (9'S,12'S,16'S,19'S,24a'S,26'R,30'S,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-19'-ciclohexil-36'-(ciclohexilmetil)-12'-isobutil-7',13',17',20',34',37'-hexametil-26'-fenil-16'-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(1097) (6'S,12'S,21'S,23a'S,31'R,34'S,39a'S)-21'-((S)-*sec*-butil)-12'-(ciclohexilmetil)-34'-isobutil-10',13',16',19',31',35'-hexametil-6'-(4-(trifluorometil)fenetil)tetracosahidrospiro[ciclopentano-1,37'-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',17',20',23',29',33',36',39'(23a'H,30'H,38'H)-undecaona,

(1098) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-35-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1099) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18,35-diciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-

21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1100) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-9-[(2-metoxifenil)metil]-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-18-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1101) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-[(1R)-1-metoxietil]-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1102) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-5-(ciclopropoximetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,15,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1103) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,11,12,16,19,32,33,36-nonametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1104) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclohexilmetil)-9-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)etil]-3-isopropil-1,4,10,16,19,22,25,30,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-6-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1105) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-3-isopropil-4,7,10,16,19,22,25,30,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1106) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1107) (8S,11S,17S,26S,29S,33R,36S)-17-[(4-clorofenil)metil]-8,36-diisobutil-29-isopropil-9,15,18,21,24,30,33,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-11-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1108) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-

(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-2-oxo-etil]-9-isobutil-19-(metoximetil)-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(1109) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,31S,34S)-31-allil-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29,31-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1110) (4R,7S,10S,13S,16S,22S,31S,34S)-10-bencil-22-[(4-clorofenil)metil]-13-isobutil-7-isopropil-4,8,11,14,20,23,26,29-octametil-31-[(1S)-1-metilpropil]-16-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.4.0]octatriacontano-2,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1111) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopropano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1112) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-

azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1113) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-ciclohexil-31-(ciclohexilmetil)-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-22-propil-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1114) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-(ciclobutilmetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1115) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-(isopentiloximetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1116) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1117) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-N,N,5,12,16,19,33,36-octametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxo-11-pentiltetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1118) (7'S,16'S,19'S,23'S,26'S,31a'S,37'S,39a'R)-16'-((S)-*sec*-butil)-37'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-7'-(ciclohexilmetil)-26'-isopropil-8',11',14',19',20',24',27'-heptametil-23'-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-2'H,6'H-spiro[ciclopentano-1,29'-pirido[2,1-o]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-6',9',12',15',18',21',25',28',31',36',39'(22'H,30'H)-undecaona,

(1119) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3-isobutil-9-(isopentiloximetil)-4,7,16,19,22,25,30,31-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-

1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1120) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-33-etil-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,36-octametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1121) (9'S,12'S,16'S,19'S,24a'S,30'S,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-36'-(ciclohexilmetil)-19'-isopropil-7',12',13',17',20',34',37'-heptametil-16'-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(1122) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-5-((2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,15,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1123) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-(5,5-difluoropentil)-11-isobutil-

5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1124) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclobutilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1125) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-8-bencil-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-36-isopropil-15,18,21,24,29,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1126) (1R,4S,7S,16S,22S,25S,31S,34R)-16-[(4-clorofenil)metil]-25,31-diisobutil-4-isopropil-9,12,15,18,24,30-hexametil-7-[(1S)-1-metilpropil]-22-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]spiro[3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-undecazabiciclo[32.4.0]octatriacontano-28,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1127) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-

carbonil)-18-(p-tolilmetil)-9-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1128) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclobutil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1129) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-31-(p-tolilmetil)-22-[[2-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1130) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,31R,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-31-etil-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29,31-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1131) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxo-22-

propilhexatriacontahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-15-carboxamida,

(1132) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-11-propildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1133) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-27-ciclohexil-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9,30-triisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1134) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-(3-metilbut-2-enil)-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1135) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[2-(3,3-difluoro-1-piperidil)etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,19,23,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-

carboxamida,

(1136) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1137) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,12,16,19,33,36-hexametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1138) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,31R,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-31-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1139) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-36-etoxi-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)-9-[[4-

(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1140) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18,35-diciclopentil-12-etil-11-isobutil-5,16,19,33,36-pentametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1141) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-(ciclopentilmetil)-N,N,5,12,16,19,33,36-octametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1142) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18,35-diciclopentil-33-etil-11-isobutil-5,6,12,16,19,36-hexametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1143) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-15-(acetidina-1-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-

heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1144) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-21-ciclobutil-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-etoxi-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1145) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18,35-diciclopentil-11-(ciclopentilmetil)-5,12,16,19,33,36-hexametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1146) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-12-etil-11-isobutil-5,16,19,33,36-pentametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1148) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-

4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-12-etil-11-isobutil-N,N,5,6,16,19,33,36-octametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1149) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-etoxi-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1150) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-25-(3,3-dimetilpirrolidina-1-carbonil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1151) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-33-etil-11-isobutil-5,6,12,16,19,36-hexametil-15-(morfolina-4-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-

ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1152) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-36-etil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33-octametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1153) (3S,6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-ciclopentil-9-isobutil-3,4,10,13,17,22,23,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1154) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isopentil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1155) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(2-bromo-5-iodo-fenil)metil]-22-butil-9-etil-16-isobutil-31-[(4-metoxifenil)metil]-3,4,10,14,19,19,20,29,32-

nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1156) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-butil-25-[(3-cloro-5-iodo-fenil)metil]-9-etil-16-isobutil-31-[(4-metoxifenil)metil]-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1157) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,31S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-31-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1158) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-15-(acetidina-1-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-25-etoxi-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1159) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-33-etil-11-isobutil-5,6,12,16,19,36-hexametil-15-

(pirrolidina-1-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1160) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36,36-difluoro-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-21-propil-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1161) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,19,33,36-hexametil-15-(4-metilpiperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1162) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-etoxi-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1163) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1164) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,12,16,19,33,36-octametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1165) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1166) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1167) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-12-etil-11-isobutil-5,16,19,33,36-pentametil-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1168) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,29-hexametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]-25-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1169) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-18-[(4-metoxifenil)metil]-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-9-prop-2-inil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1170) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1171) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isopentil-5,12,16,19,33,36-hexametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1172) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,29-hexametil-25-(4-metilpiperidina-1-carbonil)-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1173) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18,35-diciclopentil-11-(ciclopentilmetil)-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1174) (5S,8S,11S,15S,18S,21R,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,21,33,36-octametil-15-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-2H-

aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-
i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-
4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecaona,
(1175) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-36-etil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33-hexametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-
i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,
(1176) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-(ciclopentilmetil)-5,12,16,19,33,36-hexametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-
i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,
(1177) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(5-bromo-2-fluoro-fenil)metil]-22-butil-9-etil-16-isobutil-31-[(4-metoxifenil)metil]-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-
1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,
(1178) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-

5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1179) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1180) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(oxazolidina-3-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1181) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(4-(oxetan-3-il)piperacina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1182) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-36,36-difluoro-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1183) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-(ciclopentilmetil)-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1184) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-bencil-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-9-prop-2-inil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1185) (6'S,12'S,21'S,24'S,27a'R,33'S,38a'S)-21'-((S)-*sec*-butil)-6'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-33'-ciclohexil-12'-(ciclohexilmetil)-24'-isobutil-10',13',16',19',25',34'-hexametiltetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,36'-dipirrolo[1,2-e1:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',17',20',23',26',32',35',38'(27'H,37'H)-undecaona,

(1186) (3S,9S,12S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,12,13,16,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1187) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-butil-25-[(2,6-difluorofenil)metil]-9-etil-16-isobutil-31-[(4-metoxifenil)metil]-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1188) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,19,33,36-hexametil-15-(oxazolidina-3-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1189) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-22-etil-21-isobutil-7,10,13,16,26,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1190) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-12-etil-11-isobutil-5,6,16,19,33,36-hexametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1191) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,29-hexametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]-25-[4-(oxetan-3-il)piperacina-1-carbonil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1192) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1193) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-

(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-12-etil-11-isobutil-5,6,16,19,33,36-hexametil-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1194) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1195) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(5-bromo-2-metil-fenil)metil]-22-butil-9-etil-16-isobutil-31-[(4-metoxifenil)metil]-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1196) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-36,36-difluoro-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1197) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-3-[2-[3,5-difluoro-4-

(trifluorometil)fenil]etil]-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-21-propil-9-(p-tolilmetil)-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1198) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(acetidina-1-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-12-etil-11-isobutil-5,6,16,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1199) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(acetidina-1-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-(ciclopentilmetil)-5,6,12,16,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1200) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,19,33,36-hexametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-

ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1201) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1202) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,12,16,19,22,25,31-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1203) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7-etil-21-isobutil-10,13,16,22,26,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1204) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-ciclobutil-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36-etoxi-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1205) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-33-etil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,36-octametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1206) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-36-etoxi-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1207) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1208) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18,35-diciclopentil-12-etil-11-isobutil-5,6,16,19,33,36-hexametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-

u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1209) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-36-etil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33-hexametil-35-(4-metilbencil)-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1210) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1211) (5S,8S,11S,15S,18S,21S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,21,33,36-octametil-15-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecaona,

(1212) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]-22-butil-9-etil-16-isobutil-31-[(4-metoxifenil)metil]-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-

1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1213) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,15,33,36-hexametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1214) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1215) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-36-etil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33-hexametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1216) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[(5-bromo-2-tienil)metil]-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-

undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1217) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-36-etil-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33-octametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1218) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-33-etil-11-isobutil-5,6,12,15,19,36-hexametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1219) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-9-prop-2-inil-18-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1220) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-12-etil-11-isobutil-5,6,16,19,33,36-hexametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1221) (5S,8S,11S,15R,18S,21S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,15,19,21,33,36-octametil-35-(4-metilbencil)tetracosahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecaona,

(1222) (5S,8S,11S,15R,18S,21R,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,15,19,21,33,36-octametil-35-(4-metilbencil)tetracosahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecaona,

(1223) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18,35-diciclopentil-11-isopentil-5,12,16,19,33,36-hexametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1224) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-28-ciclohexil-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-etoxi-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-21-propil-9-(p-tolilmetil)-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1225) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,8,12,15,19,33,36-octametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1226) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-butil-9-etil-25-[(3-fluoro-5-iodo-fenil)metil]-16-isobutil-31-[(4-metoxifenil)metil]-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1227) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-13-etil-21-isobutil-7,10,16,22,26,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1228) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1229) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-25-(3,3,4,4,5,5-hexafluoropiperidina-1-carbonil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1230) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-31-[(4-fluorofenil)metil]-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-22-prop-2-inil-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1231) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-25-etoxi-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1232) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36,36-difluoro-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-21-propil-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1233) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-12-etil-11-isobutil-5,16,19,33,36-pentametil-15-(morfolina-4-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1234) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-12-etil-11-isobutil-5,6,16,19,33,36-hexametil-15-(morfolina-4-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1235) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1236) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-

(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-36-etil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33-hexametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1237) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18,35-diciclopentil-11-isopentil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1238) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-15-(1,1-dioxidotiomorfolina-4-carbonil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1239) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,15,18,19,33,36-octametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1240) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(5-bromo-3-piridil)metil]-22-butil-9-etil-16-isobutil-31-[(4-metoxifenil)metil]-3,4,10,14,19,19,20,29,32-

nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1241) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36-etoxi-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1242) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-25,25-difluoro-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1243) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-9-isobutil-16-isopropil-3,4,10,14,17,22,23,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1244) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-3-[2-[3,5-difluoro-4-

(trifluorometil)fenil]etil]-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1245) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-36,36-difluoro-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)-25-(pirrolidina-1-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1246) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-31-[(4-metoxifenil)metil]-4,10,14,19,19,20,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-22-prop-2-inil-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1247) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,29-hexametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]-25-(oxazolidina-3-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1248) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(acetidina-1-carbonil)-8-

((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25,25-difluoro-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1249) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-butil-9-etil-25-[(2-fluoro-3-iodo-fenil)metil]-16-isobutil-31-[(4-metoxifenil)metil]-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1250) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1251) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-(ciclopentilmetil)-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1252) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-12-etil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,16,19,33,36-heptametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1253) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-21-propil-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1254) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25,25-difluoro-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1255) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-16-etil-21-isobutil-7,10,13,22,26,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1256) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-butil-25-[(2,3-difluorofenil)metil]-9-etil-16-isobutil-31-[(4-metoxifenil)metil]-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1257) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,29-hexametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1258) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-22-prop-2-inil-31-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1259) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-25-etoxi-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-

2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1260) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36,36-difluoro-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1261) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1262) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(acetidina-1-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-12-etil-11-isobutil-5,16,19,33,36-pentametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1263) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-

ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-25-(1,1-dioxo-1,4-tiacinano-4-carbonil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1264) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-25,25-difluoro-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1265) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-25-(3,3,4,4,5,5-hexafluoropiperidina-1-carbonil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,29-hexametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1266) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-12-etil-11-isobutil-5,16,19,33,36-pentametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1267) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36-etoxi-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-21-propil-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1268) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-butil-25-[(2,5-difluorofenil)metil]-9-etil-16-isobutil-31-[(4-metoxifenil)metil]-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1269) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-(ciclopentilmetil)-N,N,5,12,16,19,33,36-octametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1270) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-

heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1271) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-28-ciclohexil-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-etoxi-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1272) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-33-etil-11-isobutil-5,6,12,16,19,36-hexametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1273) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-25-(3,3-dimetilpirrolidina-1-carbonil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,29-hexametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1274) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1275) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-21-ciclobutil-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1276) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-33-etil-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1277) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,29-hexametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1278) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)-25-(pirrolidina-1-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1279) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-25-(1,1-dioxo-1,4-tiacinano-4-carbonil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,29-hexametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1280) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-15-(3,3-dimetilpirrolidina-1-carbonil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1281) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36,36-difluoro-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1282) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-12-etil-11-isobutil-N,N,5,16,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1283) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(acetidina-1-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-25,25-difluoro-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1284) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-[4-(oxetan-3-il)piperacina-1-carbonil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1285) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-36-etoxi-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-

18-[(1S)-1-metilpropil]-21-propil-9-(p-tolilmetil)-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1286) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(2-fluoro-5-iodo-fenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1287) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-12-etil-11-isobutil-N,N,5,16,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1288) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-22-prop-2-inil-31-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1289) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isopentil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-

spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1290) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-etoxi-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1291) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(4-metilpiperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1292) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isopentil-N,N,5,12,16,19,33,36-octametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1293) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-

cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,12,16,19,33,36-hexametil-15-(morfolina-4-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1294) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,19,33,36-hexametil-15-(4-(oxetan-3-il)piperacina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1295) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-21-ciclobutil-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36,36-difluoro-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1296) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-36,36-difluoro-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-21-propil-9-(p-tolilmetil)-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1297) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-28-ciclohexil-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-etoxi-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1298) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-4,10,14,19,19,20,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-22-prop-2-inil-31-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1299) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,12,16,19,33,36-hexametil-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1300) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,15,19,33,35,36-octametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-

ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1301) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-28-ciclohexil-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-etoxi-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)-25-(pirrolidina-1-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1302) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,31S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-31-etil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29,31-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1303) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36,36-difluoro-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1304) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(3-bromo-2-fluoro-fenil)metil]-22-butil-9-etil-16-isobutil-31-[(4-metoxifenil)metil]-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-

1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1305) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(4-fluorofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1306) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36,36-difluoro-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-21-propil-9-(p-tolilmetil)-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1307) (3S,6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-ciclopentil-9-isobutil-3,4,10,13,17,22,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1308) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-

ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1309) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18,35-diciclopentil-11-isobutil-5,12,16,19,33,36-hexametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1310) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isopentil-5,12,16,19,33,36-hexametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1311) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-25,25-difluoro-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1312) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-36-etil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33-hexametil-15-(morfolina-4-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1313) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-31-bencil-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-22-prop-2-inil-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1314) (3S,6S,9S,13S,16S,22R,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-9-isobutil-16-isopropil-3,4,10,14,17,22,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1315) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,22,26,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1316) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-9-isobutil-16-isopropil-3,4,10,14,17,22,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-

undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1317) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36,36-difluoro-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)-25-(pirrolidina-1-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1318) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(5-cloro-2-tienil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1319) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-36-etil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33-hexametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1320) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-(ciclopentilmetil)-5,12,16,19,33,36-hexametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1321) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1322) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-36-etil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33-hexametil-35-(4-metilbencil)-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1323) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-15-(3,3-dimetilpirrolidina-1-carbonil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1324) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-12-etil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,6,16,19,33,36-octametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-

undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1325) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-36-etil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33-hexametil-35-(4-metilbencil)-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1326) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isopentil-5,12,16,19,33,36-hexametil-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1327) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-[(4-fluorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-9-prop-2-inil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1328) (3S,6S,9S,13R,16S,22R,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-ciclopentil-9-isobutil-3,4,10,13,17,22,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-

undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1329) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(oxazolidina-3-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1330) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1331) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,12,15,19,33,36-hexametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1332) (5S,8S,11S,14aR,20S,25aS,31S,37S,39aS)-8-((S)-*sec*-butil)-31-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-37-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-20-isopropil-5,6,12,21,35,38-hexametiltetracosahidro-2H,4H-spiro[aceto[1,2-j]dipirrolo[1,2-

e1:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-23,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,19,22,25,30,33,36,39(14H,24H)-undecaona,

(1333) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1334) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1335) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,25R,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-25-etoxi-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1336) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18,35-diciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-

5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1337) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36,36-difluoro-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1338) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-33-etil-11-isobutil-5,6,12,16,19,36-hexametil-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1339) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-36-etoxi-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)-25-(pirrolidina-1-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1340) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-(ciclopentilmetil)-29-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-N,N,5,12,16,19,33,36-octametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1341) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-etoxi-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1342) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1343) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-

spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1344) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-31-[(4-fluorofenil)metil]-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-4,10,14,19,19,20,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-22-prop-2-inil-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1345) (3S,9S,15S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,15,16,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1346) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25,25-difluoro-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1347) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-

ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(4-metilpiperidina-1-carbonil)-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1348) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-25,25-difluoro-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1349) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-15-(1,1-dioxidotiomorfolina-4-carbonil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1350) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-31-[(4-metoxifenil)metil]-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-22-prop-2-inil-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1351) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-36-etil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33-hexametil-35-(4-metilbencil)-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1352) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-12-[(2-cloro-5-iodo-fenil)metil]-18-[(4-clorofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1353) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1354) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1355) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3,5-

difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1356) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isopentil-5,12,16,19,33,36-hexametil-15-(morfolina-4-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1357) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36,36-difluoro-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1358) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-butil-9-etil-25-[(5-iodo-2-metil-fenil)metil]-16-isobutil-31-[(4-metoxifenil)metil]-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1359) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-

azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-(ciclopentilmetil)-5,12,16,19,33,36-hexametil-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1360) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,12,16,19,33,36-hexametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1361) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-9-prop-2-inil-18-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1362) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(morfolina-4-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1363) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-ciclobutil-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36,36-difluoro-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1364) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-36-etil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33-hexametil-15-(morfolina-4-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1365) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-12-etil-11-isobutil-N,N,5,6,16,19,33,36-octametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1366) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-etoxi-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1367) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-etoxi-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-21-propil-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1368) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-36-etil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33-hexametil-35-(4-metilbencil)-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1369) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36-etoxi-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1370) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-36-etoxi-21-isobutil-

7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1371) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-(ciclopentilmetil)-5,12,16,19,33,36-hexametil-15-(morfolina-4-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1372) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(3-bromo-5-fluoro-fenil)metil]-22-butil-9-etil-16-isobutil-31-[(4-metoxifenil)metil]-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1373) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,31S,34S,36S)-31-bencil-9-[(4-clorofenil)metil]-36-hidroxi-28-isobutil-7,10,13,16,21,22,25,29,32-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1374) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36-hidroxi-21-isobutil-

7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1375) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,31S,34S,36R)-31-bencil-9-[(4-clorofenil)metil]-36-hidroxi-28-isobutil-7,10,13,16,21,22,25,29,32-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1376) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36-hidroxi-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1377) (6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16,22-diisobutil-4,9,10,13,14,19,19,20,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1378) (6S,9S,13R,16S,22S,25S,28R,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16,22-diisobutil-

4,9,10,13,14,19,19,20,28,29,32-undecametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1379) (3S,6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9,16,22-triisobutil-3,4,10,13,14,19,19,20,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1380) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclohexilmetil)-3,9-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,30,31,34-undecametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1381) (3S,9S,12S,15R,18S,27S,30S,34R)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9-diisobutil-1,6,6,7,15,16,19,22,25,30,31,34-dodecametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-18-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1382) (6S,9S,13R,16S,22S,25S,28R,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16,22-diisobutil-4,9,10,13,14,19,19,20,28,29,32-undecametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1383) (6S,9S,13R,16S,22S,25S,28R,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16,22-diisobutil-4,9,10,13,14,19,19,20,28,29,32-undecametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-31-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1384) (3S,9S,12S,15R,18S,27S,30S,34R)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9,30-triisobutil-1,6,6,7,15,16,19,22,25,31,34-undecametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-18-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1385) (3S,9S,12S,15R,18S,27S,30S,34R)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9-diisobutil-1,6,6,7,15,16,19,22,25,30,31,34-dodecametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-18-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1386) (6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9,16,22-triisobutil-4,10,13,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1387) (6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16,22-diisobutil-

4,9,10,13,14,19,19,20,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1388) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9,30-triisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-18-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1389) (3S,9S,12S,15R,18S,27S,30S,34R)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclohexilmetil)-3,9,30-triisobutil-1,6,6,7,15,16,19,22,25,31,34-undecametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1390) (3S,9S,12S,15R,18S,27S,30S,34R)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclohexilmetil)-3,9-diisobutil-1,6,6,7,15,16,19,22,25,30,31,34-dodecametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1391) (3S,6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16,22-diisobutil-3,4,9,10,13,14,19,19,20,29,32-undecametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1392) (6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16,22-diisobutil-4,9,10,13,14,19,19,20,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-31-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1393) (3S,9S,12S,15R,18S,27S,30S,34R)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9,30-triisobutil-1,6,6,7,15,16,19,22,25,31,34-undecametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-18-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1394) (6S,9S,13R,16S,22S,25S,28R,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9,16,22-triisobutil-4,10,13,14,19,19,20,28,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1395) (6S,9S,13R,16S,22S,25S,28R,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9,16,22-triisobutil-4,10,13,14,19,19,20,28,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-31-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1396) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9,30-triisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-18-

[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1397) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,30,31,34-undecametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-18-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1398) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,30,31,34-undecametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-18-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1399) (3S,6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16,22-diisobutil-3,4,9,10,13,14,19,19,20,29,32-undecametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-31-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1400) (6S,9S,13R,16S,22S,25S,28R,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-9,16,22-triisobutil-4,10,13,14,19,19,20,28,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1401) (3S,6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9,16,22-triisobutil-3,4,10,13,14,19,19,20,29,32-

decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-31-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1402) (3S,6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16,22-diisobutil-3,4,9,10,13,14,19,19,20,29,32-undecametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1403) (6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9,16,22-triisobutil-4,10,13,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-31-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1404) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[(3-bromofenil)metil]-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1405) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-31-(ciclopentilmetil)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-22-(2-metilalil)-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1406) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-9-prop-2-inil-18-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1407) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-12-[(3-clorofenil)metil]-18-[(4-clorofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1408) (6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-31-[(4-clorofenil)metil]-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-4,10,13,14,19,19,20,29,32-nonametil-22-(3-metilbut-2-enil)-6-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1409) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-3-bencil-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-30-isobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1410) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-30-isobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-3-propil-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1411) (1S,7S,10S,14S,17S,26S,32S)-32-[(3-iodofenil)metil]-7,14-diisobutil-

3,4,4,9,13,19,22,25,28-nonametil-17-[(1S)-1-metilpropil]-10-(piperidina-1-carbonil)-3,6,9,13,16,19,22,25,28,31,34-undecazabiciclo[24.8.6]tetracontano-2,5,8,12,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1412) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,30-diisobutil-12-[(3-metoxifenil)metil]-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1413) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-butil-31-(ciclobutilmetil)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1414) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-31-[(4-clorofenil)metil]-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-4,10,14,19,19,20,29,32-octametil-22-(2-metilalil)-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1415) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(3-bromofenil)metil]-22-butil-31-[(4-clorofenil)metil]-9,16-diisobutil-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1416) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-(ciclohexilmetil)-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1417) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-butil-9-hexil-25-[(3-iodofenil)metil]-16-isobutil-31-[(4-metoxifenil)metil]-4,10,14,19,19,20,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1418) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31,34-decametil-9-(3-metilbut-2-enil)-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1419) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-31-[(4-clorofenil)metil]-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-22-(3-metilbut-2-enil)-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1420) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-butil-31-(ciclohexilmetil)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-4,10,14,19,19,20,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-

undecona,

(1421) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-9-(2-metilallil)-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1422) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-3-(ciclobutilmetil)-12-[(3-iodofenil)metil]-30-isobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1423) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-(ciclopentilmetil)-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1424) (2aS,5S,11S,14S,20S,23S,30aS,33S,36S)-33-((S)-*sec*-butil)-14-butil-5-(ciclopentilmetil)-11-(3-iodobencil)-20-isobutil-4,7,16,17,17,22,35,36-octametil-23-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidroaceto[1,2-j]pirido[1,2-a][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-3,6,9,12,15,18,21,25,31,34,37(1H,22H,27H)-undecaona,

(1425) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-4,10,14,19,19,20,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-22-prop-2-inil-31-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-

1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1426) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-9-prop-2-inil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1427) (6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-4,10,13,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-22-prop-2-inil-31-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1428) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-31-[(4-clorofenil)metil]-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-22-prop-2-inil-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1429) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-31-[(4-clorofenil)metil]-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-22-(2-metilallil)-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1430) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-30-isobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-3-(2-feniletil)-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1431) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-allil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1432) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-butil-31-(ciclopentilmetil)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-3,4,10,14,19,19,20,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1433) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-12-[(3-iodofenil)metil]-30-isobutil-3-isopentil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-18-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1434) (3S,6S,9S,13S,16S,22R,25S,31S,34S)-22-bencil-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-

carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1435) (8R,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-8-etil-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1436) (8R,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-8-(isopentiloximetil)-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1437) (3S,6S,9S,13S,16S,22R,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-9-isobutil-22-(isopentiloximetil)-16-isopropil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1438) (3S,6S,9S,13S,16S,22R,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-22-etil-9-isobutil-16-isopropil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-

carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1439) (8R,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-36-ciclopentil-8-etil-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1440) (8R,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-36-ciclopentil-29-isobutil-8-(isopentiloximetil)-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1441) (3S,6S,9S,13S,16S,22R,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-etil-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1442) (3S,6S,9S,13S,16S,22R,25S,31S,34S)-22-bencil-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-9-isobutil-16-isopropil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-

carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1443) (3S,6S,9S,13S,16S,22R,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-22-(isopentiloximetil)-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1444) (3S,6S,9S,13S,16S,22R,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-22-(hidroximetil)-9-isobutil-16-isopropil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1445) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[36-oxa-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.4.0]octatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1446) (8R,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-8-bencil-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-36-ciclopentil-29-isobutil-

9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1447) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-allil-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-9-isobutil-16-isopropil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1448) (8R,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-8-(hidroximetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1449) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-8-allil-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1450) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-6-bencil-27-ciclohexil-18-(5,5-difluoropentil)-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9,30-triisobutil-4,6,10,16,19,22,25,31-octametil-34-(pirrolidina-1-carbonil)-

1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1451) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(5,5-difluoropentil)-3,9,30-triisobutil-4,6,6,10,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1452) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21,28-diisobutil-18-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1453) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-27-ciclohexil-18-(5,5-difluoropentil)-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9,30-triisobutil-4,6,6,10,16,19,22,25,31-nonametil-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1454) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1455) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-(5,5-difluoropentil)-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9,30-triisobutil-4,6,6,10,16,19,22,25,31-nonametil-27-

[(1S)-1-metilpropil]-34-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1456) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-18-(5,5-difluoropentil)-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9,30-triisobutil-1,4,6,6,10,16,19,22,25,31-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1457) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1458) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-18-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1459) (3S,9S,15S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-15-etil-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,22,25,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1460) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-27-ciclohexil-18-(5,5-difluoropentil)-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9,30-triisobutil-4,6,6,10,16,19,22,25,31,34-decametil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1461) (8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-6,11,12,15,19,32,33,36-octametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1462) (8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-6,11,12,15,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1463) (8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-6,11,12,15,19,33,36-heptametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1464) (8S,11S,17S,26S,29S,33R,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-24-etil-8-[(2-hidroxi-2-metil-propoxi)metil]-29,36-diisobutil-17-(isopentiloximetil)-9,15,18,21,30,33,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-

6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1465) (3S,6R,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-6,7,10,13,16,21,22,25,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1466) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-7,10,13,16,21,22,25,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1467) N-*tert*-butil-2-[[(3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,30-diisobutil-18-(isopentiloximetil)-4,6,6,10,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecaoxo-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacont-9-il]metoxi]acetamide,

(1468) (8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-6,12,15,19,32,33,36-heptametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1469) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-28-etil-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1470) (6'S,15'S,18'S,22'R,25'S,30a'S,36'S,38a'R)-15'-((S)-*sec*-butil)-36'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-25'-ciclopentil-7',10',13',18',19',22',26'-heptametil-6'-(4-(trifluorometil)bencil)tetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,28'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-o][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',17',20',24',27',30',35',38'(21'H,29'H)-undecaona,

(1471) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1472) (6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4-etil-22-[(2-hidroxi-2-metil-propoxi)metil]-9,16-diisobutil-31-(isopentiloximetil)-10,13,17,19,19,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1473) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-25-butil-12-[2-[3-cloro-4-

(trifluorometil)fenil]etil]-9-[(2-hidroxi-2-metil-propoxi)metil]-3,30-diisobutil-18-(isopentiloximetil)-4,6,6,16,19,22,31,34-octametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1474) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-(ciclohexilmetil)-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9,30-triisobutil-4,6,6,10,16,19,22,25,31,34-decametil-27-prop-2-inil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1475) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,15,19,33,36-heptametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1476) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-25-etil-30-[(2-hidroxi-2-metil-propoxi)metil]-3,9-diisobutil-18-(isopentiloximetil)-4,6,6,10,16,19,22,31,34-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1477) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,15,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-

ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1478) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-7,10,13,16,21,22,25,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1479) (8S,11S,15R,18S,23aS,29S,31aR,37S,39aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-37-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-6,11,12,15,19,38-hexametiltetracosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]dipirrolo[2,1-i:2',1'-o][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,36,39(14H,22H)-undecaona,

(1480) N-*tert*-butil-2-[[(3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,30-diisobutil-18-(isopentiloximetil)-1,4,6,6,10,16,19,22,25,31-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecaoxo-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacont-9-il]metoxi]acetamide,

(1481) (8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-6,11,12,15,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1482) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-

cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,15,19,32,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1483) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S,36R)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-hidroxi-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1484) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-etil-9-[(2-hidroxi-2-metil-propoxi)metil]-3,30-diisobutil-18-(isopentiloximetil)-4,6,6,10,16,19,25,31,34-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecaazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1485) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-7,10,13,16,21,22,25,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1486) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-7,10,13,16,21,22,25,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1487) (6'S,15'S,18'S,22'R,25'S,30a'S,36'S,38a'R)-15'-((S)-*sec*-butil)-36'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-25'-ciclopentil-18'-isobutil-7',10',13',19',22',26'-hexametil-6'-(4-metilbencil)tetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,28'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-o][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',17',20',24',27',30',35',38'(21'H,29'H)-undecaona,

(1488) (8S,11S,15R,18S,23aS,29S,31aR,37S,39aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-6,12,15,19,38-pentametil-37-(4-metilbencil)tetracosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]dipirrolo[2,1-i:2',1'-o][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,36,39(14H,22H)-undecaona,

(1489) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,29-hexametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1490) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-18-butil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1491) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-5,6,11,12,15,19,33,36-octametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1492) N-*tert*-butil-2-[[(8S,11S,17S,26S,29S,33R,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-29,36-diisobutil-17-(isopentiloximetil)-9,15,18,21,24,30,33,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontan-8-il]metoxi]acetamide,

(1493) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-18-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1494) (8S,11S,15R,18S,23aS,29S,31aR,37S,39aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-6,11,12,15,19,38-hexametil-37-(4-metilbencil)tetracosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]dipirrolo[2,1-i:2',1'-o][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,36,39(14H,22H)-undecaona,

(1495) N-*tert*-butil-2-[[(2S,5S,14S,20S,23S,29S,32R)-20-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-7-etil-23,29-diisobutil-14-(isopentiloximetil)-

1,10,13,16,22,26,26,28,32-nonametil-5-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,34-undecaoxo-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacont-2-il]metoxi]acetamide,

(1496) (8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-6,12,15,19,33,36-hexametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1497) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-5,6,11,12,15,19,32,33,36-nonametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1498) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1499) (8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-6,12,15,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-

ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1500) (8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-6,12,15,19,33,36-hexametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1501) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1502) N-*tert*-butil-2-[[(3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-3,30-diisobutil-18-(isopentiloximetil)-1,4,6,6,10,16,19,22,25,31-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecaoxo-34-(piperidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacont-9-il]metoxi]acetamide,

(1503) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1504) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-

cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,15,19,32,33,36-octametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1505) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-25-butil-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-[(2-hidroxi-2-metil-propoxi)metil]-30-isobutil-18-(isopentiloximetil)-3-isopropil-4,6,6,10,16,19,22,31,34-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1506) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-7,10,13,16,21,22,25,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1507) (8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-6,11,12,15,19,32,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1508) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1509) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-36,36-difluoro-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1510) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-5,6,11,12,15,19,32,33,36-nonametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1511) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-(ciclohexilmetil)-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9,30-triisobutil-27-isopropil-4,6,6,10,16,19,22,25,31,34-decametil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1512) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-5,6,11,12,15,19,33,36-octametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1513) N-*tert*-butil-2-[[(6S,9S,13R,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-

(trifluorometil)fenil]etil]-4-etil-9,16-diisobutil-31-(isopentiloximetil)-10,13,17,19,19,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontan-22-il]metoxi]acetamide,

(1514) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-5,6,11,12,15,19,33,36-octametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1515) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-(5,5-difluoropentil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1516) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-etil-9-[(2-hidroxi-2-metil-propoxi)metil]-3,30-diisobutil-18-(isopentiloximetil)-4,6,6,10,19,22,25,31,34-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1517) (8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-6,12,15,19,32,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1518) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-28-butil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1519) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-25-etil-9-[(2-hidroxi-2-metil-propoxi)metil]-3,30-diisobutil-18-(isopentiloximetil)-4,6,6,10,16,19,22,31,34-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1520) (3S,6R,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-6,7,10,13,16,21,22,25,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1521) (3S,6R,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-21-isobutil-6,7,10,13,16,22,25,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1522) (8S,11S,15R,18S,23aS,29S,31aR,37S,39aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-6,11,12,15,19,38-hexametil-37-(4-(trifluorometil)bencil)tetracosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]dipirrolo[2,1-i:2',1'-o][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,36,39(14H,22H)-undecaona,

(1523) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-7,10,13,16,21,22,25,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1524) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1525) (6'S,15'S,18'S,22'R,25'S,30a'S,36'S,38a'R)-15'-((S)-*sec*-butil)-36'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-25'-ciclopentil-7',10',13',18',19',22',26'-heptametil-6'-(4-metilbencil)tetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,28'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-o][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',17',20',24',27',30',35',38'(21'H,29'H)-undecaona,

(1526) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-18-(5,5-difluoropentil)-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9,30-triisobutil-4,6,6,10,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1527) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-18-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1528) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-25-etil-9-[(2-hidroxi-2-metil-propoxi)metil]-3,30-diisobutil-18-(isopentiloximetil)-1,4,6,6,10,16,19,22,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-12-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1529) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S,36S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-hidroxi-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1530) (3S,6R,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-21-isobutil-6,7,10,13,16,22,25,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1531) (8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-6,12,15,19,32,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1532) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-[(2-hidroxi-2-metil-propoxi)metil]-3,30-diisobutil-18-(isopentiloximetil)-1,4,6,6,10,16,19,22,25,31-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1533) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-prop-2-inil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1534) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1535) (3S,6R,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-6,7,10,13,16,21,22,25,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1536) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-5,6,11,12,15,19,32,33,36-nonametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1537) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,15,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1538) N-*tert*-butil-2-[[(2S,5S,14S,20S,23S,29S,32S)-2,23,29-triisobutil-14-(isopentiloximetil)-1,7,10,13,16,22,26,26,28-nonametil-5-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,34-undecaoxo-20-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacont-32-il]metoxi]acetamide,

(1539) (8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-

cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-6,11,12,15,19,32,33,36-octametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1540) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,31aR,37S,39aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-5,6,11,12,15,19,38-heptametil-37-(4-metilbencil)tetracosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]dipirrolo[2,1-i:2',1'-o][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,36,39(14H,22H)-undecaona,

(1541) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-[(2-hidroxi-2-metil-propoxi)metil]-3,30-diisobutil-18-(isopentiloximetil)-1,4,6,6,10,16,19,22,25,31-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1542) (3S,6R,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-21-isobutil-6,7,10,13,16,22,25,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1543) (6'S,15'S,18'S,22'R,25'S,30a'S,36'S,38a'R)-15'-((S)-*sec*-butil)-36'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-6'-(ciclohexilmetil)-25'-ciclopentil-

7',10',13',18',19',22',26'-heptametiltetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,28'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-o][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',17',20',24',27',30',35',38'(21'H,29'H)-undecaona,

(1544) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1545) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1546) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-[(2-hidroxi-2-metil-propoxi)metil]-3,30-diisobutil-18-(isopentiloximetil)-4,6,6,10,16,19,22,25,31,34-decametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(1547) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(m-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1548) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-5-butil-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,15,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1549) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1550) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(o-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1551) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-9-[(4-metoxifenil)metil]-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1552) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-5-(ciclopentilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1553) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-5-ciclopropil-11-isobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1554) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-5-ciclobutil-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1555) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-9-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1556) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-[(3-fluorofenil)metil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1557) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-[(3-fluorofenil)metil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1558) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-5,11-diisobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1559) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-6,11,12,16,19,33,36-heptametil-5-fenetil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-

spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1560) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,15,19,33,36-hexametil-5-propildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1561) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-5-bencil-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1562) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,11,12,16,19,33,36-octametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1563) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1564) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,12,15,19,33,36-heptametil-11-propildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1565) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1566) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-5-(ciclopentilmetil)-18-isopropil-6,11,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1567) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1568) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-11-butil-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,12,15,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1569) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-5-etil-11-isobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1570) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(m-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1571) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-[(4-fluorofenil)metil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1572) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1573) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1574) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-5,35-bis(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1575) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1576) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-[(4-bromofenil)metil]-3-[2-[3-cloro-4-

(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1577) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5-isopentil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1578) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,11,12,15,19,33,36-octametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1579) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-9-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1580) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-5,35-bis(ciclohexilmetil)-18-isopropil-6,11,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1581) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-5,35-bis(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,15,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1582) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-[(2-clorofenoxi)metil]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1583) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-[(2-fluorofenil)metil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1584) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(o-tolilmetil)-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1585) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-[(2-fluorofenil)metil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1586) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-5-ciclopropil-11-isobutil-18-isopropil-6,12,15,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1587) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-[(3-bromofenil)metil]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1588) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-9-[(4-metoxifenil)metil]-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-

[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1589) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-[(2-clorofenoxi)metil]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1590) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-[(4-bromofenil)metil]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1591) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-[(2-clorofenil)metil]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1592) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,18-diisopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-

spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1593) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-5-etil-11-isobutil-18-isopropil-6,12,15,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1594) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1595) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-5-isopentil-18-isopropil-6,11,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1596) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-5-butil-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-

spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1597) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-[(3-bromofenil)metil]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1598) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-bencil-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1599) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-[(2-fluorofenil)metil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1600) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-5-ciclohexil-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-

spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1601) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)-5-propildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1602) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-[(4-fluorofenil)metil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1603) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-5-(ciclobutilmetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1604) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-bencil-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-

octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1605) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-9-[(4-metoxifenil)metil]-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1606) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-bencil-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1607) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-etil-18-isopropil-5,6,12,15,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1608) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(2-feniletil)-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1609) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-[(2-clorofenoxi)metil]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1610) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-[(3-fluorofenil)metil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1611) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-[(3-clorofenil)metil]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1612) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-5-(ciclopropilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,15,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-

21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1613) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1614) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(o-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1615) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-[(2-clorofenil)metil]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1616) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-11-butil-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1617) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1618) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-5-(ciclopentilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,15,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1619) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-5,11-diisobutil-18-isopropil-6,12,15,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1620) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1621) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-[(3-clorofenil)metil]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-

octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1622) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-5-ciclohexil-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-6,11,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1623) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-[(3-clorofenil)metil]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1624) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-5-fenetil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1625) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-[(4-bromofenil)metil]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-

18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1626) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(m-tolilmetil)-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1627) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(2-feniletil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1628) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-5-bencil-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,15,19,33,36-hexametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1629) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1630) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-9-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1631) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-[(4-fluorofenil)metil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1632) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1633) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[2-(trifluorometoxi)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1634) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(2-feniletil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1635) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[2-(trifluorometoxi)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1636) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-[(2-clorofenil)metil]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1637) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1638) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-etil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1639) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-11-propildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1640) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-9-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1641) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-9-[[2-

(trifluorometoxi)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1642) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-5-(ciclopropilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1643) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-[(3-bromofenil)metil]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1644) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclohexano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1645) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-

cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1646) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-35-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1647) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(3,3-difluoropropil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1648) (8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,15,16,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1649) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]-25-

(piperidina-1-carbonil)-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1650) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-18,21-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1651) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-18-isopentil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1652) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9,21-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1653) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-18-isopropil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1654) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,6,12,15,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1655) (3S,6R,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-[(4-fluorofenil)metil]-28-isopropil-6,7,10,13,16,21,22,25,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1656) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1657) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11,18-diisobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-

u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1658) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1659) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-21-isobutil-N,N,7,10,13,16,22,26,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-25-carboxamida,

(1660) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-(3,3-difluoropropil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1661) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,15,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-

ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1662) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1663) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-(ciclopentilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1664) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,11,12,16,19,32,33,36-nonametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1665) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-35-(2,2,2-trifluoroetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1666) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-ciclopropil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1667) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,32a'R,38'S,40a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-38'-(4-fluorobencil)-19'-isopropil-7',12',13',16',20',39'-hexametilhexacosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-tripirrolo[2,1-i:2',1'-o:2'',1''-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',37',40'(15'H,23'H)-undecaona,

(1668) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-21-(propoximetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1669) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-ciclopentil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1670) (8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1671) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18,21-bis[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1672) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclobutan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1673) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1674) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,35,36-octametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1675) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1676) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-9-bencil-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-36-isopropil-15,18,21,24,29,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1677) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-ciclopropil-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1678) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-etil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1679) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1680) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29,31,31-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1681) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-7,9,10,13,16,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1682) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1683) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-35-bencil-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-isopropil-5,6,11,12,15,19,32,33,36-nonametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1684) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,35-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1685) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-

ciclopentano]-15-carboxamida,

(1686) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-9,18-bis[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1687) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(hidroximetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1688) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,25,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1689) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclopentilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1690) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-(ciclopropoximetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1691) (3S,6R,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-9-bencil-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-isopropil-6,7,10,13,16,21,22,25,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1692) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-pentil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1693) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-8-(3-piridilmetil)-33-(pirrolidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1694) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-

ciclopentil-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1695) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopropan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1696) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1697) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-8-isopentil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1698) (9'S,12'S,16'S,19'S,24a'S,30'S,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-

4-(trifluorometil)fenetil)-36'-(4-fluorobencil)-19'-isopropil-7',12',13',17',20',34',37'-heptametil-16'-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(1699) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclopentilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1700) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-(3,3-difluoropropil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1701) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-21-(2,2,2-trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1702) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(4-fluorobencil)-18-isopropil-5,6,11,12,15,19,32,33,36-nonametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1703) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-ciclohexil-31-(ciclohexilmetil)-4,9,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(morfolina-4-carbonil)-22-(3-piridilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1704) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-11-(2,2,2-trifluoroetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1705) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-11-pentil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1706) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,6,12,15,19,33,36-heptametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1707) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-18-pentil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1708) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclohexan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1709) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-35-isopentil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-

u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1710) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1711) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1712) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-butil-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1713) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-(hidroximetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-

carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1714) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-36-etil-11-isobutil-5,6,12,15,19,33-hexametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1715) (9'S,12'S,16'S,19'S,24a'S,30'S,33'R,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-36'-(ciclohexilmetil)-19'-isopropil-7',12',13',17',20',33',34',37'-octametil-16'-(pirrolidina-1-carbonil)tetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(1716) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclobutilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1717) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-

5,6,12,15,16,19,33,36-octametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1718) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9,15,18,21,24,29,30,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(morfolina-4-carbonil)-8-(3-piridilmetil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1719) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-28-pentil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1720) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1721) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(hidroximetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-

spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1722) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1723) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-18-butil-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1724) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-35-bencil-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-isopropil-5,6,11,12,16,19,32,33,36-nonametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1725) (9'S,12'S,16'S,19'S,24a'S,30'S,32a'R,38'S,40a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-38'-(4-fluorobencil)-19'-isopropil-7',12',13',17',20',39'-hexametil-16'-(piperidina-1-carbonil)hexacosahidro-5'H-

spiro[ciclopentano-1,22'-tripirrolo[2,1-i:2',1'-o:2'',1''-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',37',40'(15'H,23'H)-undecaona,

(1726) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1727) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1728) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1729) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-N,N,7,10,13,16,22,26,29-nonametil-18-

[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-25-carboxamida,

(1730) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,32a'R,38'S,40a'S)-38'-bencil-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-19'-isopropil-7',12',13',16',20',39'-hexametilhexacosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-tripirrolo[2,1-i:2',1'-o:2'',1''-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',37',40'(15'H,23'H)-undecaona,

(1731) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclopropoximetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1732) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-36'-(4-fluorobencil)-19'-isopropil-7',12',13',16',20',34',37'-heptametiltetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(1733) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-

u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1734) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1735) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-21-pentil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1736) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)-18-(propoximetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1737) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-18,35-diisopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-

u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1738) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclopropoximetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1739) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclopentilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1740) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-21-butil-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1741) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-etil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-

metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1742) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,33'R,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-36'-(4-fluorobencil)-19'-isopropil-7',12',13',16',20',33',34',37'-octametiltetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(1743) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-etil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1744) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)-18-(2,2,2-trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1745) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-

26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(morfolina-4-carbonil)-8-(3-piridilmetil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1746) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-(ciclobutilmetil)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1747) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-11-isobutil-5,6,12,15,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1748) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-36-etoxi-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1749) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-

tolilmetil)-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1750) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1751) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,21,21,33,36-nonametil-15-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecaona,

(1752) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-etil-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1753) (9'S,12'S,16'S,19'S,24a'S,30'S,36'S,38a'S)-36'-bencil-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-19'-isopropil-7',12',13',17',20',34',37'-heptametil-16'-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-

1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(1754) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-8,11-diisobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1755) (3S,6R,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-[(4-fluorofenil)metil]-28-isopropil-6,7,10,13,16,21,22,26,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1756) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1757) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-

[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1758) (8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-6,12,16,19,33,36-hexametil-15-(morfolina-4-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1759) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-(ciclobutilmetil)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1760) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-8-etil-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1761) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-

ciclopentil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1762) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-N,N,7,10,13,16,22,26,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecaoxo-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-25-carboxamida,

(1763) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-11-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1764) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-(ciclopropoximetil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1765) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-

4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1766) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-18-(ciclopropoximetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1767) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11,18-diisopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1768) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-8-(hidroximetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1769) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(3,3-difluoropropil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1770) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-etil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1771) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-28-(propoximetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1772) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1773) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,11,12,15,16,19,32,33,36-decametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1774) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1775) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-18-etil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1776) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopentil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1777) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-

4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1778) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,36'S,38a'S)-36'-bencil-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-19'-isopropil-7',12',13',16',20',34',37'-heptametiltetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(1779) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-21-isobutil-N,N,7,10,13,16,22,26,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecaoxo-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-25-carboxamida,

(1780) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,8,12,16,19,33,36-octametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1781) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-

ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1782) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-(3,3-difluoropropil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1783) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,33'R,36'S,38a'S)-36'-bencil-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-19'-isopropil-7',12',13',16',20',33',34',37'-octametiltetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(1784) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,33'R,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-36'-(ciclohexilmetil)-19'-isopropil-7',12',13',16',17',20',33',34',37'-nonametiltetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-

5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(1785) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-36-etoxi-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1786) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-(ciclopropoximetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1787) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1788) (9'S,12'S,16'S,19'S,24a'S,30'S,33'R,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-36'-(ciclohexilmetil)-19'-isopropil-7',12',13',17',20',33',34',37'-octametil-16'-(morfolina-4-carbonil)tetracosahidro-

5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(1789) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-36-etoxi-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1790) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1791) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-8,18-diisopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1792) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-

tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1793) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1794) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1795) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1796) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-ciclopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-

carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1797) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-(3,3-difluoropropil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1798) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-18-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1799) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-18-(hidroximetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1800) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-

u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1801) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,15,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1802) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,18,22,26,29-octametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1803) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11,35-diisobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1804) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1805) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-9-(propoximetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1806) (9'S,12'S,16'S,19'S,24a'S,30'S,33'R,36'S,38a'S)-36'-bencil-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-19'-isopropil-7',12',13',17',20',33',34',37'-octametil-16'-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(1807) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1808) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,25,26,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1809) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1810) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16-ciclohexil-31-(ciclohexilmetil)-4,9,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-22-(3-piridilmetil)-13-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1811) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-8-(ciclopropoximetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1812) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-N,N,7,10,13,16,22,26,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-25-carboxamida,

(1813) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,6,12,15,16,19,33,36-octametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1814) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1815) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-butil-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1816) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(4-fluorobencil)-18-isopropil-5,6,11,12,16,19,32,33,36-nonametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1817) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclobutilmetil)-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1818) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-ciclopentil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1819) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)icosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-4,7,10,13,17,20,23,25,28,31,34,37(14H,22H,26H)-dodecaona,

(1820) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-(ciclopentilmetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1821) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1822) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopropil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1823) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-butil-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1824) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-

heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1825) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-ciclopentil-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1826) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-8-pentil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1827) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,11,12,16,19,32,33,36-nonametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1828) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-

4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1829) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-9-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1830) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-9-isopentil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1831) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-8-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1832) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-butil-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-

18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1833) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isopentil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1834) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9,15,18,21,24,29,30,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-8-(3-piridilmetil)-33-(pirrolidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1835) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-ciclopentil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1836) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-

isobutil-N,N,7,10,13,16,22,26,29-nonametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecaoxo-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-25-carboxamida,

(1837) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-(hidroximetil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1838) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-18-(ciclopentilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1839) (9'S,12'S,16'S,19'S,24a'S,30'S,32a'R,38'S,40a'S)-38'-bencil-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-19'-isopropil-7',12',13',17',20',39'-hexametil-16'-(piperidina-1-carbonil)hexacosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-tripirrolo[2,1-i:2',1'-o:2'',1''-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',37',40'(15'H,23'H)-undecaona,

(1840) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1841) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1842) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1843) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1844) (3S,6R,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-bencil-3-[2-[3-cloro-4-

(trifluorometil)fenil]etil]-28-isopropil-6,7,10,13,16,21,22,26,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1845) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopropano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1846) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-pentil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1847) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1848) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-

(ciclopentilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1849) (8S,11S,17S,26S,29S,33R,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,33,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-8-(3-piridilmetil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1850) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1851) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-36-etoxi-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1852) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-

4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1853) (9'S,12'S,16'S,19'S,24a'S,30'S,33'R,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-36'-(4-fluorobencil)-19'-isopropil-7',12',13',17',20',33',34',37'-octametil-16'-(piperidina-1-carbonil)tetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(1854) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-pentil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1855) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-18-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1856) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-

ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1857) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-(ciclopropoximetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1858) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1859) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-18-butil-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1860) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-(ciclobutilmetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1861) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isopentil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1862) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-18-ciclopropil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1863) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,11-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-

ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1864) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-8-(2,2,2-trifluoroetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1865) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-N,N,7,10,13,16,22,26,29-nonametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-25-carboxamida,

(1866) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-18-isopropil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1867) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-28-isopropil-N,N,7,10,13,16,22,26,29-nonametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecaoxo-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-25-carboxamida,

(1868) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(pirrolidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1869) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1870) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1871) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)-21-propil-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1872) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1873) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-[(3-bromofenil)metil]-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1874) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,19,33,36-hexametil-35-(4-metilbencil)-15-fenetildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1875) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1876) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[(4-fluorofenil)metil]-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1877) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclopentilmetil)-21-etil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1878) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[(3,4-difluorofenil)metil]-N,N,3,4,9,10,14,17,23,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1879) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-ciclobutil-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1880) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-22-(o-tolilmetil)-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1881) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-22-[2-(4-piridil)etil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1882) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[(4-fluorofenil)metil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1883) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-allil-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,19,33,36-hexametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-

ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1884) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-etil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1885) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[(4-fluorofenil)metil]-3,4,9,10,14,17,23,29,32-nonametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1886) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)-22-[2-(3-piridil)etil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1887) (3S,6S,9S,13S,16S,22R,25S,31S,34S)-22-bencil-25-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,4,9,10,14,17,23,29,32-nonametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-

undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1888) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[(4-iodofenil)metil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1889) (3S,6S,9S,13S,16S,22R,25S,31S,34S)-22-bencil-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,3,4,9,10,14,17,23,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1890) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-etil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1891) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11,15-diisobutil-5,6,12,19,33,36-hexametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1892) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-22-[2-(3-piridil)etil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1893) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-[(4-bromofenil)metil]-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,3,4,9,10,14,17,23,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1894) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1895) (3S,6S,9S,13S,16S,22R,25S,31S,34S)-22-bencil-25-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-31-(p-

tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1896) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-etil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)-9-(propoximetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1897) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-19-isopropil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)-22-(4-piridilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(1898) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-(3,3-difluoropropil)-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1899) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11,15-diisobutil-5,6,12,19,33,36-hexametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1900) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-9-(propoximetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1901) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-etil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1902) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)-22-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1903) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[(4-metoxifenil)metil]-N,N,3,4,9,10,14,17,23,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-

undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1904) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-etil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1905) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-etil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1906) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-ciclobutil-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1907) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-(3,3-difluoropropil)-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1908) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-18-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1909) (3S,6S,9S,13S,16S,22R,25S,31S,34S)-22-bencil-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1910) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[(3-iodofenil)metil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1911) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-22-[3-(metilamino)-3-oxo-propil]-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1912) (5S,8S,11S,14aR,21S,26aS,32S,38S,40aS)-8,21-di((S)-*sec*-butil)-32-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,22,36,39-hexametil-38-(4-metilbencil)hexacosahidro-2H-spiro[aceto[1,2-j]pirido[1,2-e1]pirrolo[1,2-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-24,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,20,23,26,31,34,37,40(25H)-undecaona,

(1913) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-22-(4-piridilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1914) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[(4-fluorofenil)metil]-N,N,3,4,9,10,14,17,23,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1915) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-etil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1916) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-

ciclohexil-9-(ciclopentilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-21-propil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1917) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,19,23,29,32-undecametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-22-(4-piridilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(1918) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11,15-diisobutil-5,6,12,19,33,36-hexametil-35-(4-(trifluorometil)bencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1919) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,19,33,36-hexametil-35-(4-metilbencil)-15-(trifluorometil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1920) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,3,4,9,10,14,17,23,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-

1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)-22-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1921) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-22-[3-(metilamino)-3-oxo-propil]-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1922) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[(3-metoxifenil)metil]-N,N,3,4,9,10,14,17,23,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1923) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclopentilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1924) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-

bis[(1S)-1-metilpropil]-22-(o-tolilmetil)-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1925) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-18-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1926) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[[4-(difluorometil)fenil]metil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1927) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[(4-cianofenil)metil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1928) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-18-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-

heptametil-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1929) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-etil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(propoximetil)-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1930) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[[4-(difluorometil)fenil]metil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1931) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclopentilmetil)-21-etil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1932) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-

(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1933) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-21-propil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1934) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1935) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-22-[(4-metoxifenil)metil]-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1936) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-

ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclobutano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1937) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclopentilmetil)-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(morfolina-4-carbonil)-29-propil-8-(3-piridilmetil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1938) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1939) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1940) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-

isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1941) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-(4-clorofenil)etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1942) (3S,6S,9S,13S,16S,22R,25S,31S,34S)-22-bencil-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,4,9,10,14,17,23,29,32-nonametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-31-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1943) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[(3,4-difluorofenil)metil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1944) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[(3-iodofenil)metil]-N,N,3,4,9,10,14,17,23,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1945) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,3,4,9,10,14,17,23,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)-22-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1946) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclopentilmetil)-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-29-propil-8-(3-piridilmetil)-33-(pirrolidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(1947) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)-3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1948) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-

(morfolina-4-carbonil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1949) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)-9-(propoximetil)-21-propil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1950) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-(4-clorofenil)etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1951) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[(4-fluorofenil)metil]-N,N,3,4,9,10,14,17,23,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1952) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[(4-fluorofenil)metil]-9-isobutil-

N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1953) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[(4-iodofenil)metil]-N,N,3,4,9,10,14,17,23,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1954) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1955) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-oxo-etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1956) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-

ciclohexil-21-etil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-9-(propoximetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1957) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1958) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-etil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1959) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[(4-cianofenil)metil]-N,N,3,4,9,10,14,17,23,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1960) N-(*tert*-butil)-2-(((5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-

sec-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,19,33,36-hexametil-35-(4-metilbencil)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-15-il)metoxi)acetamide,

(1961) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-ciclobutil-11-isobutil-N,N,5,6,12,16,19,33,36-nonametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxotetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-15-carboxamida,

(1962) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)-22-(4-piridilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1963) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-etil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1964) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-[(4-bromofenil)metil]-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1965) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1966) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)-9-(propoximetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1967) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,19,33,36-hexametil-35-(4-metilbencil)-15-(prop-2-in-1-il)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1968) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-(4-clorofenil)etil]-28-ciclohexil-9-

(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1969) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclopentilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1970) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)-22-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1971) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-9-(propoximetil)-21-propil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1972) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-

4-carbonil)-21-propil-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1973) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,19,23,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)-22-(4-piridilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(1974) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11,15-diisobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1975) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclopentilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-21-propil-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1976) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclopentilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-

[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1977) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36-etoxi-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1978) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1979) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18,28-bis[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1980) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-

(trifluorometil)fenil]etil]-22-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-oxo-etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1981) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[(3-cianofenil)metil]-N,N,3,4,9,10,14,17,23,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1982) (3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-19-isopropil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-22-(4-piridilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-13-carboxamida,

(1983) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-21-propil-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1984) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-21-propil-25-(pirrolidina-1-carbonil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1985) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)-22-[2-(4-piridil)etil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1986) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[(4-fluorofenil)metil]-N,N,3,4,9,10,14,17,23,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1987) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[(4-fluorofenil)metil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1988) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-18-ciclobutil-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1989) (3S,6S,9S,13S,16S,22R,25S,31S,34S)-22-bencil-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1990) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36-etoxi-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1991) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-22-[(3-metoxifenil)metil]-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-

undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(1992) (3S,6S,9S,13S,16S,22R,25S,31S,34S)-22-bencil-25-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,4,9,10,14,17,23,29,32-nonametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-31-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1993) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-etil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1994) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-21-propil-9-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1995) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11,15-diisobutil-5,6,12,19,33,36-hexametil-35-(4-metilbencil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(1996) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)-21-propil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1997) (3S,6S,9S,13S,16S,22R,25S,31S,34S)-22-bencil-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,4,9,10,14,17,23,29,32-nonametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(1998) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclopentilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)-21-propil-spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(1999) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclopentilmetil)-21-etil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2000) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-[(3-bromofenil)metil]-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,3,4,9,10,14,17,23,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(2001) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-21-propil-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2002) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-22-[(3-cianofenil)metil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(2003) (5S,8S,11S,14aR,20S,25aS,31S,37S,39aS)-8,20-di((S)-*sec*-butil)-31-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,21,35,38-hexametil-37-(4-metilbencil)tetracosahidro-2H,4H-spiro[aceto[1,2-j]dipirrolo[1,2-e1:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-23,1'-

ciclopentan]-4,7,10,13,19,22,25,30,33,36,39(14H,24H)-undecaona,

(2004) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-21-propil-9-(p-tolilmetil)-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2005) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(propoximetil)-21-propil-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2006) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(propoximetil)-25-(pirrolidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2007) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-8-[(2-clorofenil)metil]-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-isopropil-9,15,18,21,24,29,30,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-17-(p-tolilmetil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2008) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-8-[(2-clorofenil)metil]-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-36-isopropil-9,15,18,21,24,29,30,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(pirrolidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2009) (5S,8S,12R,15S,20aS,26S,29R,32S,34aS,39aS)-5-((S)-*sec*-butil)-26-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-32-(ciclohexilmetil)-15-isopropil-8,9,12,16,29,30,33-heptametiltetracosahidrospiro[aceto[1,2-g]dipirrolo[1,2-j:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-18,1'-ciclopentan]-4,7,10,14,17,20,25,28,31,34,39(2H,11H,19H)-undecaona,

(2010) (5S,8S,12R,15S,20aS,26S,29R,32S,37aS)-5-((S)-*sec*-butil)-26-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-32-(ciclohexilmetil)-15-isopropil-8,9,12,16,29,30,33,36-octametildocosahidrospiro[aceto[1,2-g]pirrolo[1,2-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-18,1'-ciclopentan]-4,7,10,14,17,20,25,28,31,34,37(2H,11H,19H)-undecaona,

(2011) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-[(2-clorofenil)metil]-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,3,4,9,10,14,17,23,29,32-undecametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(2012) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-5-etil-18-isopropil-

6,11,12,15,19,32,33,36-octametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(2013) (5S,8S,12R,15S,20aS,26S,29R,32S,34aS,38aS)-5-((S)-*sec*-butil)-26-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-32-(ciclohexilmetil)-15-isopropil-8,9,12,16,29,30,33-heptametildocosahidro-25H-spiro[bis(aceto)[1,2-g:1',2'-j]pirrolo[1,2-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-18,1'-ciclopentan]-4,7,10,14,17,20,25,28,31,34,38(2H,11H,19H,34aH)-undecaona,

(2014) (9'S,12'S,16'R,19'S,24a'S,30'S,33'R,36'S,38a'S)-9'-((S)-*sec*-butil)-30'-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-36'-(ciclohexilmetil)-7'-etil-19'-isopropil-12',13',16',20',33',34',37'-heptametiltetracosahidro-5'H-spiro[ciclopentano-1,22'-dipirrolo[2,1-i:2',1'-u][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin]-5',8',11',14',18',21',24',29',32',35',38'(15'H,23'H)-undecaona,

(2015) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-5,35-bis(ciclohexilmetil)-18-isopropil-6,11,12,15,19,32,33,36-octametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(2016) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-

6,11,12,15,19,32,33,36-octametil-5-(propoximetil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona, (2017) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-5-butil-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-6,11,12,15,19,32,33,36-octametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona, (2018) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-5-isobutil-18-isopropil-6,11,12,15,19,32,33,36-octametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona, (2019) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,32R,35S,37aS)-5-bencil-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-6,11,12,15,19,32,33,36-octametildocosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona, (2020) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-8-[(2-clorofenil)metil]-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-36-isopropil-9,15,18,21,24,29,30,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(morfolina-4-

carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2021) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9-[3-(4,4-difluoro-1-piperidil)propil]-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2022) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)etil]-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2023) (3S,6S,9S,13S,16S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-23-[2-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(2024) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-9-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2025) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9-[2-(2-metoxietoxi)etil]-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2026) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-9-(3-piridilmetil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2027) (3S,6S,9S,13R,16S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-23-[2-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)etil]-9-isobutil-3,4,10,13,14,17,29,32-octametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-31-(propoximetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(2028) (3S,6S,9S,13S,16S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-23-[2-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,29,32-nonametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(2029) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-

ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-9-[2-(4-piridil)etil]-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2030) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-9-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2031) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-9-(oxetan-3-ilmetil)-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2032) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-9-[2-(3-piridil)etil]-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2033) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-9-(4-piridilmetil)-

6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2034) (3S,6S,9S,13S,16S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-23-[2-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,29,32-nonametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(2035) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9-(2,2-difluorospiro[3.3]heptan-6-il)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2036) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9-[2-(2,2-difluoroetoxi)etil]-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2037) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9-(2-hidroxietil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-

7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2038) 2-[2-[(11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontan-9-il]etoxi]-N,N-dimetil-acetamide,

(2039) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-(3,4-diclorofenoxi)etil]-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2040) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-(4-clorofenoxi)etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2041) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-3-[2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2042) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[(4-clorofenoxi)metil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2043) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[(2-clorofenil)metoximetil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2044) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[(4-clorofenil)metoximetil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2045) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[(3-clorofenil)metoximetil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2046) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9-(5-hidroxipent-2-enil)-29-isobutil-

15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2047) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9-(4-hidroxi-4-metil-pent-2-enil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2048) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-8-(2-tetrahidropiran-4-iletil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2049) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9-(5-hidroxipentil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2050) *tert*-butil 3-[2-[(8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-33-(piperidina-1-carbonil)-

6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontan-8-il]etilidene]acetidina-1-carboxilato,

(2051) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9-[(E)-4-metoxibut-2-enil]-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2052) 4-[(11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontan-9-il]-N,N-dimetil-butanamide,

(2053) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-8-(2-tetrahidropiran-4-ilideneetil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2054) 4-[(11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontan-9-il]-N,N-dimetil-but-2-enamide,

(2055) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-3-[3-[4-(trifluorometil)fenil]propil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2056) *tert*-butil 3-[2-[(8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontan-8-il]etil]acetidina-1-carboxilato,

(2057) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(2058) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-(4-metilsulfonilfenil)etil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2059) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-3-[2-(3,4,5-triclorofenil)etil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2060) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)etil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(2061) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-(3,4-dicloro-5-metoxi-fenil)etil]-28-isopropil-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2062) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-(3,4-dicloro-5-isopropoxi-fenil)etil]-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2063) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-29-(2-(benzofuran-5-il)etil)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(2064) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-29-(2-(1-metil-1H-indol-5-il)etil)-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(2065) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-29-(2-(1-metil-1H-indol-6-il)etil)-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(2066) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-(3-butoxi-4,5-dicloro-fenil)etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2067) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(2068) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-3-[2-(3,4,5-triclorofenil)etil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2069) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-29-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(2070) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-29-(2-(quinolin-6-il)etil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-

ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(2071) 2,3-dicloro-5-[2-[(3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecaoxo-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-3-il]etil]benzonitrile,

(2072) 5-(2-((5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-undecaoxo-15-(piperidina-1-carbonil)tetratriacontahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-29-il)etil)-2-(trifluorometil)benzonitrile,

(2073) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-(3-*tert*-butoxi-4,5-dicloro-fenil)etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2074) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-

i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(2075) 2,3-dicloro-5-[2-[(3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecaoxo-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-3-il]etil]benzonitrile,

(2076) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(2077) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)-29-(2-(quinolin-7-il)etil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(2078) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-

(piperidina-1-carbonil)-29-(2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(2079) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-(3,4-dicloro-5-isopropoxi-fenil)etil]-28-isopropil-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2080) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-29-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenetil)-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(2081) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-(3,4-dicloro-5-metoxi-fenil)etil]-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2082) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-(3-*tert*-butoxi-4,5-dicloro-fenil)etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-

metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2083) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-(3-butoxi-4,5-dicloro-fenil)etil]-9-(ciclohexilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2084) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-11-isobutil-29-(2-(6-metoxipiridin-3-il)etil)-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(2085) (5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(4-(difluorometil)-3-fluorofenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidina-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentan]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona,

(2086) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-12-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)etil]-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31,34-

nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(2087) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31,34-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-(2,4,5-trifluorofenil)etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(2088) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31,34-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(2089) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31,34-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(2090) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31,34-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-(2,4,6-trifluorofenil)etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(2091) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31,34-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(2092) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-12-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)etil]-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31,34-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(2093) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31,34-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(2094) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-12-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)etil]-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31,34-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(2095) (3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34R)-6-bencil-18-[(4-clorofenil)metil]-3,9-diisobutil-4,7,16,19,22,25,30,31,34-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-12-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(2096) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,31S,34S)-31-bencil-9-[(4-clorofenil)metil]-3-[2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-isobutil-7,10,13,16,21,22,29,32-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2097) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-

(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-22-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(2098) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[3-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-3-oxo-propil]-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(2099) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-34-(3,3-difluoropiperidina-1-carbonil)-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-9-[(4-metoxifenil)metil]-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-18-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(2100) 3-[(3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-12-[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,7,16,19,22,25,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecaoxo-34-(piperidina-1-carbonil)-18-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacont-6-il]-N,N-dimetil-propanamide,

(2101) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-34-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-12-

[(3-iodofenil)metil]-3,30-diisobutil-9-[(4-metoxifenil)metil]-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-18-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(2102) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-[2-(acetidin-1-il)-2-oxo-etil]-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(2103) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-[3-(acetidin-1-il)-3-oxo-propil]-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(morfolina-4-carbonil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(2104) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(morfolina-4-carbonil)-22-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(2105) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-

N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-22-[2-oxo-2-(1-piperidil)etil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(2106) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(2107) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(morfolina-4-carbonil)-22-(3-morfolino-3-oxo-propil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(2108) 3-[(3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(morfolina-4-carbonil)-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-22-il]-N,N-dimetil-propanamide,

(2109) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-

(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-22-(2-morfolino-2-oxo-etil)-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(2110) 3-[(3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-22-butil-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-31-[(4-metoxifenil)metil]-3,4,10,14,20,29,32-heptametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontan-19-il]-N,N-dimetil-propanamide,

(2111) 3-[(3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(morfolina-4-carbonil)-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-22-il]-N-metil-propanamide,

(2112) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(morfolina-4-carbonil)-22-[3-oxo-3-(1-piperidil)propil]spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(2113) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclopentilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-36-(triazol-1-il)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2114) (6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-4,10,14,19,19,20,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-22-(fenoximetil)-13-(piperidina-1-carbonil)-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(2115) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclopentilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-36-(triazol-1-il)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2116) (3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S,36R)-36-benciloxi-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2117) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36-(2-hidroxietoxi)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2118) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-9-(ciclohexilmetil)-36-etoxi-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2119) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36-(2,2-difluoroetoxi)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2120) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-36-(3-piridilmetoxi)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2121) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-36-(3-piridilmetoxi)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2122) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36-(2-hidroxietoxi)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2123) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36-(2,2-difluoroetoxi)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2124) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-

7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-36-(3-tienilmetoxi)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2125) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-36-(m-tolilmetoxi)-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2126) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-36-[(3-clorofenil)metoxi]-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2127) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-9-(ciclohexilmetil)-36-etoxi-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2128) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-9-(ciclohexilmetil)-36-[[4-(difluorometoxi)fenil]metoxi]-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2129) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-36-[(4-clorofenil)metoxi]-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2130) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-36-(p-tolilmetoxi)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2131) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-36-[(3-metoxifenil)metoxi]-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2132) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-36-[(2-clorofenil)metoxi]-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2133) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-36-[(4-clorofenil)metoxi]-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2134) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-36-[(3-clorofenil)metoxi]-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2135) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-9-(ciclohexilmetil)-36-[[4-(difluorometoxi)fenil]metoxi]-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-

diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2136) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-36-[(3-metoxifenil)metoxi]-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2137) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-36-(o-tolilmetoxi)-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2138) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-36-[(2-clorofenil)metoxi]-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2139) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-36-(o-tolilmetoxi)-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2140) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-36-(p-tolilmetoxi)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2141) (3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-36-(m-tolilmetoxi)-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona,

(2142) (3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-etinilfenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(2143) (11S,17S,26S,29S,33R,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclobutil-17-(ciclohexilmetil)-15,18,21,24,29,30,33,34,37-nonametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-9-fenil-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2144) (3S,6S,9S,13S,16S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16,31-di(ciclobutil)-3,4,9,10,14,17,19,19,20,29,32-undecametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-23-fenil-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(2145) (3S,12S,18S,27S,30S,34R)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3-ciclobutil-18-(ciclohexilmetil)-1,4,6,6,7,16,19,22,25,30,31,34-dodecametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-10-fenil-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(2146) (3S,6S,9S,13S,16S,25S,31S,34S)-23-(3-clorofenil)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16,31-di(ciclobutil)-3,4,9,10,14,17,19,19,20,29,32-undecametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(2147) (3S,6S,9S,13S,16S,25S,31S,34S)-23-(4-clorofenil)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16,31-di(ciclobutil)-3,4,9,10,14,17,19,19,20,29,32-undecametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(piperidina-1-carbonil)-

1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(2148) (3S,6S,9S,13R,16S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-16,31-di(ciclobutil)-3,4,9,10,13,14,17,19,19,20,29,32-dodecametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-23-fenil-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecona,

(2149) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclobutil-17-(ciclohexilmetil)-15,18,21,24,29,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-9-(3-tienil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2150) (3S,12S,18S,27S,30S,34S)-12-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3-ciclobutil-18-(ciclohexilmetil)-1,4,6,6,7,16,19,22,25,30,31-undecametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-10-fenil-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecona,

(2151) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclobutil-17-(ciclohexilmetil)-15,18,21,24,29,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-9-fenil-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2152) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-

4-(trifluorometil)fenetil)-18-(ciclobutilmetil)-35-(ciclohexilmetil)-5,6,11,12,15,16,19,21,21,22,33,36-dodecametiltetracosahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecaona,

(2153) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,18-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-5,6,11,12,15,16,19,21,21,22,33,36-dodecametiltetracosahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecaona,

(2154) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-etil-5,6,11,12,15,16,19,21,21,22,33,36-dodecametiltetracosahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecaona,

(2155) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclohexil-35-(ciclohexilmetil)-5,6,11,12,15,16,19,21,21,22,33,36-dodecametiltetracosahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecaona,

(2156) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-5,6,11,12,15,16,19,21,21,22,33,36-dodecametiltetracosahidro-2H-aceto[2,1-

u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecaona,

(2157) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-18-ciclobutil-35-(ciclohexilmetil)-5,6,11,12,15,16,19,21,21,22,33,36-dodecametiltetracosahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecaona,

(2158) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-(ciclopentilmetil)-5,6,11,12,15,16,19,21,21,22,33,36-dodecametiltetracosahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecaona,

(2159) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,11-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,12,15,16,19,21,21,22,33,36-undecametiltetracosahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontin-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecaona,

(2160) (5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isobutil-5,6,11,12,15,16,19,21,21,22,33,36-dodecametiltetracosahidro-2H-acete[2,1-u]pirrolo [2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratoriacontin-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecaona,

(2161) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-8-[(2-clorofenil)metil]-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-9-etil-36-isopropil-15,18,21,24,29,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2162) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-8-[(2-clorofenil)metil]-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-9-etil-36-isopropil-15,18,21,24,29,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(pirrolidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2163) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-[(2-clorofenil)metil]-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-23-etil-N,N,3,4,9,10,14,17,29,32-decametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(2164) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-8-[(2-clorofenil)metil]-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-9-etil-36-isopropil-N,N,15,18,21,24,29,30,34,37-decametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-33-carboxamida,

(2165) (3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-22-[(2-clorofenil)metil]-25-[2-[3-

cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-23-etil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,29,32-nonametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(2166) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-8-[(2-clorofenil)metil]-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-etil-36-isopropil-15,18,21,24,29,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-17-(p-tolilmetil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2167) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-8-[(2-clorofenil)metil]-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-9-etil-36-isopropil-15,18,21,24,29,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(morfolina-4-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2168) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-8-(2-metoxietil)-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2169) 5-[[(8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-

7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontan-8-il]metil]piridina-2-carbonitrile,

(2170) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-8-[(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)metil]-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2171) (8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-8-[(4-metoxifenil)metil]-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2172) (3S,9S,18S,24R,27S,33S)-18-[(2S)-butan-2-il]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-27-ciclopentil-N,N,7,10,13,16,25,28-octametil-2,5,8,11,14,17,20,26,29,32-decaoxospiro[22-tia-1,4,7,10,13,16,19,25,28,31-decazabiciclo[31.3.0]hexatriacontano-30,1'-ciclopentano]-24-carboxamida,

(2173) (3S,9S,18S,24R,27S,33S)-18,27-bis[(2S)-butan-2-il]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,7,10,13,16,25,28-octametil-9-[(4-metilfenil)metil]-2,5,8,11,14,17,20,26,29,32-decaoxospiro[22-tia-1,4,7,10,13,16,19,25,28,31-decazabiciclo[31.3.0]hexatriacontano-30,1'-ciclopentano]-24-carboxamida,

(2174) (3S,9S,12S,17S,20S,23S,29R,32S,38S)-20-[(2S)-butan-2-il]-32-ciclopentil-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,7,10,17,18,24,30,33-nonametil-23-(2-metilpropil)-2,5,8,11,16,19,22,25,31,34,37-undecaoxo-9-(propoximetil)spiro[27-tia-1,4,7,10,15,18,21,24,30,33,36-undecazatriciclo[36.3.0.012,15]hentetracontano-35,1'-ciclopentano]-29-carboxamida,

(2175) (3S,9S,18S,21S,27R,30S,36S)-18-[(2S)-butan-2-il]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-30-ciclopentil-N,N,7,10,13,16,22,28,31-nonametil-21-(2-metilpropil)-2,5,8,11,14,17,20,23,29,32,35-undecaoxospiro[25-tia-1,4,7,10,13,16,19,22,28,31,34-undecazabiciclo[34.3.0]nonatriacontano-33,1'-ciclopentano]-27-carboxamida,

(2176) (3S,9S,12S,17S,20S,23S,29R,32S,38S,40R)-20-[(2S)-butan-2-il]-9-(ciclohexilmetil)-32-ciclopentil-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-40-etoxi-N,N,7,10,17,18,24,30,33-nonametil-23-(2-metilpropil)-2,5,8,11,16,19,22,25,31,34,37-undecaoxospiro[27-tia-1,4,7,10,15,18,21,24,30,33,36-undecazatriciclo[36.3.0.012,15]hentetracontano-35,1'-ciclopentano]-29-carboxamida,

(2177) (3S,9S,12S,17S,20S,23S,29R,32S,38S)-20-[(2S)-butan-2-il]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-32-ciclopentil-N,N,7,10,17,18,24,30,33-nonametil-9-[(4-metilfenil)metil]-23-(2-metilpropil)-2,5,8,11,16,19,22,25,31,34,37-undecaoxospiro[27-tia-

1,4,7,10,15,18,21,24,30,33,36-undecazatriciclo[36.3.0.012,15]hentetracontano-35,1'-ciclopentano]-29-carboxamida,

(2178) (3S,9S,18S,21S,27R,30S,36S)-18,30-bis[(2S)-butan-2-il]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,7,10,13,16,22,28,31-nonametil-9-[(4-metilfenil)metil]-21-(2-metilpropil)-2,5,8,11,14,17,20,23,29,32,35-undecaoxospiro[25-tia-1,4,7,10,13,16,19,22,28,31,34-undecazabiciclo[34.3.0]nonatriacontano-33,1'-ciclopentano]-27-carboxamida,

(2179) (3S,9S,12S,17S,20S,23S,29R,32S,38S)-20-[(2S)-butan-2-il]-9,32-diciclopentil-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,7,10,17,18,24,30,33-nonametil-23-(2-metilpropil)-2,5,8,11,16,19,22,25,31,34,37-undecaoxospiro[27-tia-1,4,7,10,15,18,21,24,30,33,36-undecazatriciclo[36.3.0.012,15]hentetracontano-35,1'-ciclopentano]-29-carboxamida,

(2180) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-9-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2181) (3S,6S,9S,13S,16S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-23-[2-[2-(dimetilamino)etoxi]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,29,32-nonametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-

undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(2182) (3S,6S,9S,13S,16S,25S,31S,34S)-23-[2-(acetidin-3-il)etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-25-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(2183) (3S,6S,9S,13S,16S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,29,32-nonametil-23-[2-[2-(metilamino)etoxi]etil]-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida,

(2184) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-9-(2-piperacin-1-iletil)-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona,

(2185) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-9-[2-(2-aminoetoxi)etil]-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona, and

(2186) (11S,17S,26S,29S,33S,36S)-9-(4-aminobutil)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona.

[0275]

La presente invención también se refiere a un aminoácido no natural para uso en la producción del péptido cíclico de la presente invención. En una realización, el aminoácido no natural de la presente invención es un aminoácido no natural N-protegido para uso en la producción del compuesto de péptido mediante un método de síntesis en fase sólida y, en otra realización, el aminoácido no natural de la presente invención es un aminoácido no natural que tiene un grupo amino libre que se obtiene por eliminación del grupo protector del aminoácido no natural N-protegido. Los ejemplos de grupos protectores del aminoácido no natural N-protegido incluyen un grupo Fmoc, un grupo Boc, un grupo Cbz, un grupo (Alloc, un grupo nosyl, un grupo t-Bu, un grupo tritilo y un grupo cumilo. De estos, son preferibles un grupo Fmoc, un grupo Boc, un grupo Cbz y un grupo Alloc, y más preferible un grupo Fmoc.

[0276]

En la presente invención, los ejemplos específicos de un aminoácido no natural N-protegido con un grupo Fmoc como grupo protector incluyen los siguientes aminoácidos.

(001_aa053) ácido 3-borono-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico,

(002_aa134) ácido 4-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico,

(003_aa133) ácido 2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]butanoico,

(004_aa132) ácido 4-[3-clo ro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico,

(005_aa049) ácido 2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-[4-(pentafluoro-λ^6-sulfanil)fenil]butanoico,

(006_aa154) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(3-iodofenil)propanoico,

(007_aa151) ácido 3-(3,4-difluorofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico,

(008_aa128) ácido 3-(5-bromo-2-metil-fenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico,

(009_aa127) ácido 2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(5-iodo-2-metil-fenil)propanoico,

(010_aa126) ácido 3-(2-bromo-5-iodo-fenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico,

(011_aa122) ácido 3-(2-cloro-5-iodo-fenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico,

(012_aa121) ácido 2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(2-fluoro-5-iodo-

fenil)propanoico,

(013_aa120) ácido 3-(3,5-diclorofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico,

(014_aa118) ácido 3-(2,5-difluorofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico,

(015_aa116) ácido 3-(2,6-difluorofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico,

(016_aa114) ácido 2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico,

(017_aa113) ácido 2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]-3-(p-tolil)propanoico,

(018_aa110) ácido 3-(4-clorofenil)-2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]propanoico,

(019_aa106) ácido 2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(3-fluoro-5-iodo-fenil)propanoico,

(020_aa105) ácido 2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(2-fluoro-3-iodo-fenil)propanoico,

(021_aa104) ácido 3-(3-cloro-5-iodo-fenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico,

(022_aa097) ácido 3-(3-bromofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico,

(023_aa096) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(4-

iodofenil)propanoico,

(024_aa095) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(2-fluorofenil)propanoico,

(025_aa094) ácido 3-(2-clorofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico,

(026_aa090) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico,

(027_aa087) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanoico,

(028_aa086) ácido 3-(4-bromofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico,

(029_aa085) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(p-tolil)propanoico,

(030_aa082) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(4-fluorofenil)propanoico,

(031_aa081) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico,

(032_aa080) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(3-fluorofenil)propanoico,

(033_aa077) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(o-tolil)propanoico,

(034_aa074) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-[2-

(trifluorometoxi)fenil]propanoico,

(035_aa073) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico,

(036_aa067) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(2-metoxifenil)propanoico,

(037_aa066) ácido 3-[4-(difluorometil)fenil]-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico,

(038_aa064) ácido 3-(2-cianofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico,

(039_aa063) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-[2-(trifluorometil)fenil]propanoico,

(040_aa061) ácido 3-(4-cianofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico,

(041_aa060) ácido 3-(3-cianofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico,

(042_aa108) ácido 3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-isopentiloxi-butanoico,

(043_aa107) ácido 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-etoxi]-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico,

(044_aa119) ácido 2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(3-iodofenil)-2-metil-propanoico,

(045_aa098) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-2-metil-3-fenil-

propanoico,

(046_aa088) ácido 1-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]ciclopentanocarboxílico,

(047_aa102) ácido 1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico,

(048_aa101) ácido 1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico,

(049_aa149) ácido 3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-4-(1-piperidil)butanoico,

(050_aa052) ácido 3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(propil)amino]-4-oxo-4-(1-piperidil)butanoico,

(051_aa033-b) ácido 4-alliloxi-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-butanoico,

(052_aa032) ácido 3-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]-4-oxo-4-(1-piperidil)butanoico,

(053_aa031) ácido 3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-pirrolidin-1-il-butanoico,

(054_aa030) ácido 3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxazolidin-3-il-4-oxo-butanoico,

(055_aa029) ácido 3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxazolidin-3-il-4-oxo-butanoico,

(056_aa028) ácido 3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-4-oxo-4-

(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)butanoico,

(057_aa027) ácido 3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)butanoico,

(058_aa026) ácido 3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(3,3,4,4,5,5-hexafluoro-1-piperidil)-4-oxo-butanoico,

(059_aa025) ácido 3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(3,3,4,4,5,5-hexafluoro-1-piperidil)-4-oxo-butanoico,

(060_aa024) ácido 4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-butanoico,

(061_aa023) ácido 3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(4-metil-1-piperidil)-4-oxo-butanoico,

(062_aa022) ácido 3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-morfolino-4-oxo-butanoico,

(063_aa021) ácido 4-(1,1-dioxo-1,4-tiacinan-4-il)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-butanoico,

(064_aa020) ácido 4-(4-*tert*-butil-1-piperidil)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-butanoico,

(065_aa019) ácido 4-(dimetilamino)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-butanoico,

(066_aa018) ácido 3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-4-pirrolidin-1-il-butanoico,

(067_aa017) ácido 3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(3-oxa-8-

azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-oxo-butanoico,

(068_aa016) ácido 3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-[4-(oxetan-3-il)piperacin-1-il]-4-oxo-butanoico,

(069_aa015) ácido 4-(1,1-dioxo-1,4-tiacinan-4-il)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-butanoico,

(070_aa014) ácido 3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(4-metil-1-piperidil)-4-oxo-butanoico,

(071_aa013) ácido 3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-pirrolidin-1-il-butanoico,

(072_aa012) ácido 4-(acetidin-1-il)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-butanoico,

(073_aa011) ácido 4-(dimetilamino)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-butanoico,

(074_aa010) ácido 3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-oxo-butanoico,

(075_aa009) ácido 3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-[4-(oxetan-3-il)piperacin-1-il]-4-oxo-butanoico,

(076_aa008) ácido 4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-butanoico,

(077_aa007) ácido 3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-morfolino-4-oxo-butanoico,

(078_aa006) ácido 3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-(1-

piperidil)butanoico,

(079_aa040) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(4-piridil)butanoico,

(080_aa039) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(3-piridil)butanoico,

(081_aa125) ácido 3-(5-bromo-2-tienil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico,

(082_aa124) ácido 3-(5-cloro-2-tienil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico,

(083_aa068) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(3-piridil)propanoico,

(084_aa065) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(4-piridil)propanoico,

(085_aa038) ácido 3-(5-bromo-3-piridil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico,

(086_aa037) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(6-metil-3-piridil)propanoico,

(087_aa036) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(6-metoxi-3-piridil)propanoico,

(088_aa035) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(5-metil-3-piridil)propanoico,

(089_aa034) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(5-metoxi-3-

piridil)propanoico,

(090_aa033) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propanoico,

(091_aa153) ácido 4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-butanoico,

(092_aa152) ácido 4-(4,4-difluoro-1-piperidil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-butanoico,

(093_aa092) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-metilsulfonil-butanoico,

(094_aa047) ácido 4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]butanoico,

(095_aa093) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-metoxi-butanoico,

(096_aa078) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-metoxi-butanoico,

(097_aa069) ácido 3-(ciclopropoxi)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico,

(098_aa062) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-metoxi-propanoico,

(099_aa055) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-isopentiloxi-propanoico,

(100_aa054) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-hidroxi-

propanoico,

(101_aa045) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanoico,

(102_aa044) ácido 2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanoico,

(103_aa043) ácido 3-(ciclobutoxi)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico,

(104_aa042) ácido 3-(ciclobutoxi)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico,

(105_aa041) ácido 3-(ciclopropoxi)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico,

(106_aa150) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-5,5-difluoro-pentanoico,

(107_aa091) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4,4,4-trifluoro-butanoico,

(108_aa089) ácido 2-ciclopropil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]acético,

(109_aa079) ácido 2-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]acético,

(110_aa075) ácido 2-ciclobutil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]acético,

(111_aa083) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]pent-4-inoico,

(112_aa076) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]hex-5-inoico,

(113_aa048) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]pent-4-enoico,

(114_aa141) ácido 3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-5-metil-hexanoico,

(115_aa131) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-5-metil-hexanoico,

(116_aa130) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]octanoico,

(117_aa112) ácido 3-ciclohexil-2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]propanoico,

(118_aa111) ácido 2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]-4-metil-hexanoico,

(119_aa109) ácido 2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]propanoico,

(120_aa084) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]heptanoico,

(121_aa072) ácido 3-ciclobutil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico,

(122_aa071) ácido 3-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico,

(123_aa070) ácido 3-ciclopropil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico,

(124_aa051) ácido 3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-5-metil-hexanoico,

(125_aa050) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(propil)amino]propanoico,

(126_aa004) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(isopropil)amino]acético,

(127_aa003) ácido 2-[ciclopropil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]acético,

(128_aa002) ácido 2-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)etil-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]acético,

(129_aa001) ácido 2-[3-(4,4-difluoro-1-piperidil)propil-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]acético,

(130_aa155) ácido 2-[3-(dimetilamino)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-oxo-propil]sulfanilacético,

(131_aa157) ácido 2-[2-(acetidin-3-il)etil-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]acético,

(132_aa158) ácido 2-[2-(2-aminoetoxi)etil-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]acético, y

(133_aa161) ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil-[2-[2-(metilamino)etoxi]etil]amino]acético.

[0277]

En la presente invención, los ejemplos específicos de un aminoácido no natural N-protegido con un grupo Cbz como grupo protector incluyen los siguientes aminoácidos.

(z001) ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-3-borono-propanoico,

(z002) ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-4-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]butanoico,

(z003) ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)butanoico,

(z004) ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)butanoico,

(z005) ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-4-[4-(pentafluoro-λ^6-sulfanil)fenil]butanoico,

(z006) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(3-iodofenil)propanoico,

(z007) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(3,4-difluorofenil)propanoico,

(z008) ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(5-bromo-2-metilfenil)propanoico,

(z009) ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-3-(5-iodo-2-metil-fenil)propanoico,

(z010) ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(2-bromo-5-iodofenil)propanoico,

(z011) ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(2-cloro-5-iodofenil)propanoico,

(z012) ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(2-fluoro-5-iodofenil)propanoico,

(z013) ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(3,5-diclorofenil)propanoico,

(z014) ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(2,5-difluorofenil)propanoico,

(z015) ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(2,6-difluorofenil)propanoico,

(z016) ácido 2-[benciloxicarbonil(etil)amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico,

(z017) ácido 2-[benciloxicarbonil(etil)amino]-3-(p-tolil)propanoico,

(z018) ácido 2-[benciloxicarbonil(etil)amino]-3-(4-clorofenil)propanoico,

(z019) ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(3-fluoro-5-iodofenil)propanoico,

(z020) ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-3-(2-fluoro-3-iodo-fenil)propanoico,

(z021) ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-3-(3-cloro-5-iodo-fenil)propanoico,

(z022) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(3-bromofenil)propanoico,

(z023) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(4-iodofenil)propanoico,

(z024) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(2-fluorofenil)propanoico,

(z025) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(2-clorofenil)propanoico,

(z026) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico,

(z027) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanoico,

(z028) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(4-bromofenil)propanoico,

(z029) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(p-tolil)propanoico,

(z030) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(4-fluorofenil)propanoico,

(z031) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico,

(z032) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(3-fluorofenil)propanoico,

(z033) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(o-tolil)propanoico,

(z034) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]propanoico,

(z035) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico,

(z036) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(2-metoxifenil)propanoico,

(z037) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-[4-(difluorometil)fenil]propanoico,

(z038) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(2-cianofenil)propanoico,

(z039) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-[2-

(trifluorometil)fenil]propanoico,

(z040) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(4-cianofenil)propanoico,

(z041) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(3-cianofenil)propanoico,

(z042) ácido 3-(benciloxicarbonilamino)-4-isopentiloxi-butanoico,

(z043) ácido 3-(benciloxicarbonilamino)-4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-etoxi]butanoico,

(z044) ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(3-iodofenil)-2-metilpropanoico,

(z045) ácido 2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-2-metil-3-fenilpropanoico,

(z046) ácido 1-[benciloxicarbonil(metil)amino]ciclopentanocarboxílico,

(z047) ácido 1-((benciloxi)carbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico,

(z048) ácido 1-((benciloxi)carbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico,

(z049) ácido 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxo-4-(piperidin-1-il)butanoico,

(z050) ácido 3-[benciloxicarbonil(propil)amino]-4-oxo-4-(1-piperidil)butanoico,

(z051) ácido 4-alliloxi-2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-butanoico,

(z052) ácido 3-[benciloxicarbonil(etil)amino]-4-oxo-4-(1-piperidil)butanoico,

(z053) ácido 3-[benciloxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-pirrolidin-1-il-butanoico,

(z054) ácido 3-[benciloxicarbonil(metil)amino]-4-oxazolidin-3-il-4-oxo-butanoico,

(z055) ácido 3-(benciloxicarbonilamino)-4-oxazolidin-3-il-4-oxo-butanoico,

(z056) ácido 3-[benciloxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)butanoico,

(z057) ácido 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxo-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)butanoico,

(z058) ácido 3-(benciloxicarbonilamino)-4-(3,3,4,4,5,5-hexafluoro-1-piperidil)-4-oxo-butanoico,

(z059) ácido 3-[benciloxicarbonil(metil)amino]-4-(3,3,4,4,5,5-hexafluoro-1-piperidil)-4-oxo-butanoico,

(z060) ácido 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-4-oxobutanoico,

(z061) ácido 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(4-metilpiperidin-1-il)-4-oxobutanoico,

(z062) ácido 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-morfolino-4-oxobutanoico,

(z063) ácido 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(1,1-dioxidotiomorfolino)-4-oxobutanoico,

(z064) ácido 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(4-(*tert*-butil)piperidin-1-il)-4-oxobutanoico,

(z065) ácido 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxo-4-(pirrolidin-1-il)butanoico,

(z066) ácido 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxo-4-(pirrolidin-1-il)butanoico,

(z067) ácido 3-(benciloxicarbonilamino)-4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-oxo-butanoico,

(z068) ácido 3-(benciloxicarbonilamino)-4-[4-(oxetan-3-il)piperacin-1-il]-4-oxo-butanoico,

(z069) ácido 3-[benciloxicarbonil(metil)amino]-4-(1,1-dioxo-1,4-tiacinan-4-il)-4-oxo-butanoico,

(z070) ácido 3-[benciloxicarbonil(metil)amino]-4-(4-metil-1-piperidil)-4-oxo-

butanoico,

(z071) ácido 3-[benciloxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-pirrolidin-1-il-butanoico,

(z072) ácido 4-(acetidin-1-il)-3-[benciloxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-butanoico,

(z073) ácido 3-[benciloxicarbonil(metil)amino]-4-(dimetilamino)-4-oxo-butanoico,

(z074) ácido 3-[benciloxicarbonil(metil)amino]-4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-oxo-butanoico,

(z075) ácido 3-[benciloxicarbonil(metil)amino]-4-[4-(oxetan-3-il)piperacin-1-il]-4-oxo-butanoico,

(z076) ácido 3-[benciloxicarbonil(metil)amino]-4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-4-oxo-butanoico,

(z077) ácido 3-[benciloxicarbonil(metil)amino]-4-morfolino-4-oxo-butanoico,

(z078) ácido 3-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-4-oxo-4-(piperidin-1-il)butanoico,

(z079) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-4-(4-piridil)butanoico,

(z080) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-4-(3-piridil)butanoico,

(z081) ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(5-bromotiofen-2-il)propanoico,

(z082) ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(5-clorotiofen-2-il)propanoico,

(z083) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(3-piridil)propanoico,

(z084) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(4-piridil)propanoico,

(z085) ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(5-bromopiridin-3-il)propanoico,

(z086) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(6-metil-3-piridil)propanoico,

(z087) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(6-metoxi-3-piridil)propanoico,

(z088) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(5-metil-3-piridil)propanoico,

(z089) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(5-metoxi-3-piridil)propanoico,

(z090) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propanoico,

(z091) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-4-oxo-butanoico,

(z092) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-4-(4,4-difluoro-1-piperidil)-4-oxo-butanoico,

(z093) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-4-metilsulfonil-butanoico,

(z094) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)butanoico,

(z095) ácido (2S,3R)-2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-metoxi-butanoico,

(z096) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-4-metoxi-butanoico,

(z097) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(ciclopropoxi)propanoico,

(z098) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-metoxi-propanoico,

(z099) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-isopentiloxi-propanoico,

(z100) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-hidroxi-propanoico,

(z101) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanoico,

(z102) ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanoico,

(z103) ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-3-(ciclobutoxi)propanoico,

(z104) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(ciclobutoxi)propanoico,

(z105) ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-3-(ciclopropoxi)propanoico,

(z106) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-5,5-difluoro-hexanoicoo,

(z107) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-4,4,4-trifluoro-butanoico,

(z108) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-2-ciclopropil-acético,

(z109) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-2-ciclopentil-acético,

(z110) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-2-ciclobutil-acético,

(z111) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]pent-4-inoico,

(z112) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]hex-5-inoico,

(z113) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]pent-4-enoico,

(z114) ácido 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-metilhexanoico,

(z115) ácido 2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-5-metilhexanoico,

(z116) ácido 2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)octanoico,

(z117) ácido 2-[benciloxicarbonil(etil)amino]-3-ciclohexil-propanoico,

(z118) ácido 2-[benciloxicarbonil(etil)amino]-4-metil-hexanoicoo,

(z119) N-((benciloxi)carbonil)-N-etil-alanina,

(z120) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]heptanoico,

(z121) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-ciclobutil-propanoico,

(z122) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-ciclopentil-propanoico,

(z123) ácido 2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-ciclopropil-propanoico,

(z124) ácido 3-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-5-metilhexanoico,

(z125) ácido 2-[benciloxicarbonil(propil)amino]propanoico,

(z126) N-((benciloxi)carbonil)-N-isopropilglicina

(z127) N-((benciloxi)carbonil)-N-ciclopropilglicina

(z128) ácido 2-[benciloxicarbonil-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)etil]amino]acético,

(z129) ácido 2-[benciloxicarbonil-[3-(4,4-difluoro-1-piperidil)propil]amino]acético,

(z130) ácido 2-[2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-3-(dimetilamino)-3-oxo-propil]sulfanilacético,

(z131) ácido 2-[2-(acetidin-3-il)etil-benciloxicarbonil-amino]acético,

(z132) ácido 2-[2-(2-aminoetoxi)etil-benciloxicarbonil-amino]acético, and

(z133) ácido 2-[benciloxicarbonil-[2-[2-(metilamino)etoxi]etil]amino]acético.

[0278]

En la presente invención, los ejemplos específicos de un aminoácido no natural N-protegido con un grupo Boc como grupo protector incluyen los siguientes aminoácidos.

(b001) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(etil)amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico,

(b002) ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]butanoico,

(b003) ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]butanoico,

(b004) ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]butanoico,

(b005) ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-[4-(pentafluoro-λ^6-sulfanil)fenil]butanoico,

(b006) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-(3-iodofenil)propanoico,

(b007) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-(3,4-difluorofenil)propanoico,

(b008) ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(5-bromo-2-metil-fenil)propanoico,

(b009) ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(5-iodo-2-metil-fenil)propanoico,

(b010) ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(2-bromo-5-iodo-fenil)propanoico,

(b011) ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(2-cloro-5-iodo-fenil)propanoico,

(b012) ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(2-fluoro-5-iodo-fenil)propanoico,

(b013) ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(3,5-diclorofenil)propanoico,

(b014) ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(2,5-difluorofenil)propanoico,

(b015) ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(2,6-difluorofenil)propanoico,

(b016) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(etil)amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico,

(b017) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(etil)amino]-3-(p-tolil)propanoico,

(b018) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(etil)amino]-3-(4-clorofenil)propanoico,

(b019) ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(3-fluoro-5-iodo-fenil)propanoico,

(b020) ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(2-fluoro-3-iodo-fenil)propanoico,

(b021) ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(3-cloro-5-iodo-fenil)propanoico,

(b022) ácido 3-(3-bromofenil)-2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]propanoico,

(b023) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-(4-iodofenil)propanoico,

(b024) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-(2-fluorofenil)propanoico,

(b025) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-(2-clorofenil)propanoico,

(b026) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico,

(b027) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanoico,

(b028) ácido 3-(4-bromofenil)-2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]propanoico,

(b029) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-(p-tolil)propanoico,

(b030) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-(4-fluorofenil)propanoico,

(b031) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico,

(b032) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-(3-fluorofenil)propanoico,

(b033) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-(o-tolil)propanoico,

(b034) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]propanoico,

(b035) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico,

(b036) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-(2-metoxifenil)propanoico,

(b037) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-[4-(difluorometil)fenil]propanoico,

(b038) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-(2-cianofenil)propanoico,

(b039) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-[2-(trifluorometil)fenil]propanoico,

(b040) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-(4-cianofenil)propanoico,

(b041) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-(3-cianofenil)propanoico,

(b042) ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-isopentiloxi-butanoico,

(b043) ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-etoxi]butanoico,

(b044) ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(3-iodofenil)-2-metil-propanoico,

(b045) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-2-metil-3-fenil-propanoico,

(b046) ácido 1-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]ciclopentanocarboxílico,

(b047) ácido 1-*tert*-butoxicarbonil-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico,

(b048) ácido 1-*tert*-butoxicarbonil-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico,

(b049) ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-oxo-4-(1-piperidil)butanoico,

(b050) ácido 3-[*tert*-butoxicarbonil(propil)amino]-4-oxo-4-(1-piperidil)butanoico,

(b051) ácido 4-alliloxi-2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-butanoico,

(b052) ácido 3-[*tert*-butoxicarbonil(etil)amino]-4-oxo-4-(1-piperidil)butanoico,

(b053) ácido 3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-pirrolidin-1-il-butanoico,

(b054) ácido 3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4-oxazolidin-3-il-4-oxo-butanoico,

(b055) ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-oxazolidin-3-il-4-oxo-butanoico,

(b056) ácido 3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)butanoico,

(b057) ácido 3- (*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(3,3,4,4,5,5-hexafluoro-1-piperidil)-4-oxo-butanoico,

(b058) ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(3,3,4,4,5,5-hexafluoro-1-piperidil)-4-oxo-butanoico,

(b059) ácido 3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4-(3,3,4,4,5,5-hexafluoro-1-

piperidil)-4-oxo-butanoico,

(b060) ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-4-oxo-butanoico,

(b061) ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(4-metil-1-piperidil)-4-oxo-butanoico,

(b062) ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-morfolino-4-oxo-butanoico,

(b063) ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(1,1-dioxo-1,4-tiacinan-4-il)-4-oxo-butanoico,

(b064) ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(4-*tert*-butil-1-piperidil)-4-oxo-butanoico,

(b065) ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(dimetilamino)-4-oxo-butanoico,

(b066) ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-oxo-4-pirrolidin-1-il-butanoico,

(b067) ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-oxo-butanoico,

(b068) ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-[4-(oxetan-3-il)piperacin-1-il]-4-oxo-butanoico,

(b069) ácido 3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4-(1,1-dioxo-1,4-tiacinan-4-il)-4-oxo-butanoico,

(b070) ácido 3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4-(4-metil-1-piperidil)-4-oxo-butanoico,

(b071) ácido 3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-pirrolidin-1-il-butanoico,

(b072) ácido 4-(acetidin-1-il)-3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-butanoico,

(b073) ácido 3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4-(dimetilamino)-4-oxo-

butanoico,

(b074) ácido 3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-oxo-butanoico,

(b075) ácido 3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4-[4-(oxetan-3-il)piperacin-1-il]-4-oxo-butanoico,

(b076) ácido 3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-4-oxo-butanoico,

(b077) ácido 3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4-morfolino-4-oxo-butanoico,

(b078) ácido 3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-(1-piperidil)butanoico,

(b079) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4-(4-piridil)butanoico,

(b080) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4-(3-piridil)butanoico,

(b081) ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(5-bromo-2-tienil)propanoico,

(b082) ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(5-cloro-2-tienil)propanoico,

(b083) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-(3-piridil)propanoico,

(b084) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-(4-piridil)propanoico,

(b085) ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(5-bromo-3-piridil)propanoico,

(b086) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-(6-metil-3-piridil)propanoico,

(b087) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-(6-metoxi-3-piridil)propanoico,

(b088) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-(5-metil-3-piridil)propanoico,

(b089) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-(5-metoxi-3-piridil)propanoico,

(b090) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propanoico,

(b091) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-4-oxo-butanoico,

(b092) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4-(4,4-difluoro-1-piperidil)-4-oxo-butanoico,

(b093) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4-metilsulfonil-butanoico,

(b094) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)butanoico,

(b095) ácido (2S,3R)-2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-metoxi-butanoico,

(b096) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4-metoxi-butanoico,

(b097) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-(ciclopropoxi)propanoico,

(b098) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-metoxi-propanoico,

(b099) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-isopentiloxi-propanoico,

(b100) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-hidroxi-propanoico,

(b101) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanoico,

(b102) ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanoico,

(b103) ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(ciclobutoxi)propanoico,

(b104) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-(ciclobutoxi)propanoico,

(b105) ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(ciclopropoxi)propanoico,

(b106) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-5,5-difluoro-hexanoicoo,

(b107) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4,4,4-trifluoro-butanoico,

(b108) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-2-ciclopropil-acético,

(b109) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-2-ciclopentil-acético,

(b110) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-2-ciclobutil-acético,

(b111) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]pent-4-inoico,

(b112) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]hex-5-inoico,

(b113) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]pent-4-enoico,

(b114) ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-metil-hexanoico,

(b115) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-5-metil-hexanoico,

(b116) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]octanoico,

(b117) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(etil)amino]-3-ciclohexil-propanoico,

(b118) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(etil)amino]-4-metil-hexanoicoo,

(b119) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(etil)amino]propanoico,

(b120) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]heptanoico,

(b121) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-ciclobutil-propanoico,

(b122) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-ciclopentil-propanoico,

(b123) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-ciclopropil-propanoico,

(b124) ácido 3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-5-metil-hexanoico,

(b125) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(propil)amino]propanoico,

(b126) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(isopropil)amino]acético,

(b127) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(ciclopropil)amino]acético,

(b128) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)etil]amino]acético,

(b129) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil-[3-(4,4-difluoro-1-piperidil)propil]amino]acético,

(b130) ácido 2-[2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-3-(dimetilamino)-3-oxo-propil]sulfanilacético,

(b131) ácido 2-[2-(acetidin-3-il)etil-*tert*-butoxicarbonil-amino]acético,

(b132) ácido 2-[2-(2-aminoetoxi)etil-*tert*-butoxicarbonil-amino]acético, y

(b133) ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil-[2-[2-(metilamino)etoxi]etil]amino]acético

[0279]

(Método general de producción)

A continuación, se describirán los métodos generales de producción para el compuesto de péptido cíclico y para el aminoácido no natural para uso en la producción del compuesto de péptido cíclico de la presente invención.

[0280]

Métodos de síntesis química para los compuestos péptidos

Los ejemplos de métodos de síntesis química para los compuestos de péptidos o los compuestos de péptidos cíclicos en el presente documento incluyen un método de síntesis en fase líquida y un método de síntesis en fase sólida utilizando síntesis de Fmoc, síntesis de Boc o similares, o una combinación de estos. En la síntesis Fmoc, una unidad básica es un aminoácido en el que un grupo amino de la cadena principal está protegido con un grupo Fmoc, y un grupo funcional de cadena lateral está protegido según sea necesario con piperidina o un grupo protector que no se vea escindido por una base, tal como un grupo t-Bu, un grupo THP (tetrahidropiranilo) o un grupo Trt (tritilo), y un ácido carboxílico de la cadena principal no está protegido. La unidad básica no se ve limitada en

particular en tanto sea una combinación que tenga un grupo amino protegido por Fmoc y un grupo carboxilo. Por ejemplo, un dipéptido puede ser una unidad básica. La unidad básica dispuesta en la posición N-terminal puede ser una unidad distinta a la del aminoácido Fmoc. Por ejemplo, puede ser un aminoácido Boc o un ácido carboxílico análogo que no tenga un grupo amino. El grupo carboxilo de la cadena principal, o un grupo carboxilo de la cadena lateral de un aminoácido que tiene un grupo carboxilo en una cadena lateral y en el que el grupo carboxilo de la cadena principal está protegido con un grupo protector adecuado, es sostenido en una fase sólida mediante una reacción química con el grupo funcional de un vehículo en fase sólida. Posteriormente, el grupo Fmoc se desprotege con una base tal como piperidina o DBU, y el grupo amino recientemente formado y el aminoácido con unidad básica protegida y que tiene un grupo carboxilo que se agrega posteriormente se someten a una reacción de condensación para producir un enlace peptídico. En la reacción de condensación, diversas combinaciones tales como una combinación de DIC y HOBt, una combinación de DIC y HOAt y una combinación de HATU y DIPEA son posibles como agentes de activación para el grupo carboxilo. La secuencia de péptidos deseada puede producirse por repetición de la desprotección del grupo Fmoc y la reacción de formación de enlaces peptídicos posterior. Una vez lograda la secuencia deseada, se lleva a cabo la escisión de la fase sólida y la desprotección del grupo protector del grupo funcional de la cadena lateral, introducido opcionalmente. Además, pueden llevarse a cabo la conversión

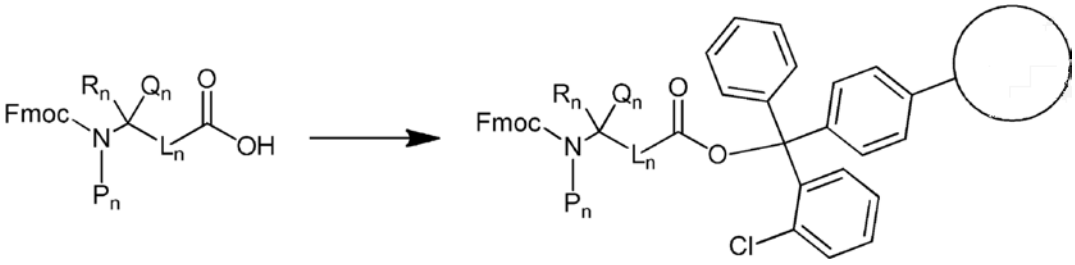
conformacional y la ciclación del péptido antes de escindirlo de la fase sólida. La escisión de la fase sólida y la desprotección pueden llevarse a cabo en las mismas condiciones, p. ej., TFA/H_2O 90:10, o bien puede llevarse a cabo la desprotección en condiciones diferentes según sea necesario. La escisión de la fase sólida puede lograrse utilizando un ácido débil tal como ácido trifluoroacético (TFA) al 1% en ciertos casos, y pueden usarse Pd o similares como grupo protector para aprovechar la ortogonalidad de ambas reacciones químicas. Durante estos pasos o al final de ellos, también puede llevarse a cabo un paso tal como la ciclación. Por ejemplo, un ácido carboxílico de cadena lateral y un grupo amino N-terminal de cadena principal pueden condensarse, y un grupo amino de cadena lateral y un ácido carboxílico C-terminal de cadena principal pueden condensarse. En este caso, se requiere ortogonalidad en la reacción entre el ácido carboxílico del lado C-terminal y el ácido carboxílico de la cadena lateral para su ciclación, o se requiere ortogonalidad entre el grupo amino de la cadena principal o el grupo hidroxilo del lado N-terminal y el grupo amino de la cadena lateral para su ciclación. Conforme se describe arriba, el grupo protector se selecciona en consideración de su ortogonalidad. El producto de reacción así obtenido puede purificarse mediante columna de fase inversa, una columna con tamiz molecular o similares. Los detalles de estos procedimientos se describen en, por ejemplo, Solid-Phase Synthesis Handbook, publicado por Merck el 1 de mayo de 2002. Pueden usarse resinas disponibles en forma comercial para la síntesis en fase sólida. Sus ejemplos incluyen las resinas CTC, Wang y SASRIN.

[0281]

A continuación se describirá un método general de síntesis de una resina con soporte de aminoácido para uso en la síntesis de péptidos mediante un sintetizador de péptidos.

[0282]

Un aminoácido Fmoc puede ser sostenido en una resina por el método descrito en WO2013/100132 o WO2018/225864. Específicamente, por ejemplo, una resina de cloruro de 2-clorotritilo y un solvente (p. ej., diclorometano deshidratado) se introducen en un reactor con filtro para que la resina se hinche. A continuación, el solvente y la resina se separan y luego se agrega una mezcla de la resina, un aminoácido Fmoc con C-terminal libre disuelto en un solvente (p. ej., diclorometano deshidratado), un solvente (p. ej., metanol deshidratado) y una base (p. ej., diisopropiletilamina) en el reactor y se mezcla para sostener el aminoácido Fmoc sobre la resina. Una vez que la resina y la solución reactiva se separan, la resina se lava con una mezcla de uno o más solventes y una base (p. ej., una mezcla de diclorometano deshidratado, metanol deshidratado y diisopropiletilamina). Después de lavar la resina con un solvente (p. ej., diclorometano) varias veces según sea necesario, la resina y la solución reactiva se separan. Una resina con soporte de aminoácido Fmoc puede obtenerse secando la resina resultante toda una noche a presión reducida.



(donde n representa un número entero que va de 1 a 11; P_1 a P_{11}, Q_1 a Q_{11} y R_1 a R_{11} significan P_1 a P_{11}, Q_1 a Q_{11} y R_1 a R_{11} como se define en el presente documento, respectivamente; L_1 y L_{11} significan L_1 y L_{11} según se describe en el presente documento, respectivamente; L_2 a L_{10} son enlaces simples y ○ [círculo] significa una porción de resina).

La estructura anterior muestra que, en el aminoácido Fmoc, el grupo 2-clorotritilo de la resina está unido al ácido carboxílico del aminoácido Fmoc por medio de un enlace éster.

[0283]

En la producción del compuesto descrito en el presente documento, cuando el grupo definido experimenta una conversión química no deseada en las condiciones del método llevado a cabo, el compuesto puede producirse por medio de, por ejemplo, la protección y desprotección de un grupo funcional. Pueden llevarse a cabo procedimientos de selección e introducción y eliminación de un grupo protector según, por ejemplo, los métodos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" de Greene (5° edición, John Wiley & Sons, 2014), los que pueden ser apropiados para su uso según las condiciones de la reacción. Además, el orden de los pasos de la reacción tales como la introducción de un

sustituyente puede modificarse según sea necesario. Por ejemplo, el grupo protector para un grupo amino es un grupo Fmoc, Boc, Cbz o Alloc. Estos grupos carbamato pueden introducirse por reacción entre un grupo amino y un agente de carbamatización en presencia de un catalizador básico. Los ejemplos de agentes de carbamatización incluyen Boc_2O, BocOPh, FmocOSu, FmocCl, CbzCl y AllocCl. Los ejemplos del catalizador básico incluyen carbonato de litio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, carbonato de cesio, bicarbonato de cesio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, N-metilmorfolina, trietilamina, diisopropiletilamina y N,N-dimetilaminopiridina. Un grupo carbamato que funciona como grupo protector de un grupo amino puede eliminarse en condiciones básicas, condiciones ácidas, condiciones de hidrogenólisis o similares.

[0284]

(Métodos de ciclación para compuestos de péptidos cíclicos)

Un método para transformar un compuesto de péptido lineal en un compuesto de péptido cíclico puede llevarse a cabo mediante una reacción de formación de enlaces dentro de la molécula según, por ejemplo, el método descrito en Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations, 3° edición de R.C. Larock, o en Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th Edition de M.B. March. Después de la reacción de formación de enlaces, además, se puede efectuar una reacción

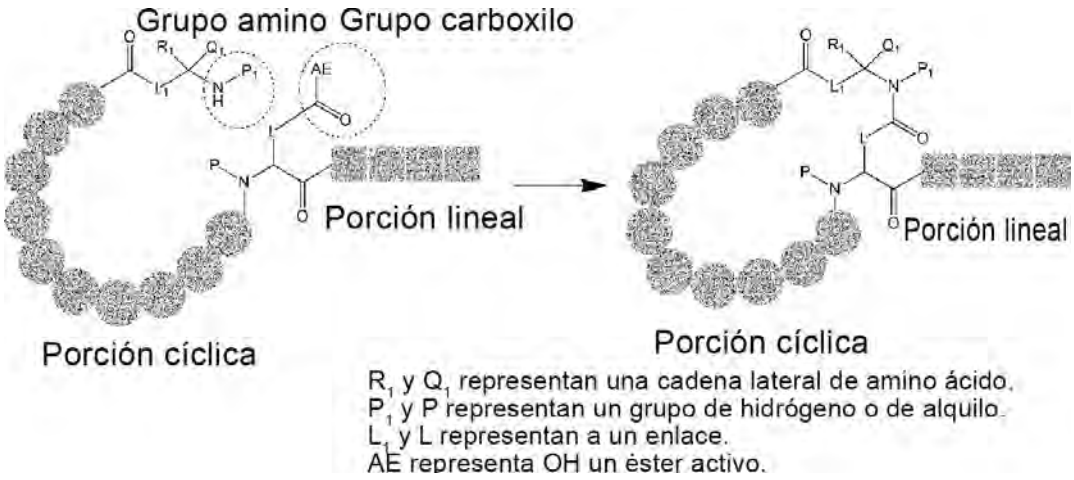
de transformación de grupos funcionales. Los ejemplos de una reacción de formación de enlaces incluyen un enlace C(O)-N formado a partir de un ácido carboxílico y una amina, un enlace C-O-C, un enlace C(O)-O y un enlace C(S)-O usando un átomo de oxígeno; un enlace C(O)-S, un enlace C(S)-S, un enlace C-S-S-C, un enlace C-S-C, un enlace C-S(O)-C y un enlace C-S(O_2)-C usando un átomo de azufre, y un enlace C-N-C, un enlace C=N-C, un enlace N-C(O)-N, un enlace N-C(S)N y un enlace C(S)-N usando un átomo de nitrógeno. Más aún, los ejemplos incluyen reacciones de formación de enlaces C-C catalizadas por un metal de transición, tales como la reacción de Suzuki, la reacción de Heck y la reacción de Sonogashira. Los ejemplos de la reacción de transformación de grupos funcionales efectuada adicionalmente después de la reacción de formación de enlaces incluyen una reacción de oxidación y una reacción de reducción. Un ejemplo específico es una reacción para oxidar un átomo de azufre para transformarlo en un grupo sulfóxido o un grupo sulfona. Otro ejemplo es una reacción de reducción para reducir un triple enlace a un doble enlace en enlaces carbono-carbono o un doble enlace en un enlace simple. Si bien un enlace peptídico forma una estructura anular cerrada cuando dos aminoácidos se unen con la cadena principal del aminoácido, puede formarse un enlace covalente entre dos aminoácidos por unión de las cadenas laterales de dos aminoácidos, la unión entre una cadena lateral y una cadena principal o similares. Un círculo negro o un cuadrado negro a continuación indican un residuo de aminoácidos, y círculos negros o cuadrados negros conectados

representan una cadena peptídica conectada por un enlace amida. El número de residuos de aminoácidos que constituye una cadena peptídica no está limitada en particular, y el número de círculos o cuadrados negros no es representativa del número de residuos de aminoácidos.

En el presente documento, a un compuesto de péptido que tiene una porción cíclica se lo puede denominar "compuesto de péptido cíclico". En el presente documento, la "porción cíclica" de un péptido significa una porción cíclica formada por la conexión de dos o más residuos de aminoácidos.

[0285]

(Método general de preparación 1 para compuestos de péptidos cíclicos)

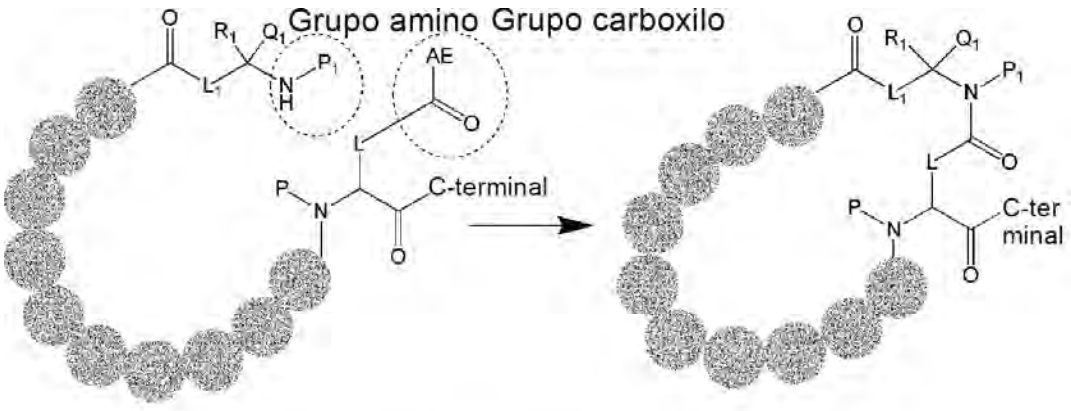


Las porciones cíclicas de los compuestos de péptidos cíclicos con porciones lineales pueden ciclarse por activación del grupo amino N-terminal y el grupo carboxilo de la cadena lateral C-terminal (p. ej., L = $-CH_2-$ en el caso del ácido aspártico o su derivado, y L = $-CH_2CH_2-$ en el caso del ácido glutámico o su derivado) con un reactivo activante o por conversión de estas en ésteres activos

y luego condensación en la molécula para formar un enlace C(O)-N.

[0286]

(Método general de preparación 2 para compuestos de péptidos cíclicos)



R_1 y Q_1 representan una cadena lateral de amino ácido.
P_1 y P representan un grupo de hidrógeno o de alquilo.
L_1 y L representan a un enlace.
AE representa OH un éster activo.
C-terminal representa OH, un grupo alkoxy, o un grupo de amino ácido opcional sustituído

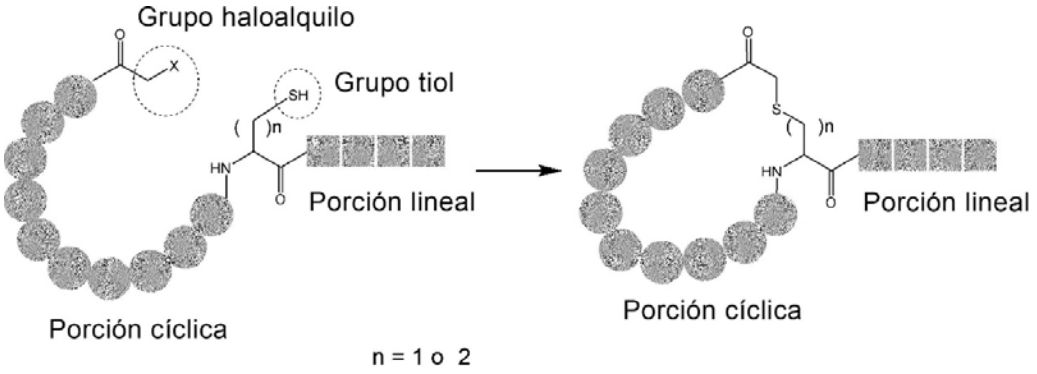
[0287]

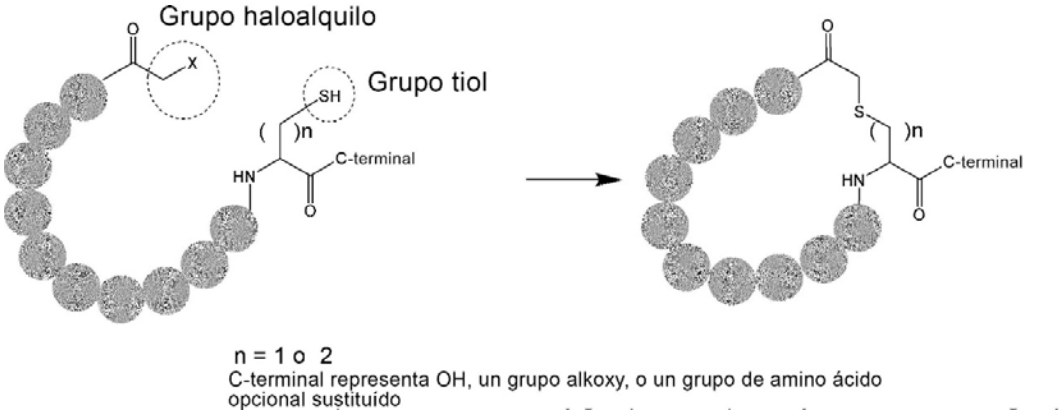
Los compuestos de péptidos cíclicos descritos en "Método general de preparación 1 para compuestos de péptidos cíclicos" en donde la porción lineal es C-terminal pueden ciclarse por activación del grupo amino N-terminal y el grupo carboxilo de la cadena lateral C-terminal (p. ej., L = $-CH_2-$ en el caso del ácido aspártico o su derivado, y L = $-CH_2CH_2-$ en el caso del ácido glutámico o su derivado) con un reactivo activante o por conversión de estas en ésteres activos y luego condensación en la molécula para formar un enlace C(O)-N.

[0288]

(Método general de preparación 3 para compuestos de péptidos cíclicos)

(Método de ciclación con grupos haloalquilo y SH)



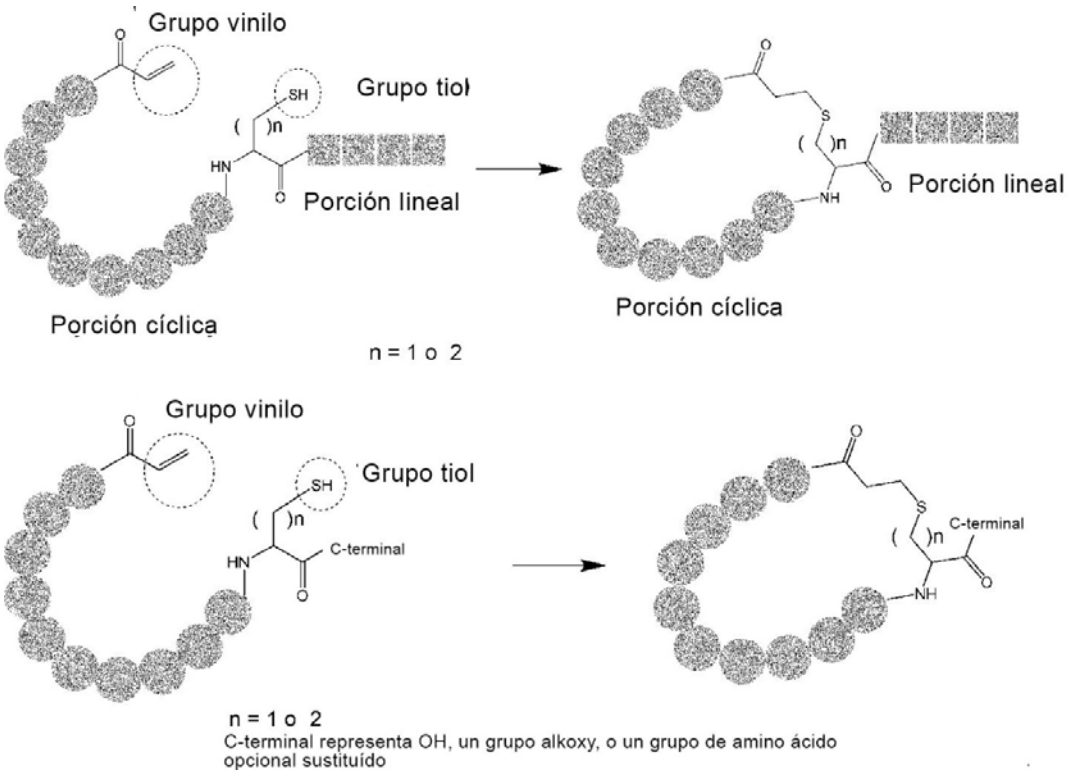


Las porciones cíclicas de los compuestos de péptidos cíclicos con porciones lineales pueden ciclarse haciendo reaccionar el grupo haloalquilo de un residuo de aminoácidos con el grupo tiol de un residuo de aminoácidos en la molécula para formar un enlace C-S-C. Compuestos de péptidos cíclicos descritos en “Método general de preparación 1 para compuestos de péptidos cíclicos”, en donde la porción lineal es terminal C y puede ciclizarse de manera parecida al hacer reaccionar al grupo haloalquilo de un residuo de aminoácidos con el grupo tiol de un residuo de aminoácidos en la molécula para formar una unión C-S-C.

Asimismo, también se puede formar una unión C-S(O)-C o C-S$(O)_2$-C mediante la oxidación y conversión de un átomo de azufre en un sulfóxido o sulfona.

[0289]

(Método de ciclación con grupos vinilo y SH)

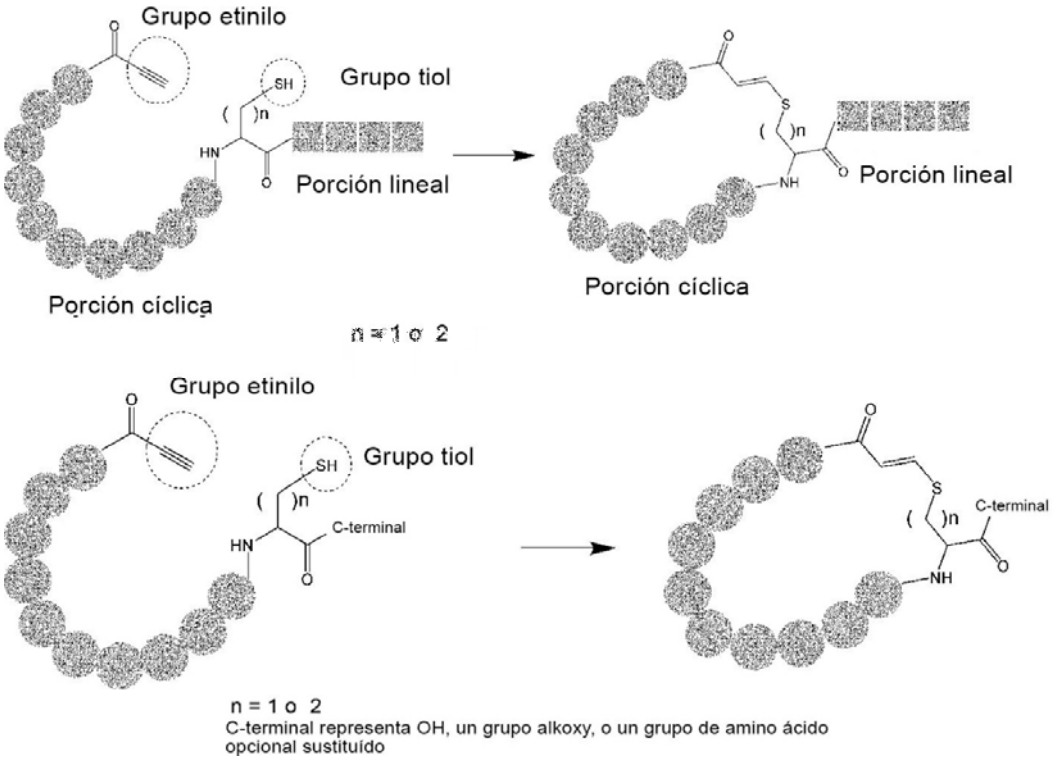


Las porciones cíclicas de los compuestos de péptidos cíclicos con porciones lineales pueden ciclarse haciendo reaccionar el grupo vinilo de un residuo de aminoácidos con el grupo tiol de un residuo de aminoácidos en la molécula para formar un enlace C-S-C. Compuestos de péptidos cíclicos descritos en “Método general de preparación 1 para compuestos de péptidos cíclicos”, en donde la porción lineal es terminal C y puede ciclizarse de manera parecida al hacer

reaccionar al grupo vinilo de un residuo de aminoácidos con el grupo tiol de un residuo de aminoácidos en la molécula para formar una unión C-S-C. Asimismo, también se puede formar una unión C-S(O)-C o C-S(O)$_2$-C mediante la oxidación y conversión de un átomo de azufre en un sulfóxido o sulfona.

[0290]

(Método de ciclación con grupos etinilo y SH)

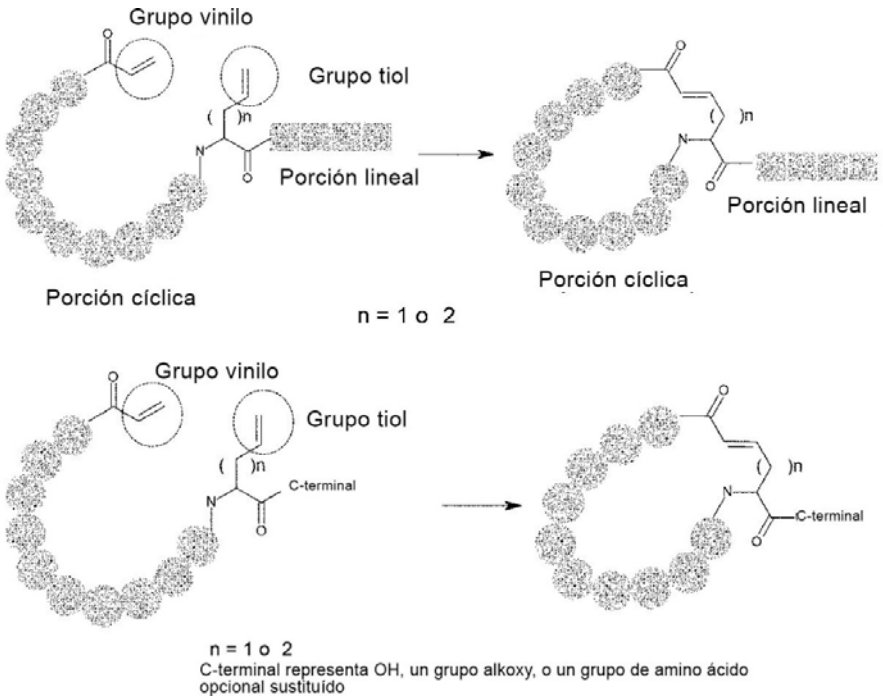


Las porciones cíclicas de los compuestos de péptidos cíclicos con porciones lineales pueden ciclarse haciendo reaccionar el grupo etinilo de un residuo de aminoácidos con el grupo tiol de un residuo de aminoácidos en la molécula para formar un enlace C-S-C. Compuestos de péptidos cíclicos descritos en “Método

general de preparación 1 para compuestos de péptidos cíclicos", en donde la porción lineal es terminal C y puede ciclizarse de manera parecida al hacer reaccionar al grupo etinilo de un residuo de aminoácidos con el grupo tiol de un residuo de aminoácidos en la molécula para formar una unión C-S-C. Asimismo, también se puede formar una unión C-S(O)-C o C-S(O)$_2$-C mediante la oxidación y conversión de un átomo de azufre en un sulfóxido o sulfona. El sitio de enlace doble también puede reducirse y convertirse en un enlace simple.

[0291]

(Método de ciclación con grupos vinilo y vinilo)

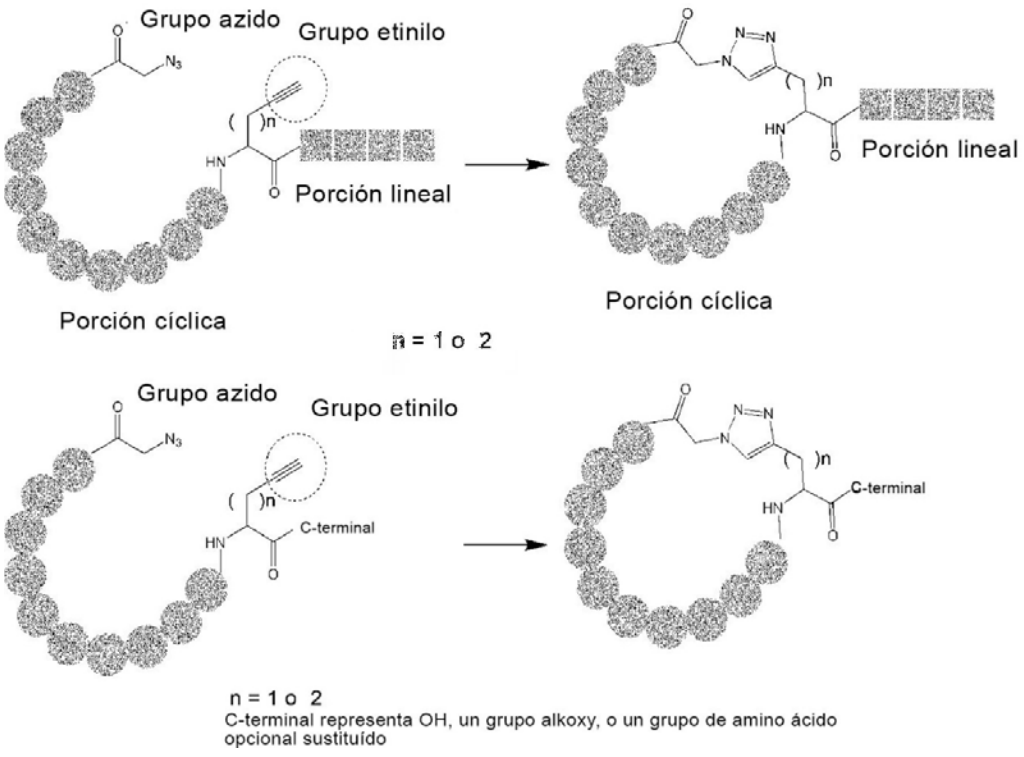


Las porciones cíclicas de los compuestos de péptidos cíclicos con porciones lineales pueden ciclarse haciendo reaccionar diferentes grupos vinilo de residuos de aminoácidos entre sí en la molécula para formar un enlace C-C. Compuestos

de péptidos cíclicos descritos en “Método general de preparación 1 para compuestos de péptidos cíclicos”, en donde la porción lineal es terminal C y puede ciclizarse de manera parecida al hacer reaccionar diferentes grupos vinilos de residuos de aminoácidos entre sí en con el grupo tiol de un residuo de aminoácidos en la molécula para formar una unión C-C.

[0292]

(Método de ciclación por formación de un anillo triazólico con grupos azido y etinilo)



Las porciones cíclicas de los compuestos de péptidos cíclicos con porciones lineales pueden ciclarse haciendo reaccionar el grupo azido de un residuo de aminoácidos con el grupo etinilo de un residuo de aminoácidos en la molécula

para formar un anillo triazólico. Compuestos de péptidos cíclicos descritos en “Método general de preparación 1 para compuestos de péptidos cíclicos”, en donde la porción lineal es terminal C y puede ciclizarse de manera parecida al hacer reaccionar al grupo acido de un residuo de aminoácidos con el grupo etinil de un residuo de aminoácidos en la molécula para formar un anillo tiazol.

[0293]

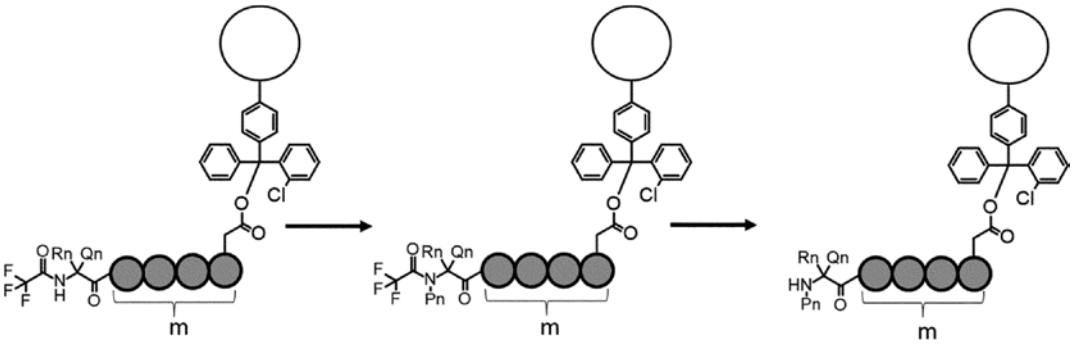
A continuación, se muestran los métodos generales de preparación para péptidos por modificación del péptido. En los siguientes esquemas, P_n representa un sustituyente para un átomo de nitrógeno, R_n y Q_n representan, cada uno, una cadena lateral de un aminoácido, un círculo negro representa un residuo de aminoácidos, círculos negros entrelazados representan una cadena peptídica unida por enlaces amida, y m representa el número de residuos de aminoácidos y puede ser cualquier número entero igual o superior a 1.

[0294]

(Método de preparación de péptidos que contienen N-alquilaminoácidos)

Pueden sintetizarse péptidos que contienen ácidos N-alquilaminoácidos según el método de síntesis general de péptidos descrito en los presentes Ejemplos utilizando como materia prima un N-alquilaminoácido con Fmoc protegido o, de manera alternativa, pueden prepararse por alquilación del nitrógeno N-terminal en una resina, como se ilustra a continuación. Específicamente, pueden prepararse péptidos diana que tienen un N-alquilaminoácido en posición N-terminal haciendo reaccionar el nitrógeno de la amida N-terminal Tfa

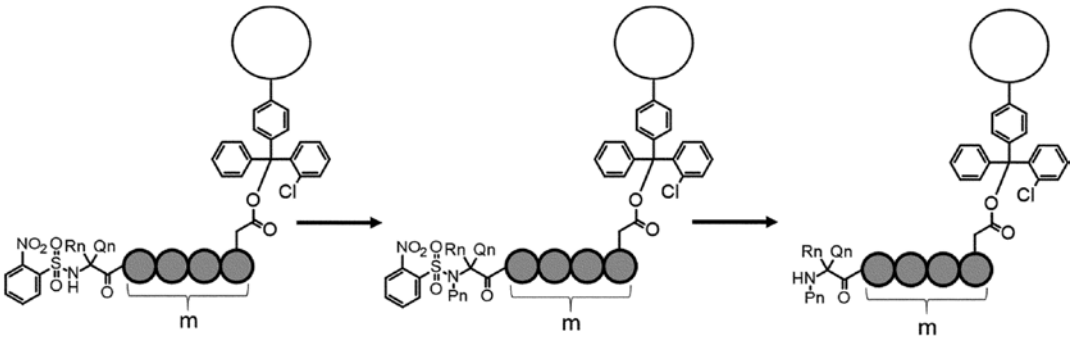
(trifluoroacetamida) de un péptido cargado en una resina con un haluro de alquilo en condiciones básicas y luego tratando el péptido con un agente reductor por referencia a Organic Letters, 2008, 10, 4815-4818, o similares. Además, los compuestos de péptidos cíclicos pueden prepararse por elongación, escisión de la resina, ciclación, desprotección y purificación del péptido según el método de síntesis general de péptidos descrito en los presentes Ejemplos.



[0295]

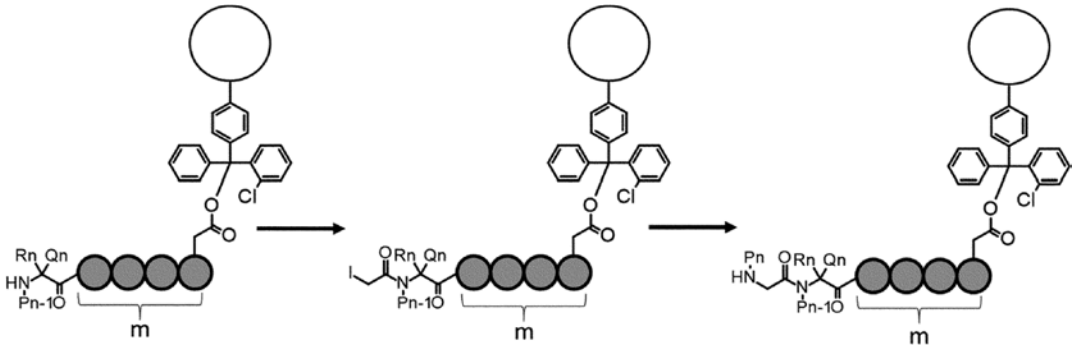
El método descrito en Nature Protocols, 2012, 7, 432-444, que se muestra a continuación, también puede usarse como otro método de introducción de P_n en el nitrógeno en posición N-terminal. Específicamente, pueden obtenerse péptidos diana que tienen P_n en la posición N-terminal por conversión de la amina N-terminal de un péptido cargado en una resina a una forma sustituida Ns, introducción de P_n mediante la reacción de Mitsunobu y luego desprotección del grupo Ns. Además, los compuestos de péptidos cíclicos pueden prepararse por elongación, escisión de la resina, ciclación, desprotección y purificación del péptido según el método de síntesis general de péptidos descrito en los

presentes Ejemplos.



[0296]

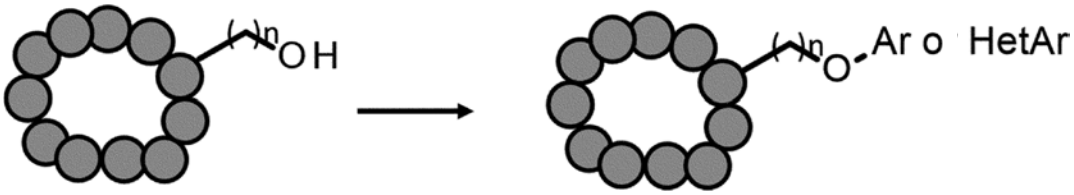
Pueden sintetizarse péptidos que contienen glicina con P_n introducido sobre el átomo de nitrógeno según el método de síntesis general de péptidos descrito en los presentes Ejemplos utilizando como materia prima glicina con P_n introducido sobre el átomo de nitrógeno protegido por Fmoc o, de manera alternativa, pueden prepararse mediante una reacción de sustitución entre el carbono halogenado en posición N-terminal y una amina, como se ilustra a continuación. Específicamente, pueden obtenerse péptidos diana con glicina en posición N-terminal y con P_n introducido sobre el átomo de nitrógeno haciendo reaccionar la amina N-terminal con ácido iodoacético y luego con cualquier amina primaria por referencia a Organic Letters, 2010, 12, 4928-4931, o similares. Además, los compuestos de péptidos cíclicos pueden prepararse por elongación, escisión de la resina, ciclación, desprotección y purificación del péptido según el método de síntesis general de péptidos descrito en los presentes Ejemplos.



[0297]

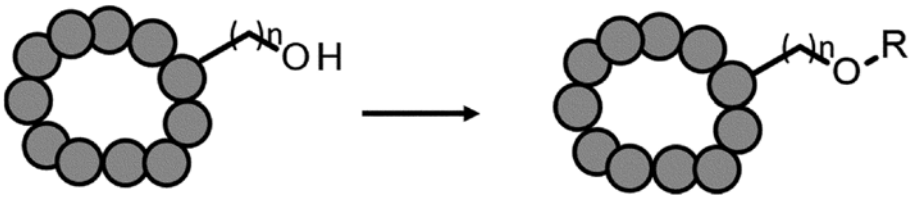
(Método de preparación de péptidos que contienen un grupo ariloxi o heteroariloxi en la cadena lateral)

Pueden prepararse péptidos que contienen un grupo ariloxi o heteroariloxi en la cadena lateral según el método de síntesis general de péptidos descrito en los presentes Ejemplos utilizando como materia prima un aminoácido Fmoc tienen el grupo ariloxi o heteroariloxi diana en la cadena lateral o, de manera alternativa, pueden prepararse usando un péptido que tenga un alcohol en la cadena lateral como precursor por referencia a Organic Letters, 2014, 16, 4944-4947, Tetrahedron Letters, 2003, 44, 3863-3865, o similares, como se ilustra a continuación. Específicamente, pueden prepararse péptidos que tienen un grupo ariloxi o heteroariloxi en la cadena lateral haciendo reaccionar un alcohol en la cadena lateral con un complejo triarilborano-piridina en presencia de acetato de cobre (II). A continuación, n representa el número de grupos metileno y puede ser cualquier número entero igual o mayor que 1.



[0298]

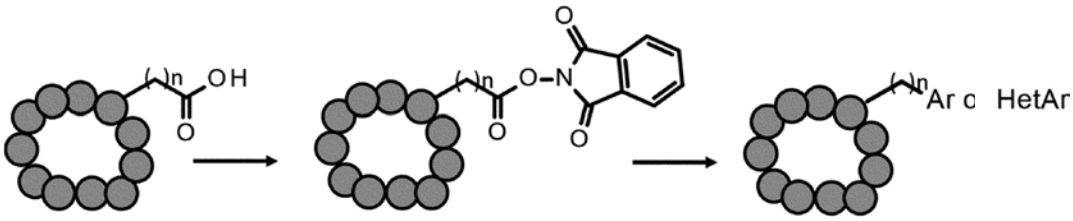
Pueden prepararse péptidos que tienen un grupo éter, excluidos los grupos ariloxi o heteroariloxi, en la cadena lateral según el método de síntesis general de péptidos descrito en los presentes Ejemplos utilizando como materia prima un aminoácido Fmoc que tenga el grupo éter diana en la cadena lateral o, de manera alternativa, pueden prepararse usando un péptido que tenga un alcohol en la cadena lateral como precursor por referencia al método de síntesis general de péptidos descrito en Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54, 4815-4830 o en Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 57, 159-170, como se ilustra a continuación. Específicamente, pueden prepararse péptidos que tienen el grupo éter diana en la cadena lateral haciendo reaccionar un péptido que tenga un alcohol con un agente de eterificación (tal como un haluro de alquilo) en presencia de óxido de plata (I), o haciendo reaccionar un péptido que tenga un alcohol con un agente de eterificación (tal como un haluro de alquilo) usando una solución acuosa de hidróxido de sodio como base en presencia de un catalizador de transferencia de fases tal como una sal de tetraalquilamonio.



[0299]

(Método de preparación de péptidos que contienen un grupo arilo o heteroarilo en la cadena lateral)

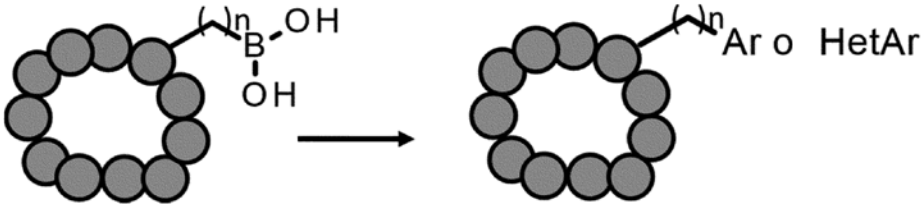
Pueden prepararse péptidos que contienen un grupo arilo o heteroarilo en la cadena lateral según el método de síntesis general de péptidos descrito en los presentes Ejemplos utilizando como materia prima un aminoácido Fmoc que tenga el grupo arilo o heteroarilo diana en la cadena lateral o, de manera alternativa, pueden prepararse usando un péptido que tenga un ácido carboxílico en la cadena lateral como precursor por referencia al método descrito en J. Am. Chem. Soc., 2016, 138, 5016-5019 o similar, como se ilustra a continuación. Específicamente, pueden prepararse péptidos que tienen un grupo arilo o heteroarilo diana en la cadena lateral por activación de un péptido que tenga un ácido carboxílico en la cadena lateral con N-hidroxiftalimida y haciéndolo reaccionar con cualquier haluro de arilo o haluro de heteroarilo. A continuación, n representa el número de grupos metileno y puede ser cualquier número entero igual o mayor que 1.



[0300]

Como alternativa, los péptidos que tengan un grupo arilo o heteroarilo en la

cadena lateral también pueden sintetizarse mediante (la reacción de) acoplamiento de Suzuki utilizando un péptido que tenga un ácido borónico en la cadena lateral como precursor, como se ilustra a continuación. Específicamente, pueden prepararse péptidos diana que tienen un anillo aromático en la cadena lateral mediante la síntesis de un péptido precursor utilizando como materia prima un aminoácido Fmoc que tenga un ácido borónico en la cadena lateral y haciéndolo reaccionar con cualquier haluro de arilo en presencia de un catalizador de paladio.

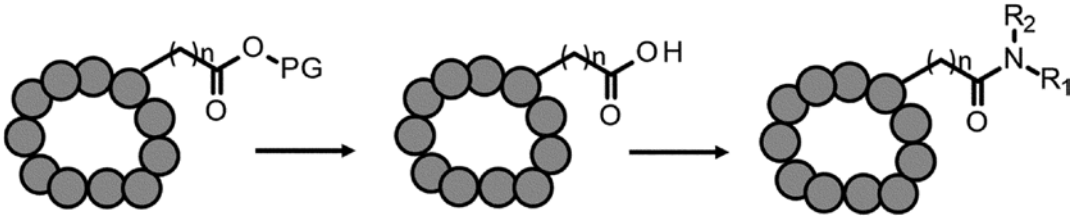


[0301]

(Método de preparación de péptidos que contienen un grupo amido en la cadena lateral)

Pueden sintetizarse péptidos que contienen un grupo amido en la cadena lateral utilizando como materia prima un aminoácido Fmoc que tenga el grupo amido diana en la cadena lateral o, de manera alternativa, pueden sintetizarse por amidación de un péptido que tenga un ácido carboxílico en la cadena lateral como precursor, como se ilustra a continuación. Específicamente, pueden obtenerse péptidos diana que tienen un grupo amido diana en la cadena lateral por desprotección de un péptido que tenga un ácido carboxílico protegido en la

cadena lateral para sintetizar un péptido precursor que tenga un ácido carboxílico en la cadena lateral, y condensarlo con cualquier amina usando un agente de condensación tal como HATU. A continuación, n representa el número de grupos metileno y puede ser cualquier número entero igual o mayor que 1.

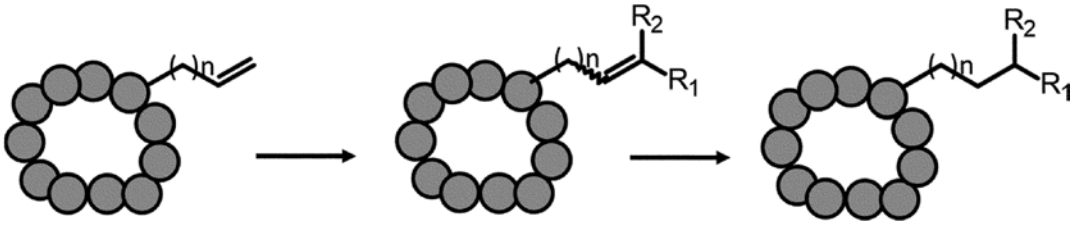


[0302]

(Síntesis de péptidos que contienen un doble enlace en la cadena lateral)

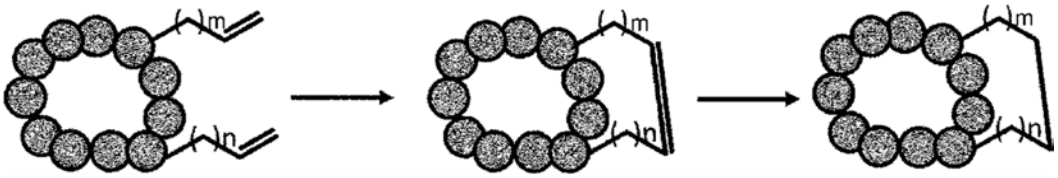
Pueden sintetizarse péptidos que contienen un doble enlace en la cadena lateral utilizando como materia prima un aminoácido Fmoc que tenga el doble enlace diana en la cadena lateral o, de manera alternativa, pueden prepararse por funcionalización de una olefina terminal. Específicamente, puede sintetizarse un péptido que tenga una olefina terminal en la cadena lateral según el método de síntesis general de péptidos descrito en los presentes Ejemplos, y la cadena lateral puede convertirse posteriormente en una cadena lateral que tenga una olefina altamente sustituida mediante acoplamiento con un sustrato que tenga cualquier tipo de olefina terminal a través de una reacción de metátesis de olefinas. Además, la cadena lateral puede convertirse en una cadena lateral correspondiente por reducción de la olefina por reacción de hidrogenación. A continuación, n representa el número de grupos metileno y puede ser cualquier

número entero igual o mayor que 1.



[0303]

También pueden prepararse péptidos con una cadena principal peptídica entrecruzada utilizando un péptido que tenga varios dobles enlaces en la cadena lateral. Específicamente, pueden prepararse compuestos entrecruzados por síntesis de un péptido que tenga olefinas terminales en dos sitios en la cadena lateral según el método de síntesis general de péptidos descrito en los presentes Ejemplos, y con entrecruzamiento adicional de las dos olefinas mediante la reacción de metátesis de olefinas por referencia a Nature Protocols, 2011, 6, 761-771. Además, pueden prepararse compuestos entrecruzados con alquilenos saturados por reducción de las olefinas mediante una reacción de hidrogenación. m y n representan el número de grupos metileno y pueden ser, de manera independiente, cualquier número entero igual o mayor que 1.

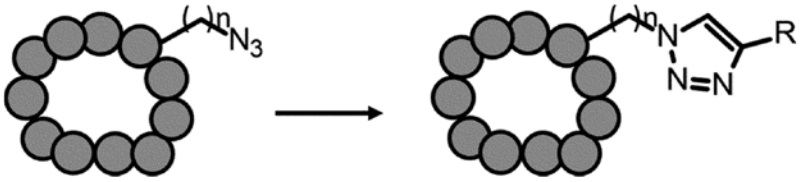


[0304]

(Síntesis de péptidos que contienen un triazol en la cadena lateral)

Pueden prepararse péptidos que tienen un triazol en la cadena lateral mediante

reacción click con un grupo azido. Específicamente, pueden prepararse péptidos que tienen un grupo azido en la cadena lateral mediante síntesis de un péptido que tenga un grupo azido en la cadena lateral según el método de síntesis general de péptidos descrito en los presentes Ejemplos, y acoplando el péptido con cualquier (tipo de) acetileno en presencia de yoduro de cobre (I) por referencia a Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, 19, 4130-4133, o similares. A continuación, n representa el número de grupos metileno y puede ser cualquier número entero igual o mayor que 1.

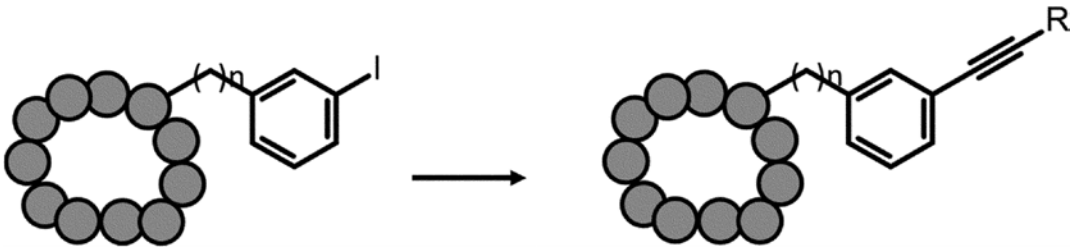


[0305]

(Síntesis de péptidos que contienen un grupo arilo sustituido con un grupo alquinilo en la cadena lateral)

Pueden sintetizarse péptidos que contienen un grupo arilo sustituido con un grupo alquinilo en la cadena lateral mediante la reacción de acoplamiento de Sonogashira con un grupo haluro de arilo. Específicamente, puede prepararse la conversión a péptidos que tienen un grupo arilo sustituido con un grupo alquinilo en la cadena lateral mediante síntesis de un péptido que tenga un grupo yoduro de arilo en la cadena lateral según el método de síntesis general de péptidos descrito en los presentes Ejemplos, y acoplando el péptido con cualquier (tipo de) acetileno en presencia de yoduro de cobre (I). A continuación, n representa

el número de grupos metileno y puede ser cualquier número entero igual o mayor que 1.



[0306]

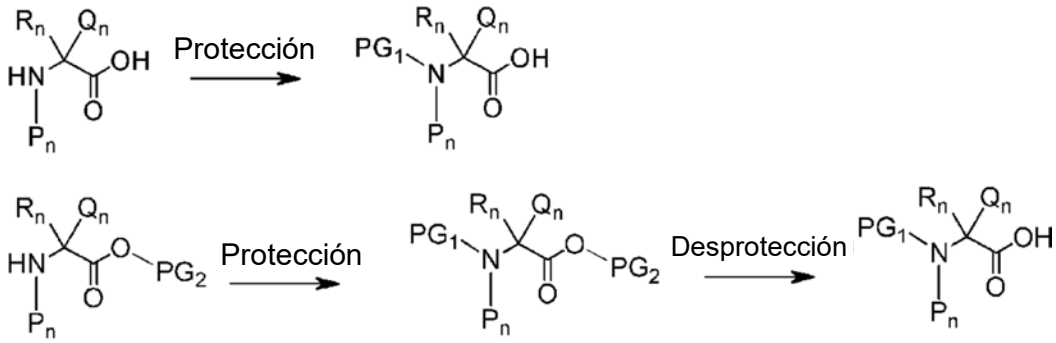
(Métodos generales de preparación para aminoácidos no naturales)

A continuación, se muestran los métodos generales de preparación de aminoácidos no naturales con C-terminal libre cuando los átomos de nitrógeno de los aminoácidos están protegidos. En los siguientes esquemas, PG_1 y PG_1' representan, cada uno, a un grupo protector para un átomo de nitrógeno; PG_2 y PG_2' representan, cada uno, a un grupo protector para un átomo de oxígeno; PG_3 y PG_4 representan, cada uno, a un grupo protector para una cadena lateral de aminoácido; R_n y Q_n representan, cada uno, a una cadena lateral de un aminoácido; P_n representa a un sustituyente para un átomo de nitrógeno; P' representa un alquilo C_1-C_5 y R, R', R'' y R''' representan, cada uno, a un sustituyente para un hidrógeno o un grupo amino. En los métodos de preparación de aminoácidos que se muestran a continuación, un grupo funcional que sea distinto del grupo funcional diana puede provocar una reacción química. En tal caso, solo se puede permitir que proceda la reacción deseada mediante la introducción de un grupo protector en un grupo funcional no diana. Los ejemplos

de tales reacciones de introducción y eliminación de un grupo protector incluyen los métodos que se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis" de Greene (5° edición, John Wiley & Sons 2014). En el caso de las reacciones de conversión de grupos funcionales del compuesto, se puede consultar "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" (5° edición) de Larrock o "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" (8° edición. de Smith.

[0307]

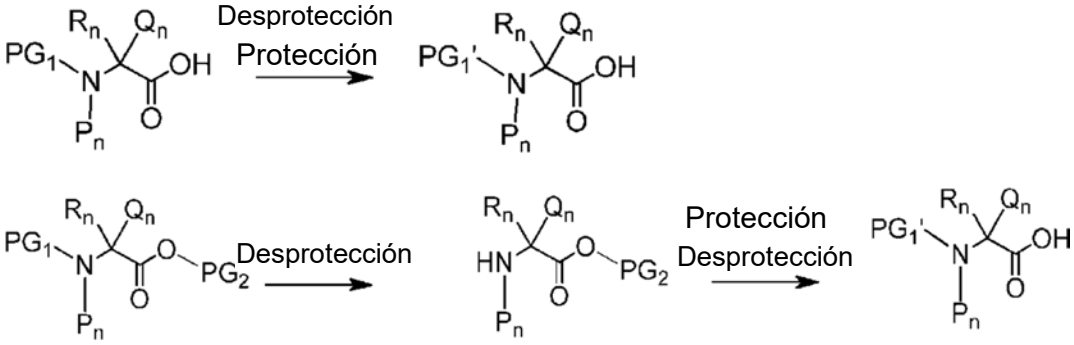
Los aminoácidos no naturales con un grupo protector (PG_1) introducido sobre el átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse usando el siguiente método. Los aminoácidos no naturales con C-terminal libre diana pueden prepararse por introducción de un grupo protector en un aminoácido N-terminal libre disponible en forma comercial y desprotegiéndolo según sea necesario, de acuerdo con los métodos convencionales.



[0308]

Los aminoácidos no naturales con un grupo protector (PG_1) introducido sobre el

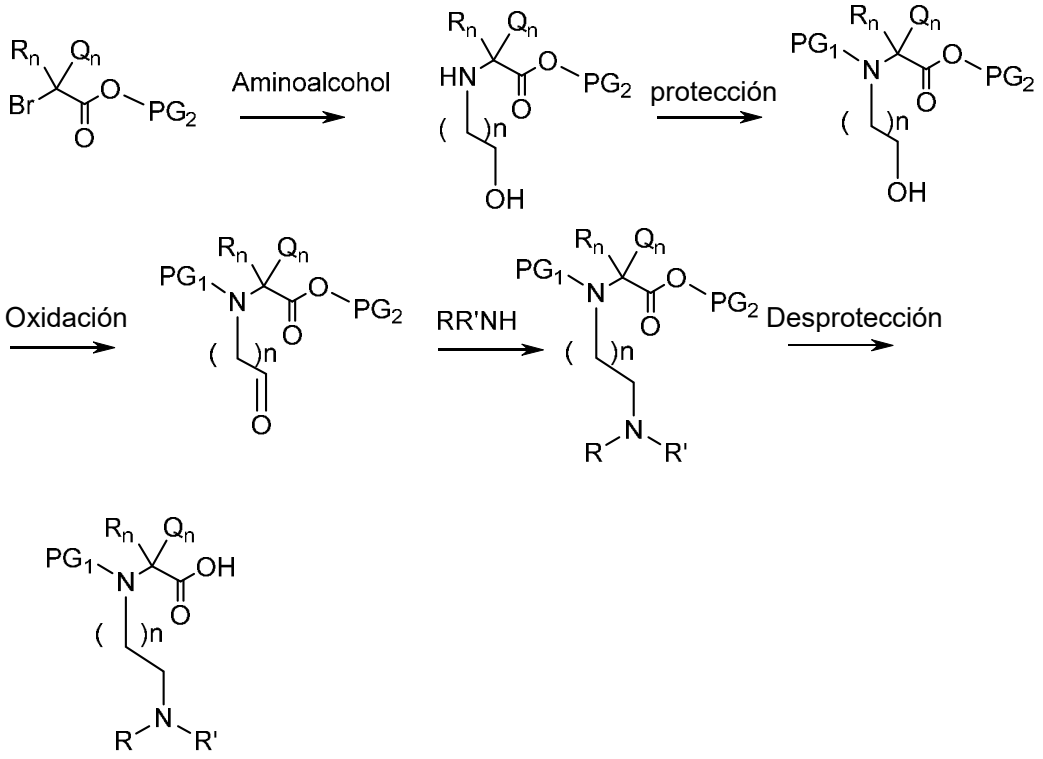
átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse usando el siguiente método. Los aminoácidos no naturales con C-terminal libre diana pueden prepararse por desprotección de un aminoácido al que se le haya introducido un grupo protector (PG_1) en el N-terminal disponible en forma comercial, y luego introduciéndole un grupo protector, según los métodos convencionales.



[0309]

Los aminoácidos no naturales con un grupo aminoalquilo introducido en el sustituyente (P_n) del átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse usando el siguiente método. Se hace reaccionar un derivado de un éster del ácido bromoacético disponible en forma comercial con un aminoalcohol según el método de King *et al.* (Tetrahedron Letters, 2002, 43(11), 1987-1990) y luego se introduce un grupo protector (PG_1) en el átomo de nitrógeno. A continuación, el grupo hidroxilo se oxida según el método de Dess *et. al.* (J. Org. Chem., 1983, 48[22], 4155-4156) y al grupo aldehído se lo somete a una aminación reductiva según el método de Borch *et al.* (J. Org. Chem. 1972, 37(10), 1673-1674) para introducir un grupo amino. A continuación, el aminoácido no natural C-terminal

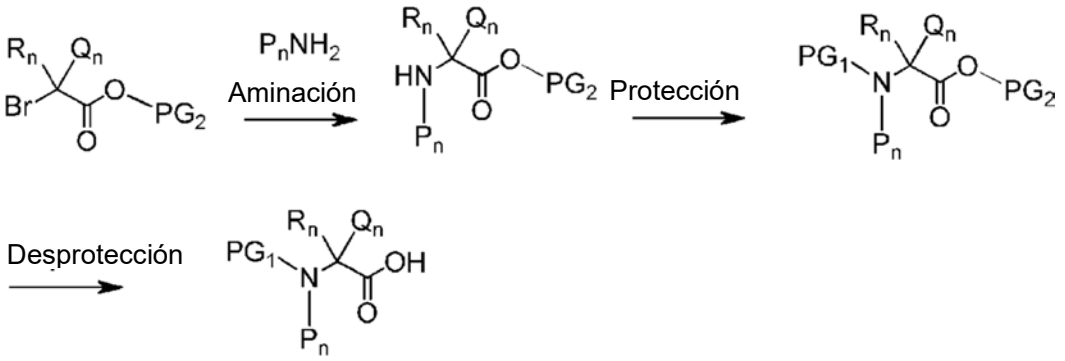
libre diana puede prepararse por desprotección del grupo protector para el átomo de oxígeno.



[0310]

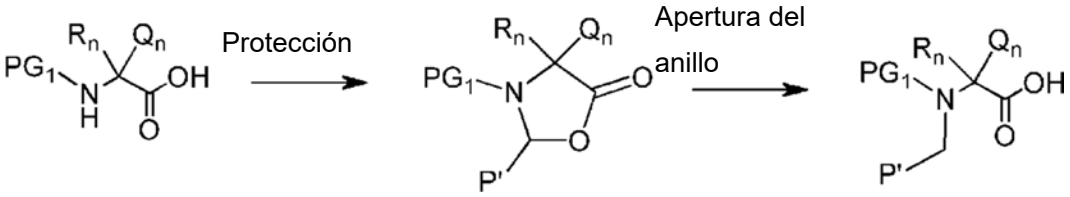
Los aminoácidos N-sustituidos también pueden prepararse mediante el siguiente esquema de introducción de un sustituyente (p_n) en el átomo de nitrógeno del aminoácido. Se hace reaccionar un derivado de un éster del ácido bromoacético disponible en forma comercial con una amina (P_nNH_2) en presencia de una base, y luego se introduce un grupo protector (PG_1) en el átomo de nitrógeno. A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse por desprotección del grupo protector para el átomo de

oxígeno.



[0311]

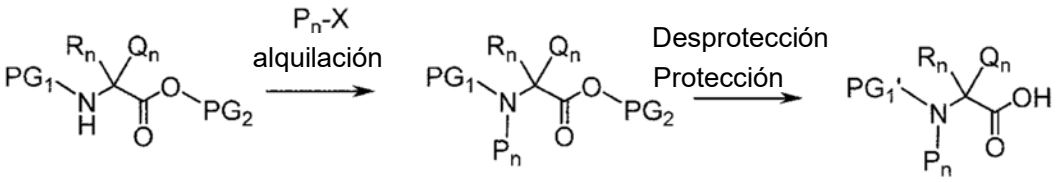
Los aminoácidos no naturales con un grupo -CH_2-P' introducido sobre el átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse según el siguiente esquema. Un compuesto de oxazolidinona con un grupo protector cíclico introducido puede obtenerse por acción de un aldehído sobre un aminoácido C-terminal libre disponible en forma comercial según el método de Freidinger *et al.* (J. Org. Chem., 1983, 48(1), 77-81). A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante reacción de apertura del anillo.



[0312]

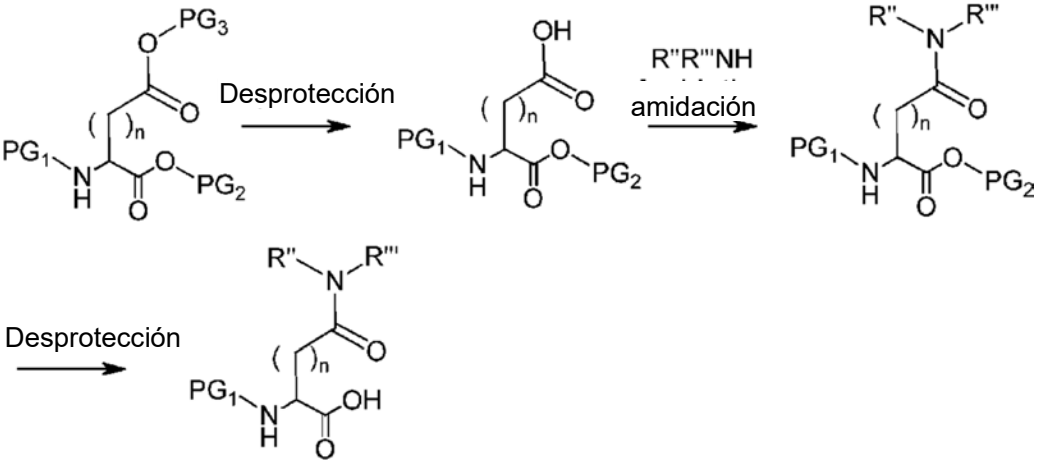
Los aminoácidos no naturales con un grupo P_n introducido sobre el átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse según el siguiente esquema. El grupo P_n puede introducirse sobre un aminoácido C-terminal libre disponible en forma comercial que un agente alquilante (P_n-X) actúe sobre aquel en presencia

de una base. A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre puede prepararse por desprotección del grupo protector C-terminal.



[0313]

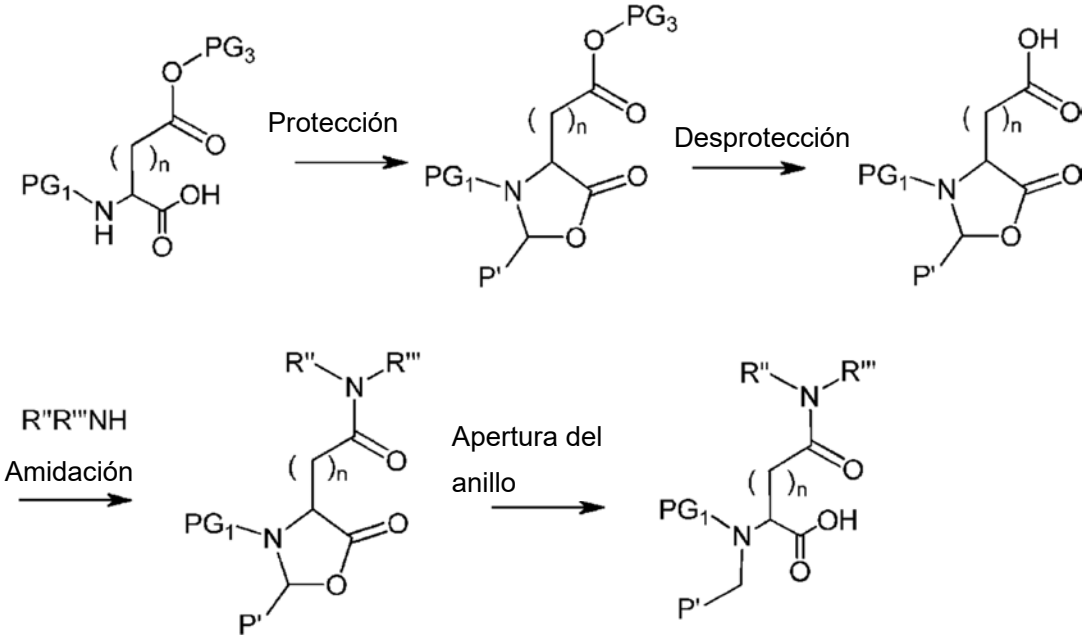
Los aminoácidos no naturales con un grupo amido introducido sobre la cadena lateral aminoácida pueden prepararse según el siguiente esquema. Un grupo amido puede introducirse sobre la cadena lateral por desprotección de un aminoácido protegido disponible en forma comercial (n = 1 o 2) y luego permitiendo la acción de una amina (R''R'''NH) sobre el ácido carboxílico resultante. A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre puede prepararse por desprotección del grupo protector C-terminal.



[0314]

Los aminoácidos no naturales con un grupo amido introducido sobre la cadena

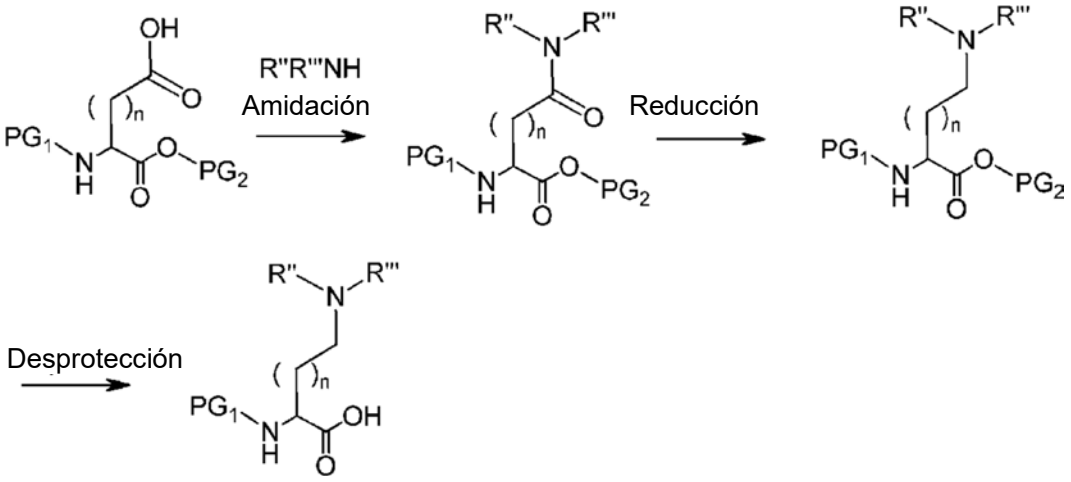
lateral aminoácida y un grupo -CH_2-P' introducido sobre el átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse según el siguiente esquema. Un compuesto de oxazolidinona con un grupo protector cíclico introducido puede obtenerse por acción de un aldehído sobre un aminoácido protegido disponible en forma comercial (n = 1 o 2) según el método de Freidinger *et al.* (J. Org. Chem., 1983, 48(1), 77-81). A continuación, puede obtenerse una amida desprotegiendo el grupo protector de la cadena lateral y luego permitiendo la acción de una amina (R''R'''NH) sobre él. A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante reacción de apertura del anillo.



[0315]

Los aminoácidos no naturales con un grupo amino introducido sobre la cadena lateral aminoácida pueden prepararse según el siguiente esquema. Un grupo

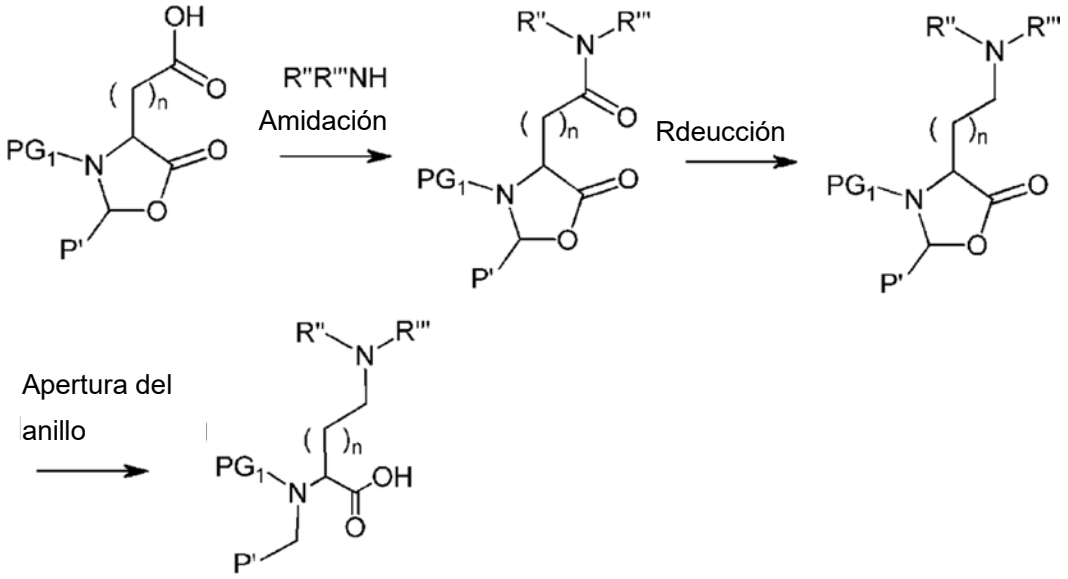
amino puede introducirse sobre la cadena lateral permitiendo la acción de una amina (R''R'''NH) sobre el grupo carboxilo de un aminoácido protegido disponible en forma comercial (n = 1 o 2) A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre puede prepararse mediante una reacción de reducción según el método de Reeves *et al.* (Advanced Synthesis & Catalysis, 2013, 355[1], 47-52) y luego desprotegiendo el grupo protector en posición C-terminal.



[0316]

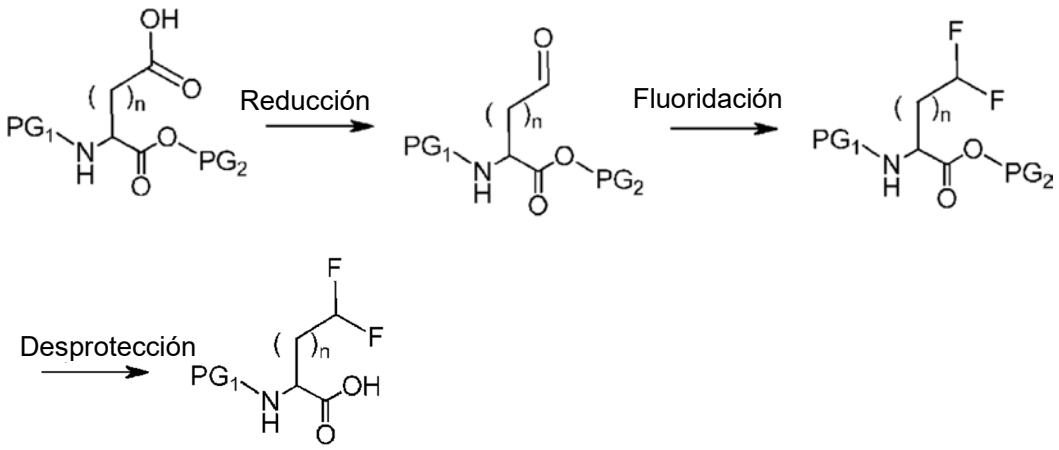
Los aminoácidos no naturales con un grupo amino introducido sobre la cadena lateral aminoácida y un grupo -CH_2-P' introducido sobre el átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse según el siguiente esquema. Un grupo amino puede introducirse sobre la cadena lateral permitiendo la acción de una amina (R''R'''NH) sobre el grupo carboxilo de un aminoácido protegido por un grupo protector cíclico (n = 1 o 2) A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante una reacción de reducción según el

método de Reeves *et al.* (Advanced Synthesis & Catalysis, 2013, 355[1], 47-52) y luego efectuando una reacción de apertura del anillo.



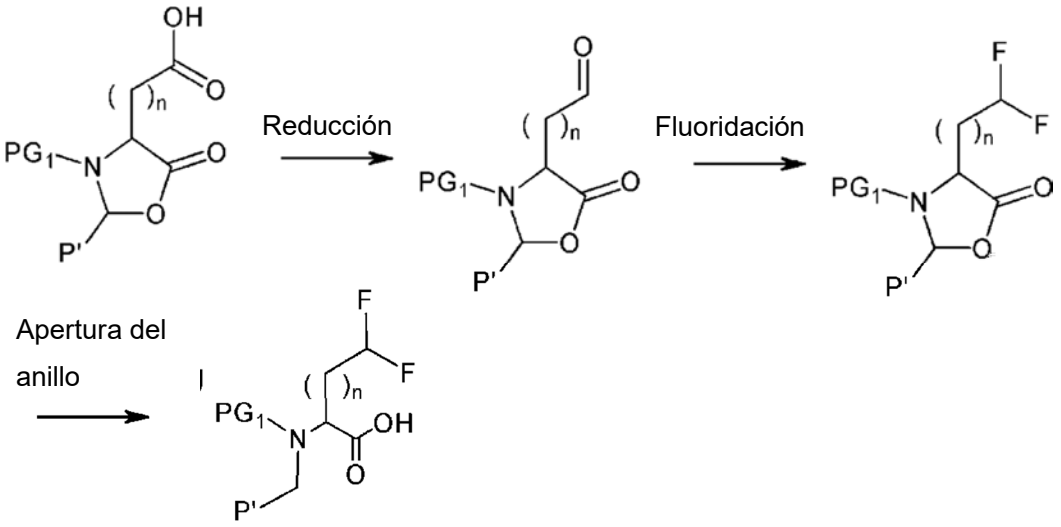
[0317]

Los aminoácidos no naturales con un grupo fluoroalquilo introducido sobre la cadena lateral aminoácida pueden prepararse según el siguiente esquema. El grupo carboxilo de un aminoácido protegido disponible en forma comercial (n = 1 o 2) puede reducirse y convertirse en un grupo aldehído según un método convencional, y el grupo aldehído puede convertirse en un grupo difluorometilo por introducción de un átomo de flúor según un método convencional. A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre puede prepararse por desprotección del grupo protector C-terminal.



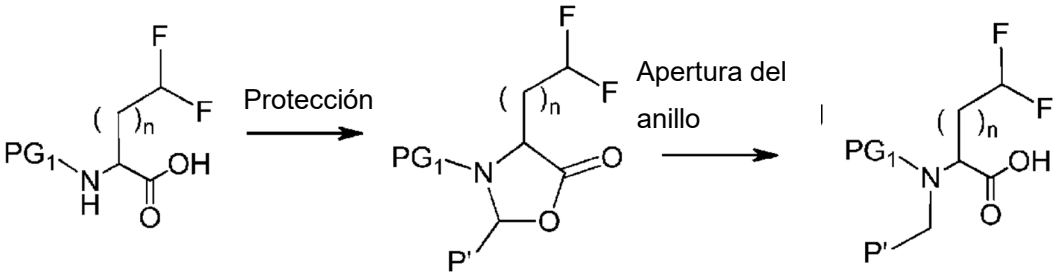
[0318]

Los aminoácidos no naturales con un grupo fluoroalquilo introducido sobre la cadena lateral aminoácida y un grupo -CH_2-P' introducido sobre el átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse según el siguiente esquema. El grupo carboxilo de un aminoácido protegido por un grupo protector cíclico (n = 1 o 2) puede reducirse y convertirse en un grupo aldehído según un método convencional, y el grupo aldehído puede convertirse en un grupo difluorometilo por introducción de un átomo de flúor según un método convencional. A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre puede prepararse por apertura del anillo del grupo protector C-terminal cíclico.



[0319]

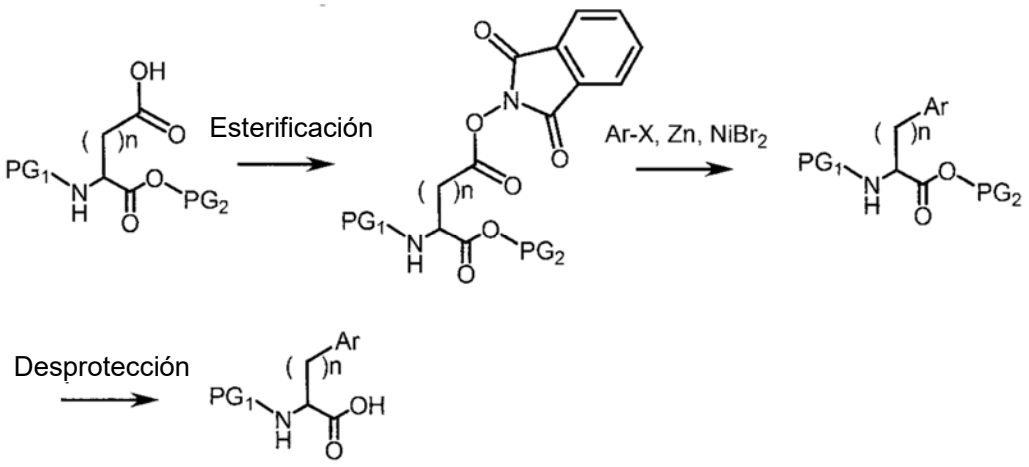
Los aminoácidos no naturales C-terminal libres con un grupo fluoroalquilo introducido sobre la cadena lateral aminoácida y un grupo -CH_2-P' introducido sobre el átomo de nitrógeno del aminoácido también pueden prepararse según el método que se muestra a continuación.



[0320]

Los aminoácidos no naturales con un grupo arilo o un grupo heteroarilo (a tales grupos se los denomina "Ar" en el esquema) introducido sobre la cadena lateral aminoácida pueden prepararse según el siguiente esquema. Puede introducirse un grupo N-hidroxiftalimida (NHPI) sobre la cadena lateral permitiendo la acción

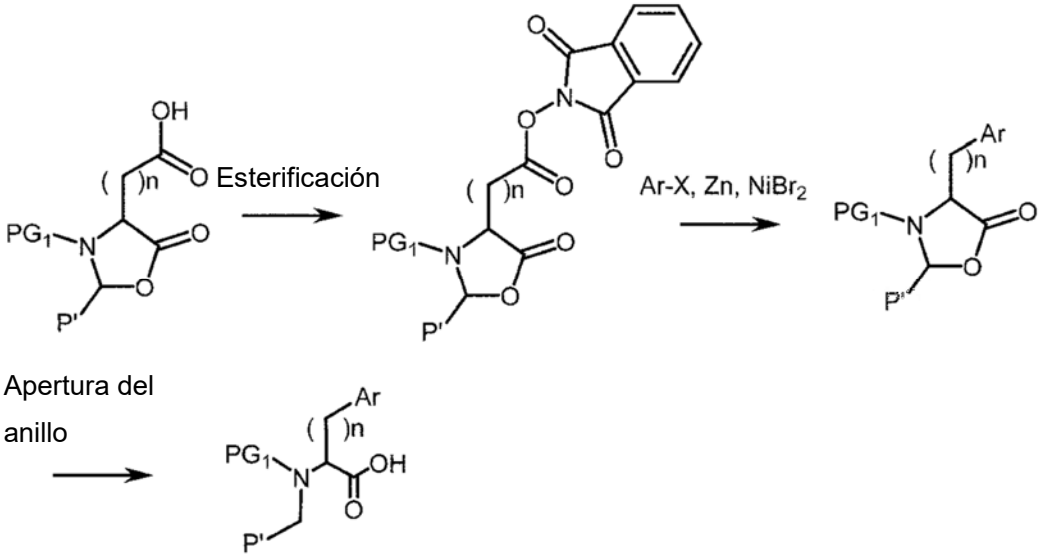
de la NHPI sobre el grupo carboxilo de un aminoácido protegido (n = 1 o 2). Un aminoácido no natural con un grupo arilo o heteroarilo introducido y con un grupo aralquilo o heteroaralquiilo en la cadena lateral puede prepararse permitiendo la reacción de un haluro de arilo o un haluro de heteroarilo según el método de Huihui *et al.* (J. Am. Chem. Soc., 2016, 138[15], 5016-5019). A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre puede prepararse por desprotección del grupo protector C-terminal.



[0321]

Los aminoácidos no naturales con un grupo arilo o un grupo heteroarilo (a tales grupos se los denomina "Ar" en el esquema) introducido sobre la cadena lateral aminoácida y con un grupo -CH_2-P' introducido en el átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse según el siguiente esquema. Un grupo N-hidroxiftalimida (NHPI) puede introducirse sobre la cadena lateral permitiendo la acción del NHPI sobre el grupo carboxilo de un aminoácido protegido por un grupo protector cíclico (n = 1 o 2) Un aminoácido no natural con un grupo arilo o

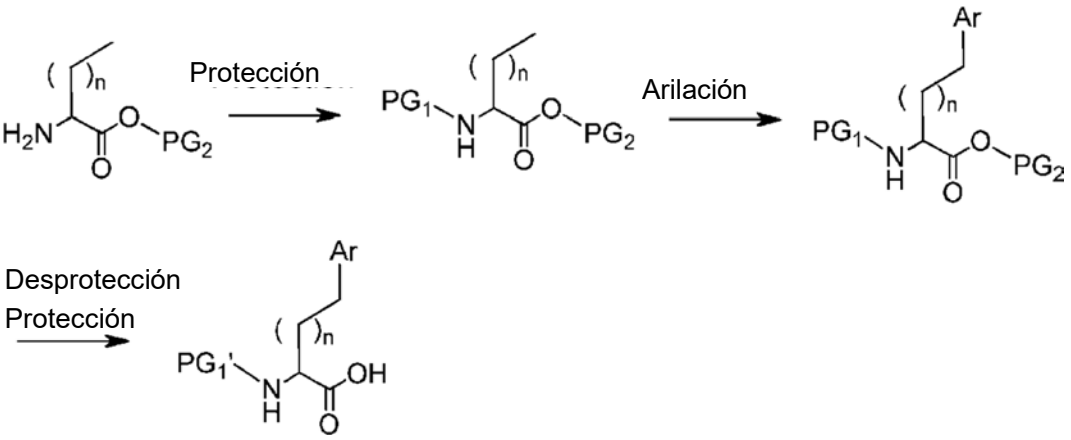
heteroarilo introducido y con un grupo aralquilo o heteroaralquiilo en la cadena lateral y que está protegido por un grupo protector cíclico puede prepararse permitiendo la reacción de un haluro de arilo o un haluro de heteroarilo según el método de Huihui *et al.* (J. Am. Chem. Soc., 2016, 138[15], 5016-5019). A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante reacción de apertura del anillo.



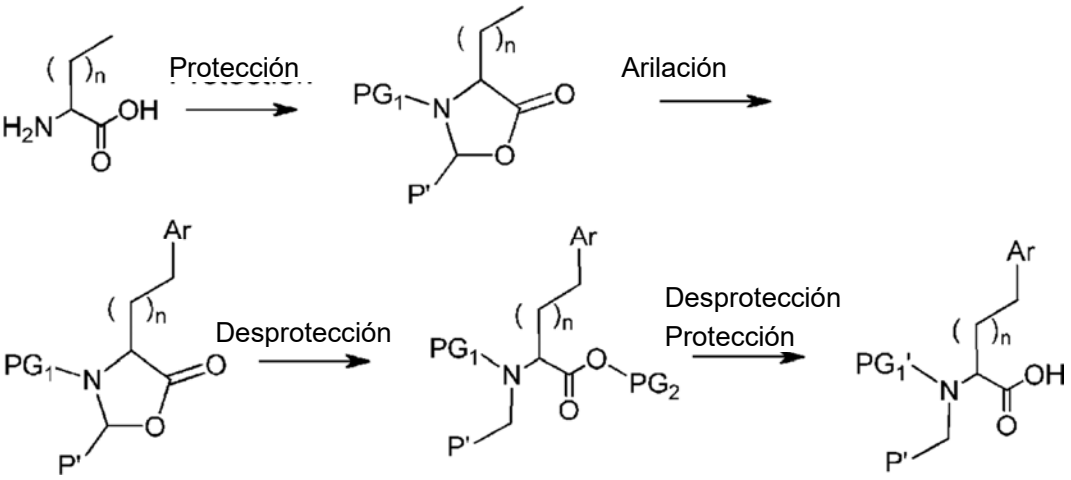
[0322]

Los aminoácidos no naturales con un grupo arilo o un grupo heteroarilo (a tales grupos se los denomina "Ar" en el esquema) introducido sobre la cadena lateral aminoácida pueden prepararse según el siguiente esquema. Un aminoácido no natural con un grupo arilo o heteroarilo introducido y con un grupo aralquilo o heteroaralquiilo en la cadena lateral puede prepararse mediante la introducción de un grupo protector sobre un grupo amino protegido disponible en forma comercial (n = 0 o 1) y luego permitiendo la reacción de un haluro de arilo o un

haluro de heteroarilo según el método de He *et al.* (Org. Lett. 2014, 16[24], 6488-6491). A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante una reacción de desprotección y una reacción de introducción de un grupo protector.



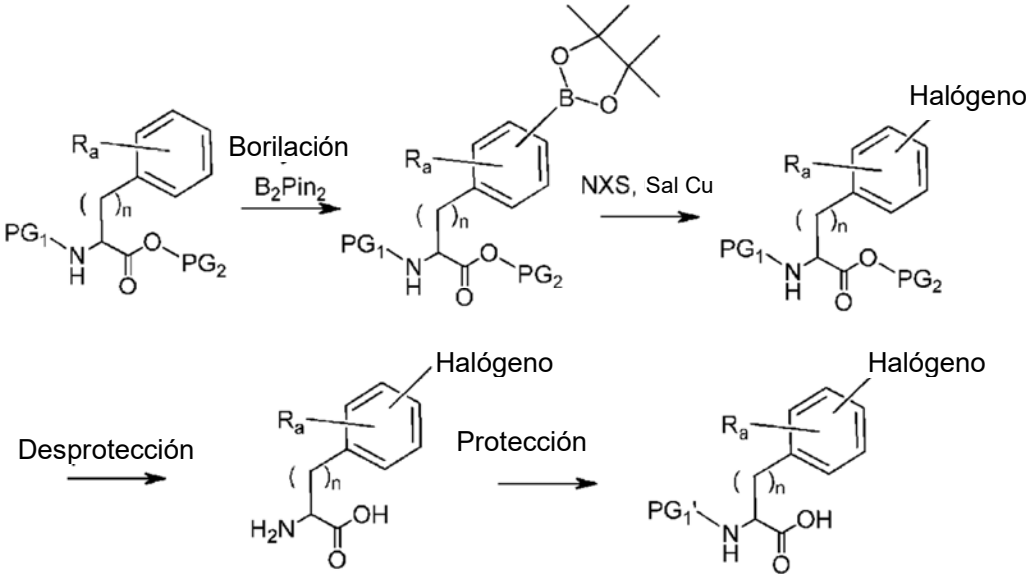
[0323]



[0324]

Los aminoácidos no naturales con un átomo de halógeno introducido sobre el grupo aralquilo de la cadena lateral aminoácida pueden prepararse según el

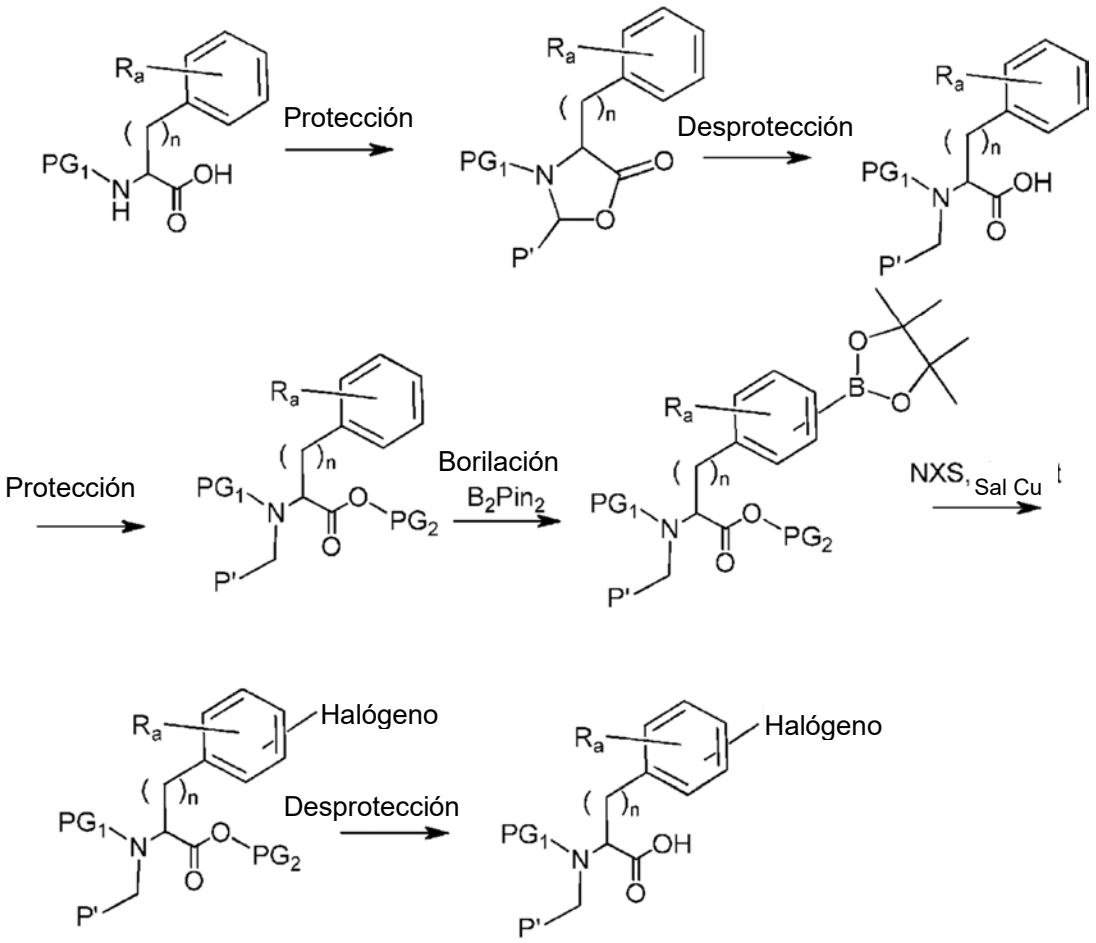
siguiente esquema. Puede introducirse un éster del ácido borónico en el grupo aralquilo (n = 1 a 3) que puede tener un sustituyente (R_a) en la cadena lateral aminoácida según el método de Ishiyama *et al.* (J. Am. Chem. Soc. 2002, 124[3], 390-391). Puede introducirse un átomo de halógeno en el grupo borilo introducido utilizando N-halosuccinimida según el método de Lindner *et al.* (Chem. Eur. J., 2016, 22, 13218-13235). El aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante la introducción apropiada de un grupo protector en el aminoácido no natural obtenido y la posterior eliminación del grupo protector, según sea necesario.



[0325]

Los aminoácidos no naturales con un átomo de halógeno introducido sobre el grupo aralquilo de la cadena lateral aminoácida y un grupo -CH_2-P' introducido sobre el átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse según el

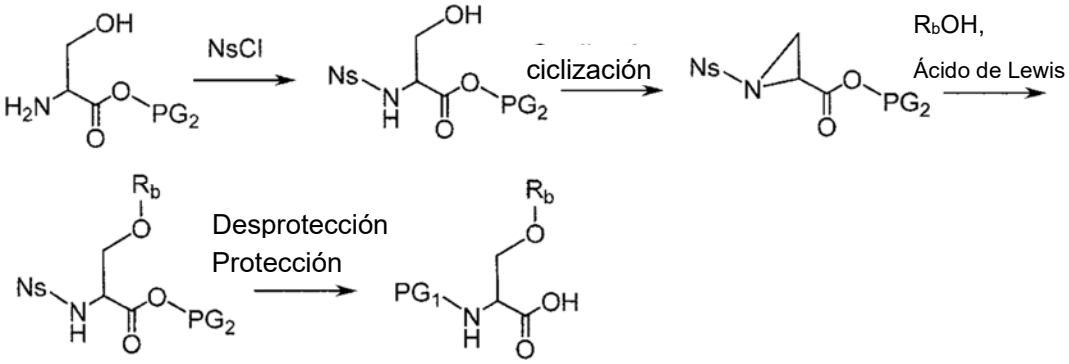
siguiente esquema. Puede introducirse un éster del ácido borónico en el grupo arilo del aminoácido que tiene un grupo aralquilo (n = 1 a 3) que puede tener un sustituyente (R_a) en la cadena lateral aminoácida según el método de Ishiyama *et al.* (J. Am. Chem. Soc. 2002, 124[3], 390-391). Puede introducirse un átomo de halógeno en el grupo borilo introducido utilizando N-halosuccinimida según el método de Lindner *et al.* (Chem. Eur. J., 2016, 22, 13218-13235). El aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante la introducción apropiada de un grupo protector en el aminoácido no natural obtenido y la posterior eliminación del grupo protector, según sea necesario.



[0326]

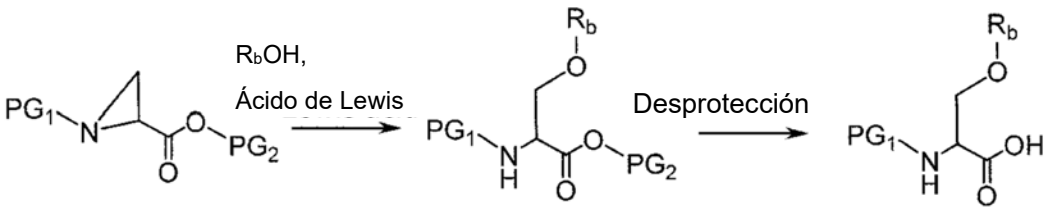
Los aminoácidos no naturales con un grupo alcoxi o aralcoxi opcionalmente sustituido (R_bO) en la cadena lateral aminoácida pueden prepararse según el siguiente esquema. Puede obtenerse un compuesto ciclado según el método de Mitsunobu *et al.* (Synthesis, 1981, 1, 1-28) tras la introducción de un grupo N-alquil nitrobencenosulfonamida (nosyl, Ns) en un derivado de serina disponible en forma comercial según un método convencional. Puede obtenerse un éter de serina mediante apertura del anillo del compuesto ciclado con un alcohol

adecuado (R_bOH) en presencia de un ácido de Lewis tal como $BF_3 \cdot OEt_2$. El aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante la introducción apropiada de un grupo protector en el aminoácido no natural obtenido y la posterior eliminación del grupo protector, según sea necesario.



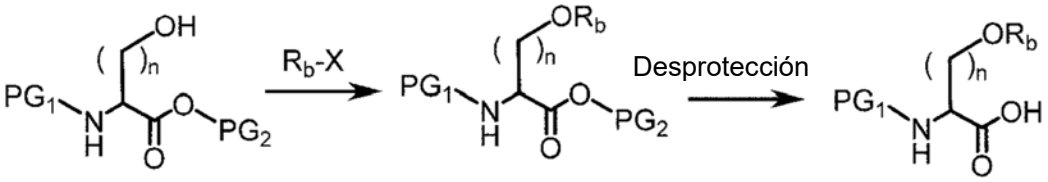
[0327]

Los aminoácidos no naturales con un grupo alcoxi o aralcoxi opcionalmente sustituido (R_bO) en la cadena lateral aminoácida pueden prepararse según el siguiente esquema. Puede obtenerse un éter de serina mediante apertura del anillo de un compuesto cíclico disponible en forma comercial con un alcohol adecuado (R_bOH) en presencia de un ácido de Lewis tal como $BF_3 \cdot OEt_2$, según un método convencional. El aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante la introducción apropiada de un grupo protector en el aminoácido no natural obtenido y la posterior eliminación del grupo protector, según sea necesario.



[0328]

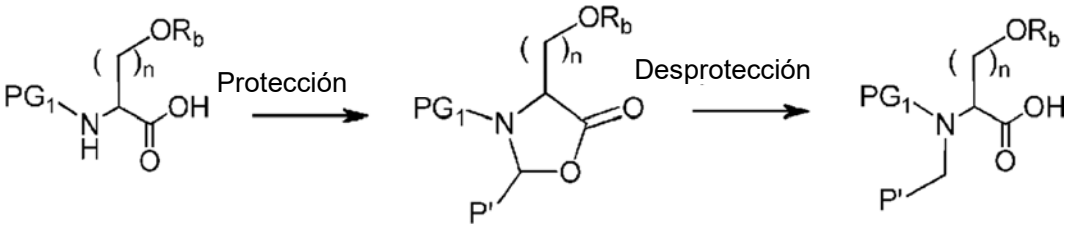
Los aminoácidos no naturales con un grupo alcoxi o aralcoxi opcionalmente sustituido (-OR_b) en la cadena lateral aminoácida pueden prepararse según el siguiente esquema. Puede obtenerse un compuesto de éter de serina por acción de un agente alquilante (R_b-X) sobre un derivado de serina disponible en forma comercial (n = 1 o 2) en presencia de una base adecuada, según el método de Williamson *et al.* (Liebigs Ann. Chem. 1851, 77, 37-49). Cuando R_b tiene un grupo funcional convertible adicional, R_b puede convertirse en un grupo funcional diana mediante la conversión del grupo funcional adicional. Los ejemplos de tal conversión del grupo funcional adicional incluyen la reacción de reducción de enlaces. A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse por desprotección del aminoácido no natural obtenido.



[0329]

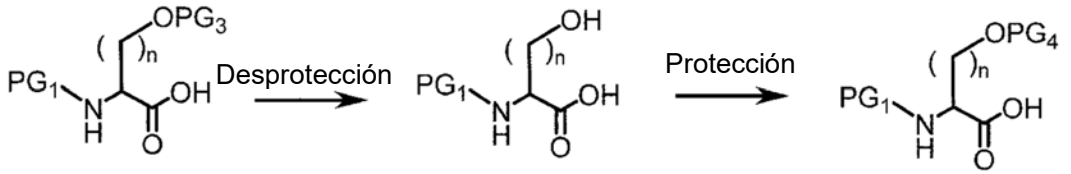
Los aminoácidos no naturales con un grupo alcoxi o aralcoxi opcionalmente sustituido (-OR_b) en la cadena lateral aminoácida y con un grupo introducido en el átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse según el siguiente

esquema. Un compuesto de oxazolidinona con un grupo protector cíclico introducido puede obtenerse por acción de un aldehído sobre un derivado de serina disponible en forma comercial o un derivado de serina preparado por el método descrito anteriormente (n = 1 o 2) según el método de Freidinger *et al.* (J. Org. Chem., 1983, 48(1), 77-81). A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante reacción de apertura del anillo.



[0330]

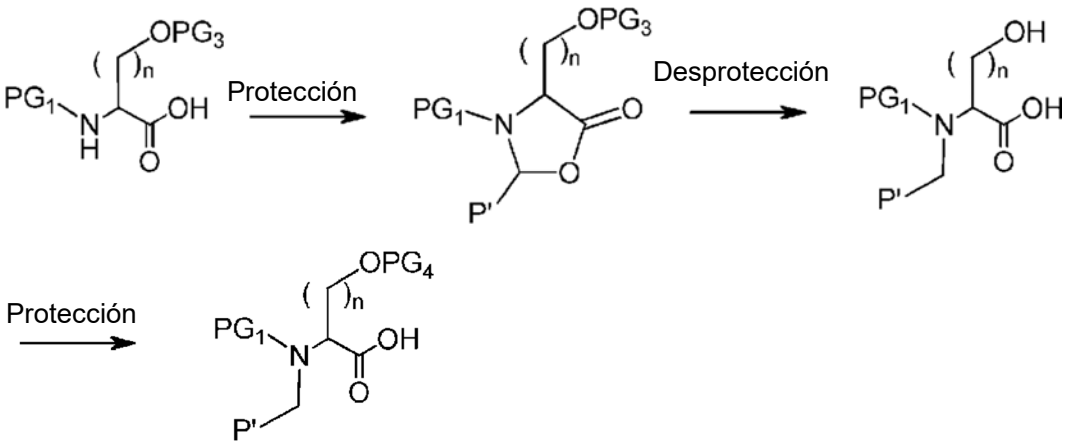
Los aminoácidos no naturales con un grupo hidroxilo protegido en la cadena lateral aminoácida pueden prepararse según el siguiente esquema. El aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante la introducción apropiada de un grupo protector en el derivado de serina disponible en forma comercial o de un derivado de serina preparado por el método descrito anteriormente (n = 1 o 2) y la posterior eliminación de tal derivado de serina.



[0331]

Los aminoácidos no naturales con un grupo hidroxilo protegido en la cadena lateral aminoácida y un grupo -CH_2-P' introducido sobre el átomo de nitrógeno

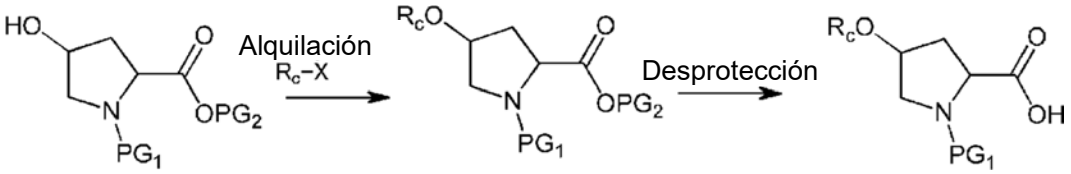
del aminoácido pueden prepararse según el siguiente esquema. Un compuesto de oxazolidinona con un grupo protector cíclico introducido puede obtenerse por acción de un aldehído sobre un derivado de serina disponible en forma comercial o un derivado de serina preparado por el método descrito anteriormente (n = 1 o 2) según el método de Freidinger *et al.* (J. Org. Chem., 1983, 48(1), 77-81). A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante una reacción de apertura del anillo y una reacción de introducción de un grupo protector.



[0332]

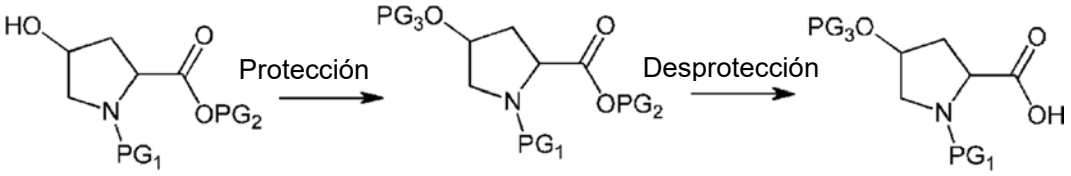
Los aminoácidos no naturales cíclicos con un sustituyente (R_c) introducido sobre el grupo hidroxilo del aminoácido cíclico pueden prepararse según el siguiente esquema. El grupo hidroxilo de un aminoácido cíclico disponible en forma comercial puede convertirse en el grupo -OR_c diana mediante la introducción apropiada de un grupo funcional. Como reacción por la conversión del grupo funcional, puede producirse un enlace éter por permitir que el agente alquilante

(R_c-X) reaccione en presencia de una base adecuada, según el método de Williamson *et al.* (Liebigs Ann. Chem. 1851, 77, 37-49). Cuando R_c tiene un grupo funcional convertible adicional, R_c puede convertirse en un grupo funcional diana mediante la conversión del grupo funcional adicional. A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante reacción de desprotección.



[0333]

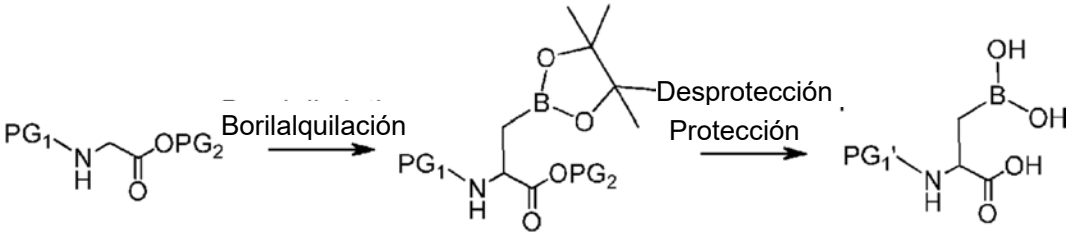
Los aminoácidos no naturales cíclicos con un grupo protector (PG_3) introducido sobre el grupo hidroxilo del aminoácido cíclico pueden prepararse según el siguiente esquema. El aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante la introducción apropiada de un grupo protector a partir de un aminoácido cíclico disponible en forma comercial y la posterior eliminación del grupo protector.



[0334]

Los aminoácidos no naturales con un ácido borónico introducido sobre la cadena lateral aminoácida pueden prepararse según el siguiente esquema. Un

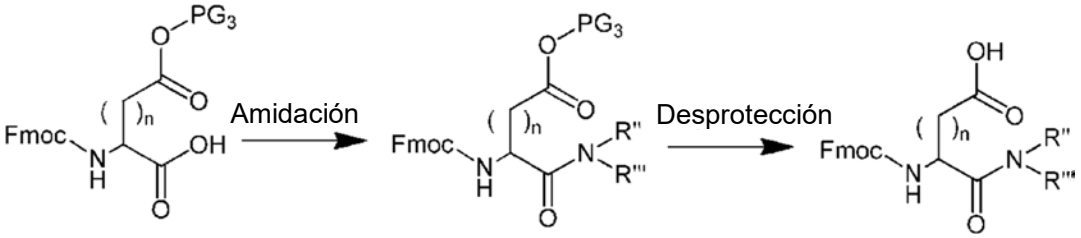
aminoácido no natural con un éster de ácido borónico introducido puede obtenerse por acción de un aldehído sobre un derivado de glicina disponible en forma comercial según el método de Lee *et al.* (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, 19[17], 4887-5274). A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante la introducción o eliminación apropiadas de un grupo protector.



[0335]

(Síntesis 1 de aminoácidos no naturales Fmoc con un grupo carboxilo en la cadena lateral)

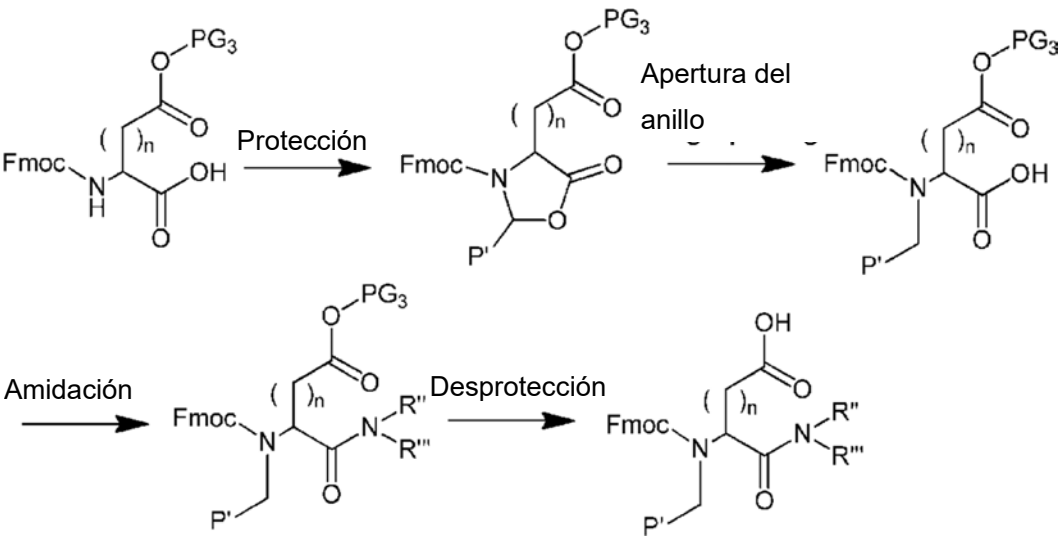
Los aminoácidos no naturales Fmoc con un grupo carboxilo en la cadena lateral pueden prepararse según el siguiente esquema. El grupo carboxilo de la cadena principal de un material de partida que está disponible de un proveedor comercial y que tiene un grupo carboxilo en la cadena lateral protegido por un PG_3 (n = 1 o 2) puede convertirse en un grupo amido por condensación con una amina (R''R'''NH) en presencia de un agente de condensación tal como DIC. A continuación, el aminoácido no natural Fmoc diana con un grupo carboxilo en la cadena lateral pueden prepararse por desprotección del PG_3.



[0336]

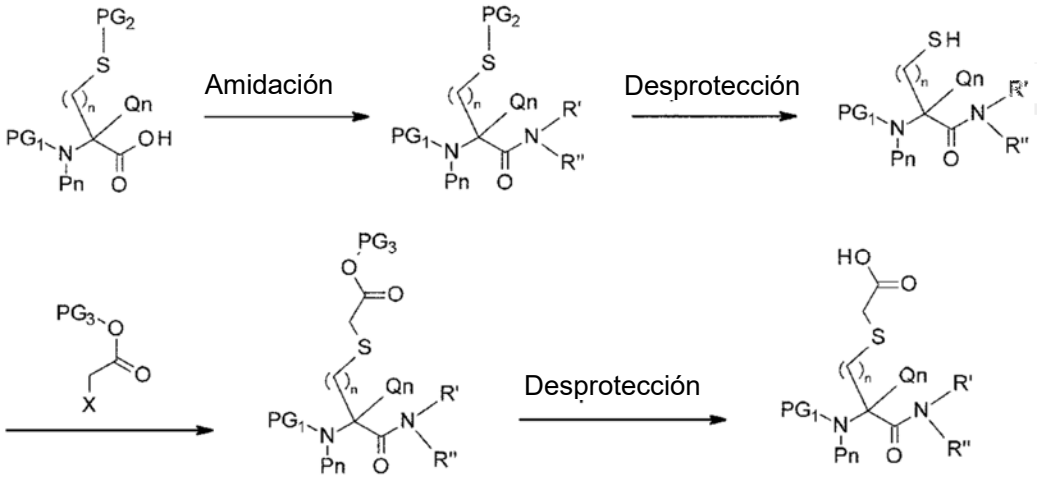
(Síntesis 2 de aminoácidos no naturales Fmoc con un grupo carboxilo en la cadena lateral)

Los aminoácidos no naturales Fmoc con un grupo carboxilo en la cadena lateral y un grupo -CH_2-P' introducido sobre el átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse según el siguiente esquema. El grupo carboxilo de la cadena principal de un material de partida que está disponible de un proveedor comercial y que tiene un grupo carboxilo en la cadena lateral protegido por un PG_3 (n = 1 o 2) puede convertirse en un grupo amido por condensación con una amina (R''R'''NH) en presencia de un agente de condensación tal como DIC. A continuación, el aminoácido no natural Fmoc diana con un grupo carboxilo en la cadena lateral pueden prepararse por desprotección del PG_3.



[0337]

Los aminoácidos no naturales (n = 1 o 2) con un grupo tioéter en la cadena lateral pueden prepararse según el siguiente esquema. Un aminoácido con un grupo tiol protegido en la cadena lateral fue sometido a una amidación con ácido carboxílico. Luego de la desprotección del grupo tiol, se lo hizo reaccionar con ácido acético halogenado con un ácido carboxílico protegido para formar un enlace tioéter. A continuación, el aminoácido no natural Fmoc con un grupo tioéter en la cadena lateral puede producirse por desprotección del ácido carboxílico de la cadena lateral.



[0338]

Pueden producirse péptidos que contienen un grupo tioéter en su cadena principal utilizando, como materia prima, el mencionado aminoácido con un grupo tioéter en la cadena lateral, pero de manera alternativa, también se pueden producir mediante el método de Roberts *et al.*, en el que una bromoacetamida N-terminal se hace reaccionar con una cadena lateral cisteínica (Tetrahedron Letters, 1998, 39, 8357-8360), o mediante el método de Robey *et al.*, en el que una cloroacetamida N-terminal se hace reaccionar con una cadena lateral cisteínica (Journal of Peptide Research, 2000, 56, 115-120).

[0339]

Los compuestos de la presente invención y sus sales y sus solvatos incluyen todos los estereoisómeros (tales como enantiómeros y diastereómero [incluidos los isómeros geométricos cis- y trans-]) de los compuestos diana obtenidos a través de los pasos de reacción anteriormente descritos, y los racematos y otras

mezclas de tales isómeros. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más puntos de asimetría, y la presente invención incluye las mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y los enantiómeros de tales compuestos.

[0340]

Cuando los compuestos según la presente invención se obtienen como formas libres, se los puede convertir en sales que pueden estar formadas por tales compuestos, o hidratos o solvatos de este, según los métodos convencionales.

[0341]

Cuando los compuestos según la presente invención se obtienen como sales, hidratos o solvatos de tales compuestos, se los puede convertir en las formas libres de tales compuestos, según los métodos convencionales.

[0342]

<Composiciones farmacéuticas>

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de péptidos cíclicos de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse mediante la incorporación de un vehículo farmacéuticamente aceptable, además del compuesto de péptido cíclico de la presente invención, una sal del compuesto de péptido cíclico o un solvato de este mediante métodos convencionales. Excipientes de uso habitual, aglutinantes, lubricantes, colorantes, correctores del aroma y el sabor y, según sea necesario, estabilizantes, emulgentes, promotores

de absorción, tensioactivos, reguladores del pH, conservantes, antioxidantes y similares pueden usarse para la formulación, los que se mezclan con ingredientes generalmente utilizados como materias primas en formulaciones farmacéuticas, y formulados mediante métodos convencionales.

Por ejemplo, las formulaciones orales se preparan mediante el agregado del compuesto de péptido cíclico de la presente invención o de una sal de este, y un excipiente y, según sea necesario, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un colorante, un corrector del aroma y el sabor y similares, y luego se los formula como polvo, gránulos finos, gránulos, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas y similares, mediante un método convencional.

[0343]

Los ejemplos de estos ingredientes incluyen aceites animales y vegetales tales como aceite de soja, sebo de vaca y glicéridos sintéticos; hidrocarburos tales como parafina líquida, escualano y parafina sólida; aceites a base de ésteres tales como miristato de octodecilo y miristato de isopropilo; alcoholes superiores tales como alcohol cetoestearílico y alcohol behenílico; resina de silicona; aceite de silicona; tensioactivos tales como éster de ácido graso de polioxietileno, éster de ácido graso de sorbitano; éster de ácido graso de glicerol; éster de ácido graso de sorbitano y polioxietileno; aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado y copolímero en bloque de polioxietileno y polioxipropileno; polímeros hidrosolubles tales como hidroxietilcelulosa, ácido poliacrílico, polímeros carboxivinílicos, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y metilcelulosa;

alcoholes inferiores tales como etanol e isopropanol; glicitoles tales como glicerol, propilenglicol, dipropilenglicol y sorbitol; azúcares tales como glucosa y sacarosa; polvos inorgánicos tales como anhídrido silícico y silicato de aluminio y magnesio, y agua purificada.

[0344]

Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, almidón de maíz, azúcar impalpable de baja humedad, glucosa, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina y dióxido de silicio.

[0345]

Los ejemplos de aglutinantes incluyen alcohol polivinílico, éter polivinílico, metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, polímero en bloque polipropilenglicol-polioxietileno y meglumina.

[0346]

Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón, goma agar, polvo de gelatina, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrina, pectina y carboximetilcelulosa cálcica.

[0347]

Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice y aceite vegetal hidrogenado.

[0348]

En el caso de los colorantes, se utilizan los que estén homologados como

aditivos para productos farmacéuticos. En el caso de los correctores del aroma y el sabor, se utilizan cacao en polvo, menta negra, alcanfor, polvo perfumado, aceite de menta, borneol (alcanfor de Borneo), corteza de canela en polvo y similares.

[0349]

Obviamente, estos comprimidos y gránulos pueden llevar recubrimiento de azúcar u otro tipo de recubrimiento apropiado según sea necesario. Cuando se preparan formulaciones líquidas tales como jarabes e inyectables, se formulan con el agregado de reguladores del pH, solubilizantes, reguladores de la tonicidad y similares y, según sea necesario, solubilizantes, estabilizantes y similares a los compuestos según la presente invención o las sales farmacológicamente aceptables de estos, utilizando métodos convencionales.

[0350]

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse parenteralmente en la forma de soluciones o suspensiones estériles inyectables con agua u otros líquidos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, podrían formularse combinándolos apropiadamente con vehículos o medios farmacológicamente aceptables, específicamente agua estéril, solución salina, aceites vegetales, emulgentes, agentes de suspensión, tensioactivos, estabilizantes, saborizantes, excipientes, vehículos, conservantes o aglutinantes, y luego mezclarse en las formas farmacéuticas unitarias requeridas en una formulación generalmente aprobada. Específicamente, los vehículos

pueden incluir, ácido silícico anhidro ligero, lactosa, celulosa microcristalina, manitol, almidón, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, dietilaminoacetato de polivinilacetal, polivinilpirrolidona, gelatina, triglicérido de ácido graso de cadena mediana, aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado 60, azúcar impalpable de baja humedad, carboximetilcelulosa, almidón de maíz y sales inorgánicas. La cantidad de principio activo en tal formulación está diseñada para proporcionar una dosis adecuada dentro de un margen indicado.

Las composiciones estériles para inyección pueden formularse de manera convencional utilizando un vehículo tal como agua destilada para inyección.

[0351]

Las soluciones acuosas para inyección incluyen, por ejemplo, soluciones isotónicas que contienen solución salina, glucosa y otros adyuvantes, tales como D-sorbitol, D-manosa, D-manitol y cloruro de sodio, y pueden usarse en combinación con solubilizantes apropiados, por ejemplo, alcoholes, específicamente etanol, polialcoholes, p. ej., propilenglicol o polietilenglicol, y tensioactivos no iónicos, p. ej., polisorbato 80 (marca comercial registrada) o HCO-50.

[0352]

Los líquidos oleosos incluyen aceite de sésamo y aceite de soja y pueden utilizarse en combinación con benzoato de bencilo y alcohol bencílico como solubilizantes. También pueden estar mezclados con amortiguadores tales como

amortiguador de fosfato y amortiguador de acetato de sodio, analgésicos tales como hidrocloruro de procaína, estabilizantes tales como alcohol bencílico y fenol, y antioxidantes. Las inyecciones preparadas generalmente están envasadas en ampollas adecuadas.

[0353]

El método de administración es, preferentemente, administración oral, pero no se limita a ello. Los ejemplos específicos de administración parenteral incluyen formas farmacéuticas para inyección, administración nasal, administración pulmonar y administración transdérmica. Los ejemplos de formas farmacéuticas para inyección incluyen la administración sistémica o local mediante inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, inyección subcutánea, etc.

[0354]

El método de administración también puede seleccionarse según la edad del paciente y sus síntomas. La dosificación de la composición farmacéutica que contiene el compuesto de péptido preparado mediante el método de la presente invención puede seleccionarse, por ejemplo, en el intervalo de 0,0001 mg a 1000 mg por kg de peso corporal por dosis. Como alternativa, la dosificación puede seleccionarse, por ejemplo, en el intervalo a 0,001 mg a 100.000 mg/cuerpo por paciente; sin embargo, no se limita necesariamente a esos valores. La dosificación y el método de administración varían según el peso corporal, la edad, los síntomas y similares del paciente, pero pueden ser

seleccionados apropiadamente por los expertos en la técnica.

[0355]

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden usarse para inhibir la unión entre Kras y SOS.

[0356]

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse para tratar o prevenir en cáncer en un sujeto. Los ejemplos específicos de cáncer incluyen el cáncer pancreático.

[0357]

El término "sujeto" en el presente documento incluye a los mamíferos, y los mamíferos son, preferentemente, seres humanos.

[0358]

Todos los documentos de la técnica anterior citados en la presente memoria se incorporan en el presente documento como referencia.

[Ejemplo]

[0359]

El contenido de la presente invención se describirá adicionalmente con referencia a los Ejemplos y los Ejemplos de referencia a continuación, pero no se debe considerar limitante. Todos los materiales y los reactivos de inicio se obtuvieron de proveedores comerciales o se sintetizaron mediante métodos conocidos. Las condiciones de análisis de LC/MS se describen en la Tabla 1.

[0360]

[Tabla 1]

Condición de análisis	Dispositivo	Columna (I.D. x largo)(mm)	Fase móvil	Gradiente (A/B)	Tasa de flujo (mL/min)	Temperatura de la columna (°C)	Longitud de onda	Comentarios
SQDAA05	Acquity UPLC/SQD o Acquity UPLC/SQD2	Ascentis Express C18 (2,1x50)	A) 10 mM $AcONH_4$, agua B) metanol	95/5 (inicial) => 0/100 (1,0 min) => 0/100 (0,4 min)	1,0	35	210-400 nm Total de PDA	
SQDFA05	Acquity UPLC/SQD o Acquity UPLC/SQD2	Ascentis Express C18 (2,1x50)	A) 0,1% FA, agua B) 0,1% FA, acetonitrilo	95/5 (inicial) => 0/100 (1,0 min) => 0/100 (0,4 min)	1,0	35	210-400 nm Total de PDA	
SQDAA50	Acquity UPLC/SQD o Acquity UPLC/SQD2	Ascentis Express C18 (2,1x50)	A) 10 mM $AcONH_4$, agua B) metanol	50/50 (inicial) => 0/100 (0,7 min) => 0/100 (0,7 min)	1,0	35	210-400 nm Total de PDA	
SQDFA50	Acquity UPLC/SQD o Acquity UPLC/SQD2	Ascentis Express C18 (2,1x50)	A) 0,1% FA, agua B) 0,1% FA, acetonitrilo	50/50 (inicial) => 0/100 (0,7 min) => 0/100 (0,7 min)	1,0	35	210-400 nm Total de PDA	
SQDFA05long	Acquity UPLC/SQD2	Ascentis Express C18 (2,1x50)	A) 0,1% FA, agua B) 0,1% FA, acetonitrilo	95/5 (inicial) => 0/100 (4,5 min) => 0/100 (0,5 min)	1,0	35	210-400 nm Total de PDA	
SQDFA3080	Acquity UPLC/SQD2	Ascentis Express C18 (2,1x50)	A) 0,1% FA, agua B) 0,1% FA, acetonitrilo	70/30 (inicial) => 20/80 (4,5 min) => 0/100 (0,01 min) => 0/100 (0,49 min)	1,0 (inicial-4,51 min) 0,1 (4,51-5,00 min)	35	210-400 nm Total de PDA	
SQDFA30long50deg	Acquity UPLC/SQD2	Ascentis Express C18 (2,1x50)	A) 0,1% FA, agua B) 0,1% FA, acetonitrilo	70/30 (inicial) => 0/100 (8,0 min) => 0/100 (2,0 min)	0,5	50	210-400 nm Total de PDA	
SMDmethod_01	Shimadzu LCMS-2020	Kinetex EVO C18 (2,1x50)	A) 6,5 mM NH_4HCO_3, agua (pH = 10) B) acetonitrilo	90/10 (inicial) => 50/50 (3,8 min) => 5/95 (0,4 min) => 5/95 (0,4 min)	1,0	35	190-400 nm Total de PDA	
SMDmethod_02	Shimadzu LCMS-2020	Shim-Pack XR-ODS (3,0x50)	A) 0,05% TFA, agua B) 0,05% TFA, acetonitrilo	60/40 (inicial) => 5/95 (3,0 min) => 5/95 (0,7 min)	1,2	40	190-400 nm Total de PDA	

SMDmethod_03	Nexera/2020	Ascentis Express C18 (2,1x50)	A) 0,1% FA, agua B) 0,1% FA, acetonitrilo	95/5 (inicial) => 0/100 (4,5 min) => 0/100 (0,5 min)	1,0	35	210-400 nm Total de PDA	
SMDmethod_04	Nexera/2020	Ascentis Express C18 (2,1x50)	A) 0,1% FA, agua B) 0,1% FA, acetonitrilo	95/5 (inicial) => 0/100 (1,5 min) => 0/100 (0,5 min)	1,0	35	210-400 nm Total de PDA	
SMDmethod_05	Shimadzu LCMS-2020	Shim-Pack XR-ODS (3,0x50)	A) 0,05% TFA, agua B) 0,05% TFA, acetonitrilo	95/5 (inicial) => 5/95 (2,0 min) => 5/95 (0,7 min)	1,2	40	190-400 nm Total de PDA	
SMDmethod_06	Nexera/2020	Speed Core C18 (2,1x50)	A) 0,1% FA, agua B) 0,1% FA, acetonitrilo	95/5 (inicial) => 0/100(1,5 min) => 0/100(0,5 min)	1,0	35	210-400 nm Total de PDA	
SMDmethod_07	Shimadzu LCMS-2020	Shim-Pack XR-ODS (3,0x50)	A) 0,05% TFA, agua B) 0,05% TFA, acetonitrilo	50/50 (inicial) => 5/95 (3,8 min) => 5/95 (0,8 min)	1,2	40	190-400 nm Total de PDA	
SMDmethod_08	Shimadzu LCMS-2010EV	Shim-Pack XR-ODS (3,0x50)	A) 0,05% TFA, agua B) 0,05% TFA, acetonitrilo	50/50 (inicial) => 5/95 (2,0 min) => 5/95 (0,7 min)	1,2	40	190-400 nm Total de PDA	
SMDmethod_09	Shimadzu LCMS-2010EV	Shim-Pack XR-ODS (3,0x50)	A) 0,05% TFA, agua B) 0,05% TFA, acetonitrilo	50/50 (inicial) => 5/95 (4,1 min) => 5/95 (0,9 min)	1,2	40	190-400 nm Total de PDA	
SMDmethod_10	Shimadzu LCMS-2020	Gemini-NX 3u C18 110A (3,0x50)	A) 6,5 mM NH_4HCO_3 agua (pH=10) B) acetonitrilo	70/30 (inicial) => 20/80 (4,0 min) => 5/95 (0,5 min) => 5/95 (0,5 min)	1,2	45	190-400 nm Total de PDA	
SMDmethod_11	Shimadzu LCMS-2020	Phenomenex kinetex C18 (3,0x50)	A) 0,1% FA, agua B) 0,1% FA, acetonitrilo	90/10 (inicial) => 5/95 (2,0 min) => 5/95 (0,7 min)	1,5	40	190-400 nm Total de PDA	
SMDmethod_12	Shimadzu LCMS-2020	Shim-Pack XR-ODS (3,0x50)	A) 0,05% TFA, agua B) 0,05% TFA, acetonitrilo	95/5 (inicial) => 5/95 (3,0 min) => 5/95 (0,7 min)	1,2	40	190-400 nm Total de PDA	

SMDmethod_13	Shimadzu LCMS-2020	Shim-Pack XR-ODS (3,0x50)	A) 0,05% TFA, agua B) 0,05% TFA, acetonitrilo	50/50 (inicial) => 5/95 (2,0 min) => 5/95 (0,7 min)	1,2	40	190-400 nm Total de PDA	
SMDmethod_14	Shimadzu LCMS-2020	Shim-Pack XR-ODS (3,0x50)	A) 0,05% TFA, agua B) 0,05% TFA, acetonitrilo	70/30 (inicial) => 20/80 (3,8 min) => 0/100 (0,3 min) => 0/100 (0,5 min)	1,2	40	190-400 nm Total de PDA	
SMDmethod_15	Shimadzu LCMS-2020	Shim-Pack XR-ODS (3,0x50)	A) 0,05% TFA, agua B) 0,05% TFA, acetonitrilo	95/5 (inicial) => 0/100 (1,1 min) => 0/100 (0,6 min)	1,2	40	190-400 nm Total de PDA	
SMDmethod_16	Shimadzu LCMS-2020	Accucore C18 (2,1x50)	A) 0,1% FA, agua B) 0,1% FA, acetonitrilo	90/10 (inicial) => 0/100 (1,1 min) => 0/100 (0,5 min)	1,0	40	190-400 nm Total de PDA	
SMDmethod_17	Shimadzu LCMS-2020	Ascentis Express C18 (3,0x50)	A) 0,05% TFA, agua B) 0,05% TFA, acetonitrilo	95/5 (inicial) => 5/95 (2,7 min) => 5/95 (1,0 min)	1,0	40	190-400 nm Total de PDA	
SMDmethod_18	Shimadzu LCMS-2020	CORTECS C18 (2,1x50)	A) 0,1% FA, agua B) 0,1% FA, acetonitrilo	95/5 (inicial) => 0/100 (1,0 min) => 0/100 (0,5 min)	1,0	40	190-400 nm Total de PDA	
SMDmethod_19	Shimadzu LCMS-2020	ACQUITY BEH C18 (2,1x50)	A) 0,15% FA, agua B) 0,15% FA, acetonitrilo	90/10 (inicial) => 30/70 (3,6 min) => 30/70 (1,0 min)	0,7	45	190-600 nm Total de PDA	
SMDmethod_20	Shimadzu LCMS-2020	Ascentis Express C18 (3,0x50)	A) 0,05% TFA, agua B) 0,05% TFA, acetonitrilo	95/5 (inicial) => 5/95 (1,1 min) => 5/95 (0,5 min)	1,0	40	190-400 nm Total de PDA	
SMDmethod_21	Shimadzu LCMS-2010EV	Shim-Pack XR-ODS (3,0x50)	A) 0,05% TFA, agua B) 0,05% TFA, acetonitrilo	95/5 (inicial) => 5/95 (2,0 min) => 5/95 (0,7 min)	1,2	40	190-400 nm Total de PDA	
SMDmethod_22	Shimadzu LCMS-2020	ACQUITY BEH C18 (2,1x50)	A) 0,1% FA, agua B) 0,05% FA, acetonitrilo	95/5 (inicial) => 20/80 (4 min) => 20/80 (1,2 min)	0,7	45	190-800 nm Total de PDA	

SMDmethod_23	Shimadzu LCMS-2020	Shim-Pack XR-ODS (3,0x50)	A) 0,05% TFA, agua B) 0,05% TFA, acetonitrilo	95/5 (inicial) => 0/100 (1,2 min) => 0/100 (1 min)	1,0	40	190-400 nm Total de PDA	
SSC-AA-20	Nexera UC/2020	Ascentis Express C18 (2,1x50)	A) 10 mM $AcONH_4$, agua B) metanol/1M $AcONH_4$, agua = 100/1	95/5 (inicial) => 0/100 (1,75 min) => 0/100 (1,25 min)	1,0	35	210-400 nm Total de PDA	
SSC-AF-00	Nexera UC/2020	Ascentis Express C18 (2,1x50)	A) 10 mM NH_4HCO_2, agua B) metanol	95/5 (inicial) => 0/100 (1,75 min) => 0/100 (1,25 min)	1,0	35	210-400 nm Total de PDA	
SSC-FA-03	Nexera UC/2020	XSelect CSH C18 (2,1x50)	A) 0,1% FA, agua B) 0,1% FA, acetonitrilo	95/5 (inicial) => 0/100 (1,75 min) => 0/100 (1,25 min)	1,0	35	210-400 nm Total de PDA	
SSC-TFA-07	Nexera/2020	Ascentis Express C18 (2,1x50)	A) 0,05% TFA, agua B) 0,05% TFA, acetonitrilo	95/5 (inicial) => 0/100 (1,5 min) => 0/100 (0,5 min)	1,0	35	210-400 nm Total de PDA	
SSC-A-AF-01	Nexera UC/2020	Ascentis Express C18 (2,1x50)	A) 10 mM NH_4HCO_2, agua B) metanol	70/30 (inicial) => 0/100 (8,75 min) => 0/100 (1,25 min)	0,5	50	210-400 nm Total de PDA	Inyección en bucle
SSC-A-AF-02	Nexera UC/2020	Ascentis Express C18 (2,1x50)	A) 10 mM NH_4HCO_2, agua B) metanol	70/30 (inicial) => 0/100 (8,75 min) => 0/100 (1,25 min)	0,5	50	210-400 nm Total de PDA	Volumen total de la inyección
SSC-A-FA-01	Nexera UC/2020	XSelect CSH C18 (2,1x50)	A) 0,1% FA, agua B) 0,1% FA, acetonitrilo	70/30 (inicial) => 10/90 (7,5 min) => 0/100 (0,01 min) => 0/100 (2,49 min)	0,5	50	210-400 nm Total de PDA	Inyección en bucle
SSC-A-FA-02	Nexera UC/2020	XSelect CSH C18 (2,1x50)	A) 0,1% FA, agua B) 0,1% FA, acetonitrilo	70/30 (inicial) => 10/90 (7,5 min) => 0/100 (0,01 min) => 0/100 (2,49 min)	0,5	50	210-400 nm Total de PDA	Volumen total de la inyección

SQDFA05long	Acquity UPLC/SQD2	Ascentis Express C18 (2,1x50)	A) 0,1% FA, agua B) 0,1% FA, acetonitrilo	95/5 (inicial) => 0/100 (4,5 min) => 0/100 (0,5 min)	1,0	35	210-400 nm Total de PDA	
SMDmethod_30	Shimadzu LCMS-2020	Halo C18 (3,0x30)	A) 0,05% TFA, agua B) 0,05% TFA, acetonitrilo	95/5 (inicial) => 0/100 (0,7 min) => 0/100 (0,4 min)	1,2	45	190-400 nm Total de PDA	
SMDmethod_31	Shimadzu LCMS-2020	Ascentis Express C18 (3,0x50)	A) 0,05% TFA, agua B) 0,05% TFA, acetonitrilo	95/5 (inicial) => 0/100 (2,0 min) => 0/100 (0,7 min)	1,5	40	190-400 nm Total de PDA	

[0361]

Ejemplo 1

Síntesis de fase sólida de los compuestos del péptido

Se alargaron los péptidos mediante la siguiente vía básica (también llama el método básico de síntesis de péptidos) según el método de síntesis de péptidos mediante métodos Fmoc descritos en WO 2013/100132 o WO 2018/225864, específicamente, mediante los siguientes cinco pasos:

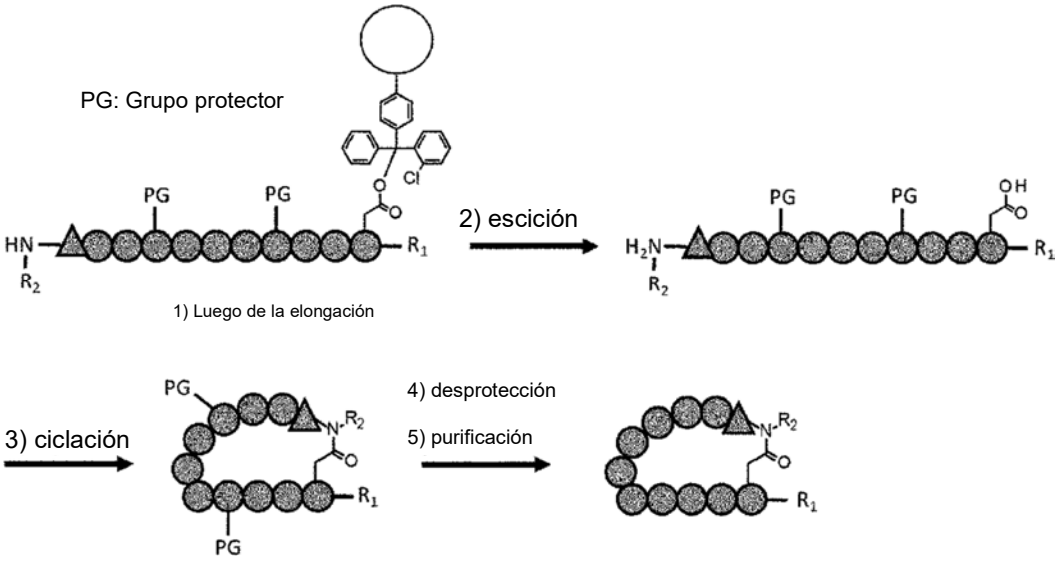
1) reacción de elongación del péptido mediante el método Fmoc del aminoácido de N-terminal del ácido carboxílico de la cadena lateral de Asp o ácido carboxílico de la cadena principal del péptido cargado en la resina de 2-clorotritilo;

2) escisión del péptido de la resina de 2-clorotritilo;

3) ciclación de amida mediante la condensación entre el ácido carboxílico de la cadena lateral de Asp o ácido carboxílico de la cadena principal del péptido liberado de la resina de 2-clorotritilo mediante la escisión y el grupo amino de N-terminal de la cadena del péptido (unidad de triángulo);

4) desprotección del grupo protector de un grupo funcional de cadena lateral contenido en la cadena del péptido, según sea necesario; y

5) purificación del compuesto mediante la HPLC preparativa. En los presentes Ejemplos, a menos que se indique lo contrario, se sintetizaron los compuestos del péptido según esta vía básica.



[0362]

1-1. Aminoácidos Fmoc usados en la síntesis de péptidos mediante un sintetizador de péptidos

Los aminoácidos Fmoc descritos en las Tablas 2 a 5 se usaron en las síntesis de los péptidos descritos en el presente documento usando un sintetizador de péptidos.

Los aminoácidos Fmoc descritos en la Tabla 2 se sintetizaron según los métodos descritos en WO 2013/100132 o WO 2018/225864.

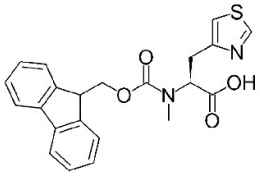
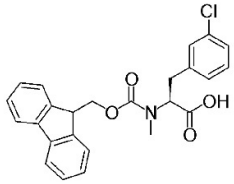
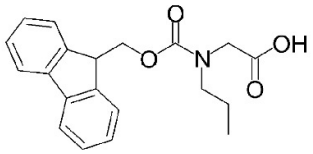
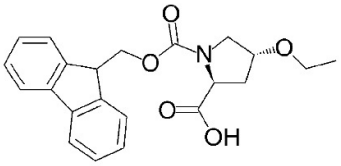
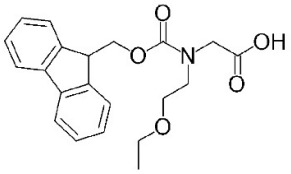
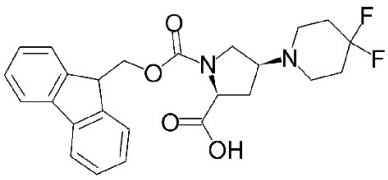
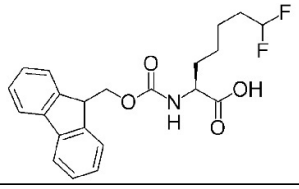
Los aminoácidos Fmoc descritos en la Tabla 3 se adquirieron de proveedores comerciales o se sintetizaron según los métodos descritos en WO 2018/225864.

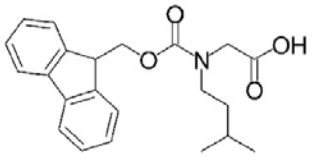
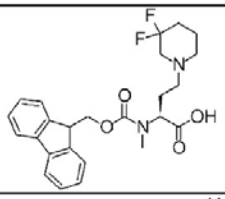
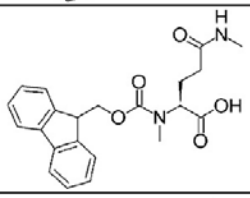
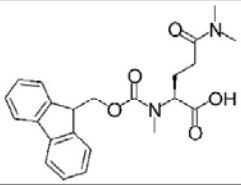
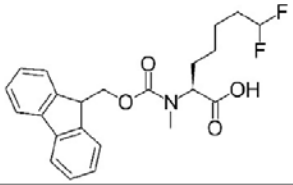
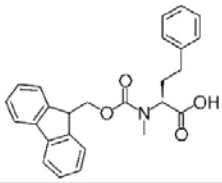
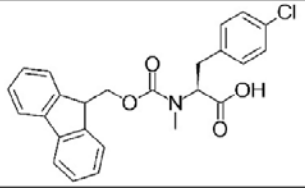
Los aminoácidos Fmoc descritos en la Tabla 4 se adquirieron de proveedores comerciales.

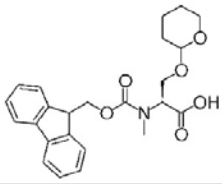
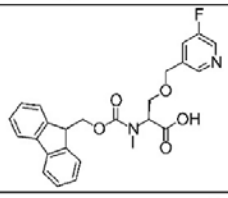
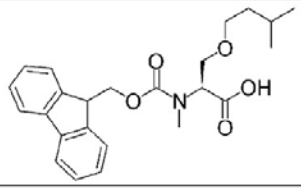
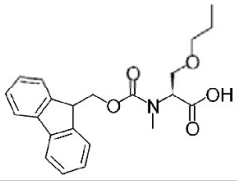
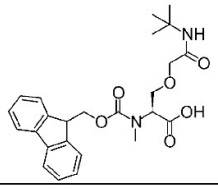
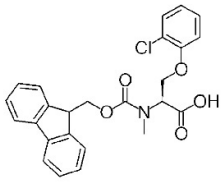
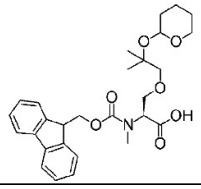
Los aminoácidos Fmoc descritos en la Tabla 5 se sintetizaron según los esquemas proporcionados a continuación.

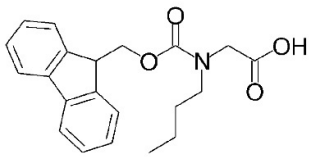
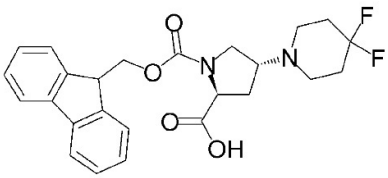
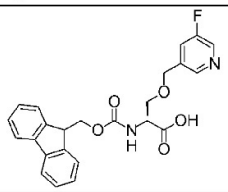
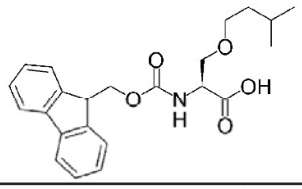
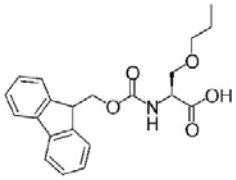
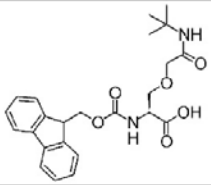
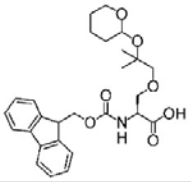
[0363]

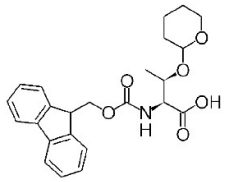
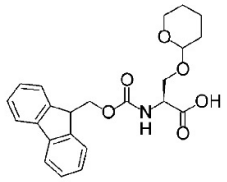
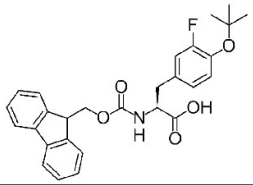
[Tabla 2]

Abreviatura	Fórmula estructural	Nombre
Fmoc-MeAla(4-Thz)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino]-3-(1,3- tiazol-4-il)propanóico
Fmoc-MePhe(3-Cl)-OH		Ácido (2S)-3-(3-clorofenil)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil (metil)amino]propanóico
Fmoc-nPrGly-OH		Ácido 2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(propil)amino] acético
Fmoc-Hyp(Et)-OH		Ácido (2S,4R)-4-etoxi-1-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil) pirrolidin-2-carboxílico
Fmoc-(EtOEt)NGly-OH		Ácido 2-[2-etoxietil(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil)amino]acético
Fmoc-cisPro(pip-4-F2)-OH		Ácido (2S,4S)-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil) pirrolidin-2-carboxílico
Fmoc-Hnl(7-F2)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-7,7-difluoro heptanoico

Fmoc-iPenGly-OH		Ácido 2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(3-metil butil)amino] acético
Fmoc-MeAbu(pip-3-F2)-OH		Ácido (2S)-4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] butanoico
Fmoc-MeGln(Me)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino]-5-(metil amino)-5-oxopentanoico
Fmoc-MeGln(Me2)-OH		Ácido (2S)-5-(dimetil amino)-2-[9H- fluoren-9-il metoxicarbonil (metil)amino]-5-oxopentanoico
Fmoc-MeHnl(7-F2)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino]-7,7-difluoro heptanoico
Fmoc-MeHph-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino]-4-fenil butanoico
Fmoc-MePhe(4-Cl)-OH		Ácido (2S)-3-(4-clorofenil)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil) amino]propanoico

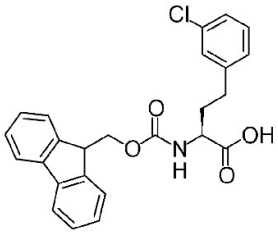
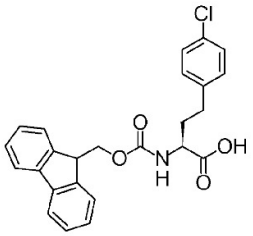
Fmoc-MeSer(THP)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino]-3-(oxan-2-iloxi)propanoico
Fmoc-MeSer(3-F-5-Me-Pyr)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino]-3-[(5-fluoro piridin-3-il)metoxi] propanoico
Fmoc-MeSer(iPen)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino]-3-(3-metil butoxi)propanoico
Fmoc-MeSer(nPr)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino]-3-propoxi propanoico
Fmoc-MeSer(NtBu-Aca)-OH		Ácido (2S)-3-[2-(tert-butil amino)-2-oxo etoxi]-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] propanoico
Fmoc-MeSer(Ph-2-Cl)-OH		Ácido (2S)-3-(2-clorofenoxi)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil) amino]propanoico
Fmoc-MeSer(tBuOTHP)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino]-3-[2-metil-2-(oxan-2-iloxi)propoxi] propanoico

Fmoc-nBuGly-OH		Ácido 2-[butil(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil)amino]acético
Fmoc-Pro(4-pip-4-F2)-OH		Ácido (2S,4R)-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico
Fmoc-Ser(3-F-5-Me-Pyr)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-3-[(5-fluoropiridin-3-il)metoxi]propanoico
Fmoc-Ser(iPen)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-3-(3-metilbutoxi) propanoico
Fmoc-Ser(nPr)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-3-propoxipropanoico
Fmoc-Ser(NtBu-Aca)-OH		Ácido (2S)-3-[2-(tert-butil amino)-2-oxo etoxi]-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)propanoico
Fmoc-Ser(tBuOTHP)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-3-[2-metil-2-(oxan-2-iloxi)propoxi]propanoico

Fmoc-Thr(THP)-OH		Ácido (2S,3R)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-3-(oxan-2-iloxi)butanoico
Fmoc-Ser(THP)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-3-(oxan-2-iloxi)propanoico
Fmoc-Tyr(3-F,tBu)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-3-[3-fluoro-4-[(2-metil propan-2-il)oxi]fenil] propanoico

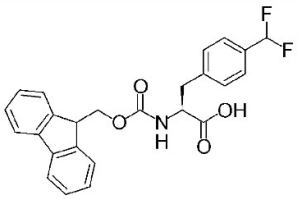
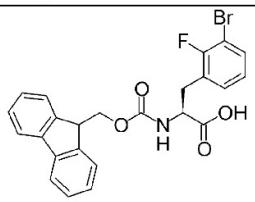
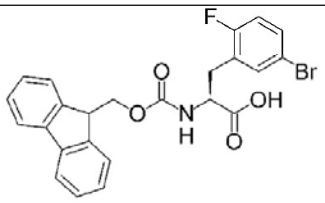
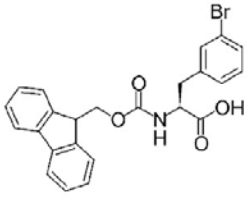
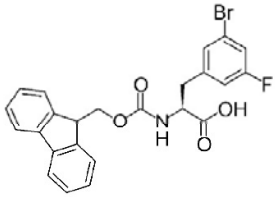
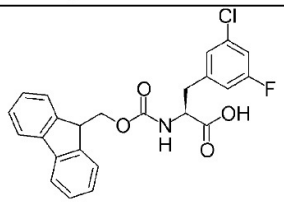
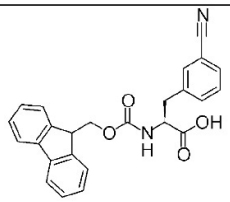
[0364]

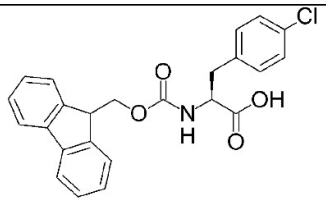
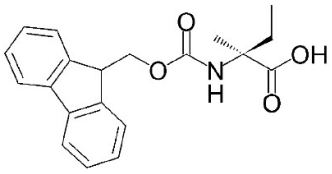
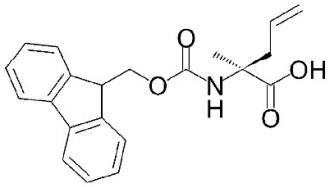
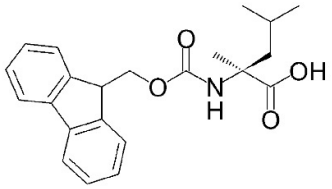
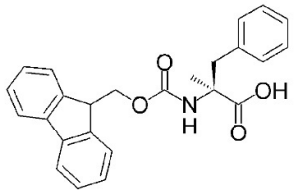
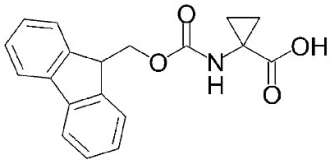
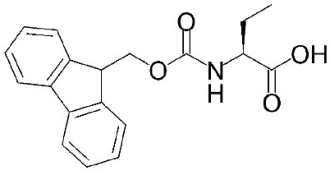
[Tabla 3]

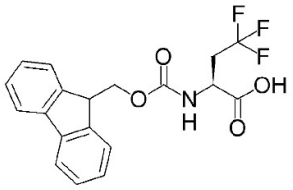
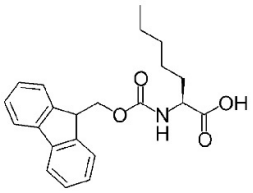
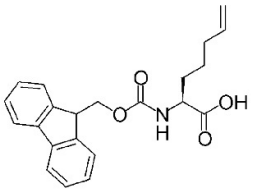
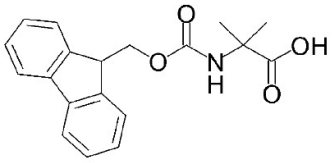
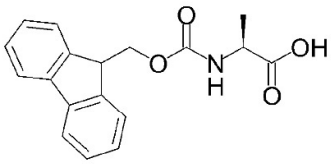
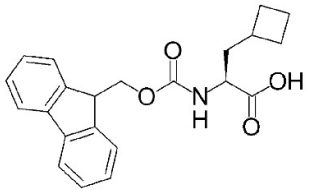
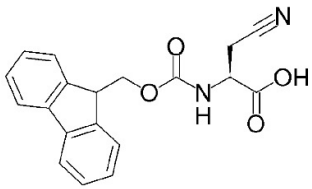
Abreviatura	Fórmula estructural	Nombre
Fmoc-Hph(3-Cl)-OH		Ácido (2S)-4-(3-clorofenil)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) butanoico
Fmoc-Hph(4-Cl)-OH		Ácido (2S)-4-(4-clorofenil)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) butanoico

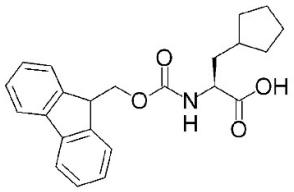
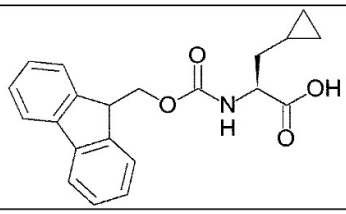
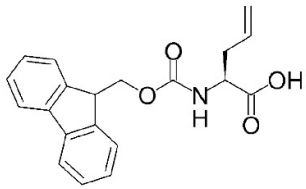
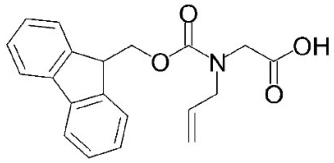
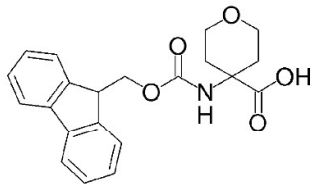
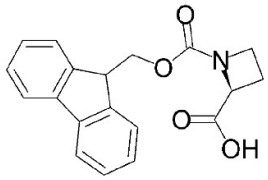
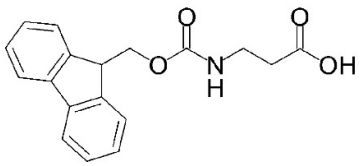
[0365]

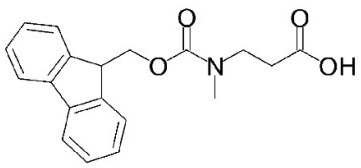
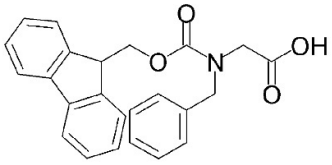
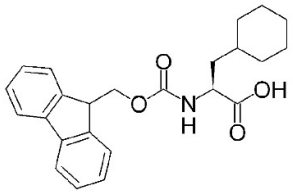
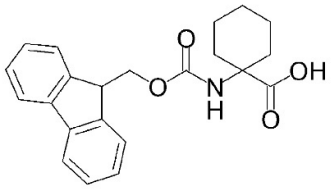
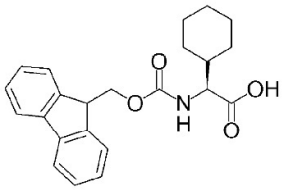
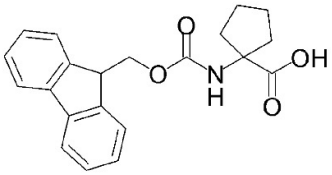
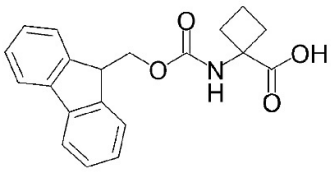
[Tabla 4]

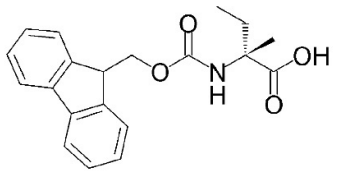
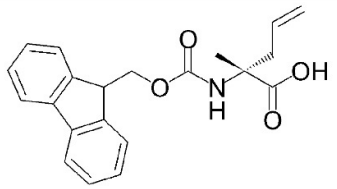
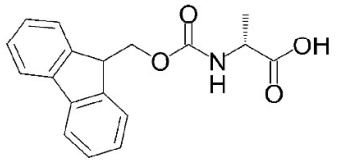
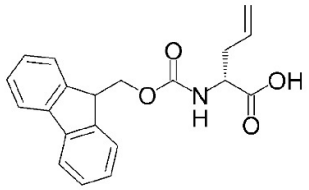
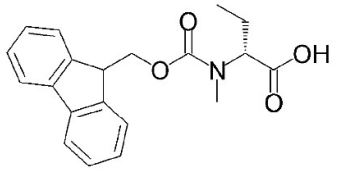
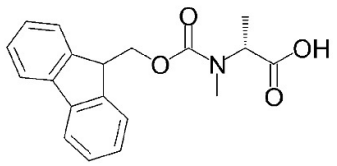
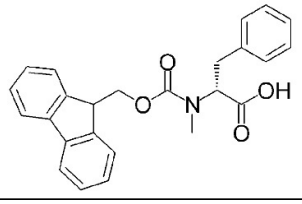
Abreviatura	Fórmula estructural	Nombre	N.° CAS
Fmoc-Phe(4-CHF2)-OH		Ácido (2S)-3-[4-(difluorometil)fenil]-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico	1808268-08-7
Fmoc-Phe(2-F-3-Br)-OH		Ácido (2S)-3-(3-bromo-2-fluoro fenil]-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico	2015410-80-5
Fmoc-Phe(2-F-5-Br)-OH		Ácido (2S)-3-(5-bromo-2-fluoro fenil]-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico	1998646-62-0
Fmoc-Phe(3-Br)-OH		Ácido (2S)-3-(3-bromofenil) -2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico	220497-48-3
Fmoc-Phe(3-Br-5-F)-OH		Ácido (2S)-3-(3-bromo-5-fluorofenil]-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico	1998639-82-9
Fmoc-Phe(3-Cl-5-F)-OH		Ácido (2S)-3-(3-cloro-5-fluoro fenil]-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico	1998650-51-3
Fmoc-Phe(3-CN)-OH		Ácido (2S)-3-(3-cianofenil)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico	205526-36-9

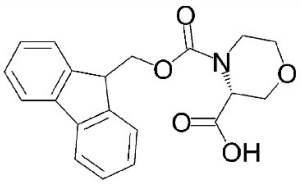
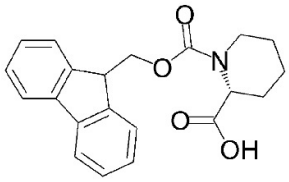
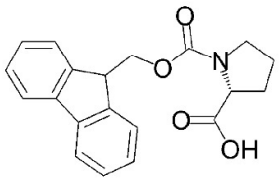
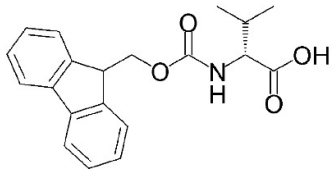
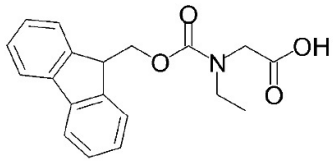
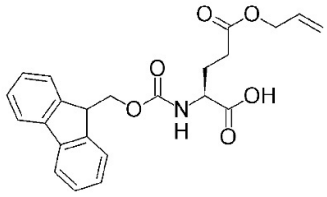
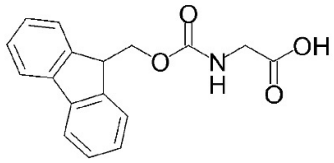
Fmoc-Phe(4-Cl)-OH		Ácido (2S)-3-(4-clorofenil)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico	175453-08-4
Fmoc-(Me)Abu-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-2-metilbutanoico	857478-30-9
Fmoc-(Me)Algly-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-2-metil pent-4-enoico	288617-71-0
Fmoc-(Me)Leu-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-2-4-dimetil pentanoico	312624-65-0
Fmoc-(Me)Phe-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-2-metil-3-fenil propanoico	135944-05-7
Fmoc-1-ACPrC-OH		Ácido 1-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) ciclopropan-1-carboxílico	126705-22-4
Fmoc-Abu-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) butanoico	135112-27-5

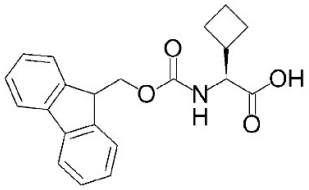
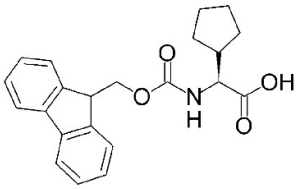
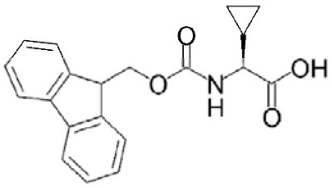
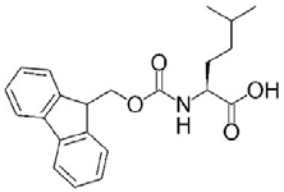
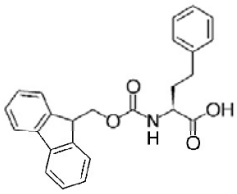
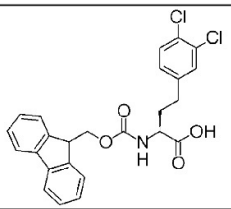
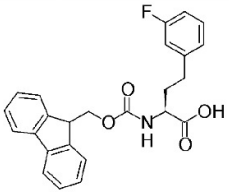
Fmoc-Abu(4-F3)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) -4,4,4-trifluorobutanoico	181128-48-3
Fmoc-Ahp(2)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) heptanoico	1197020-22-6
Fmoc-Ahpe(2)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) hept-6-enoico	856412-22-1
Fmoc-Aib-OH		Ácido 2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-2-metil propanoico	94744-50-0
Fmoc-Ala-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico	35661-39-3
Fmoc-Ala(cBu)-OH		Ácido (2S)-3-ciclobutil-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico	478183-62-9
Fmoc-Ala(CN)-OH		Ácido (2S)-3-ciano-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico	127273-06-7

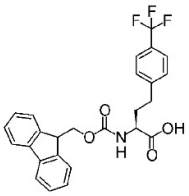
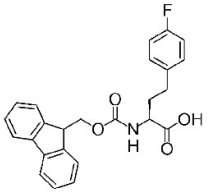
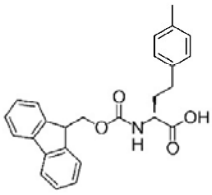
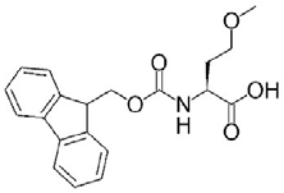
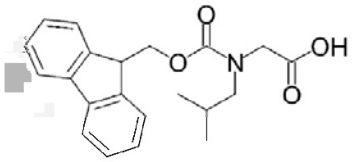
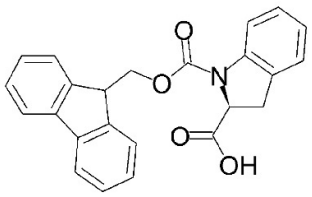
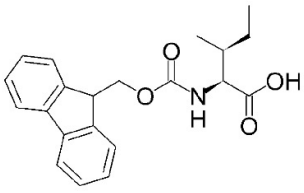
Fmoc-Ala(cPent)-OH		Ácido (2S)-3-ciclopentil-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico	371770-32-0
Fmoc-Ala(cPr)-OH		Ácido (2S)-3-ciclopropil-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico	214750-76-2
Fmoc-Algly-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) pent-4-enoico	146549-21-5
Fmoc-AllylGly-OH		Ácido 2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(prop-2-enil) amino]acético	222725-35-1
Fmoc-Athpc-OH		Ácido 4-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) oxan-4-carboxílico	285996-72-7
Fmoc-Aze(2)-OH		Ácido (2S)-1-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil)azetidin -2-carboxílico	136552-06-2
Fmoc-bAla-OH		Ácido 3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico	35737-10-1

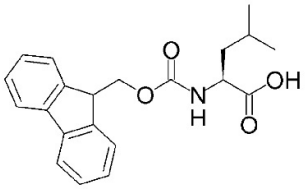
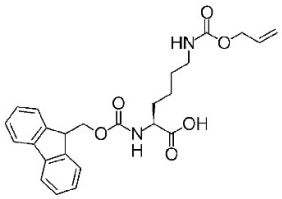
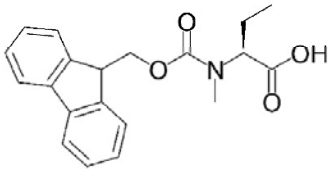
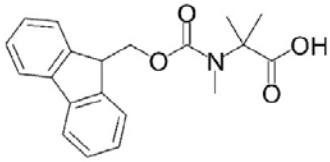
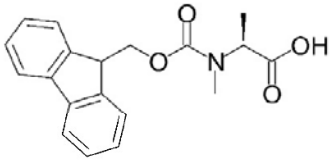
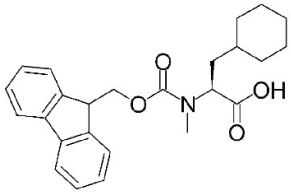
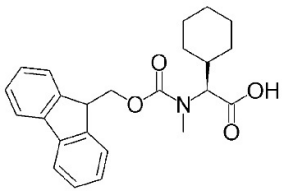
Fmoc-bMeAla-OH		Ácido 3-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil) amino]propanoico	172965-84-3
Fmoc-BnGly-OH		Ácido 2-[bencil(9H-fluoren -9-il metoxicarbonil)amino] acético	141743-13-7
Fmoc-Cha-OH		Ácido (2S)-3-ciclohexil-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico	135673-97-1
Fmoc-cHex-OH		Ácido 1-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) ciclohexan-1-carboxílico	162648-54-6
Fmoc-Chg-OH		Ácido (2S)-2-ciclohexil-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) acético	161321-36-4
Fmoc-cLeu-OH		Ácido 1-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) ciclopentan-1-carboxílico	117322-30-2
Fmoc-cVal-OH		Ácido 1-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) ciclobutan-1-carboxílico	885951-77-9

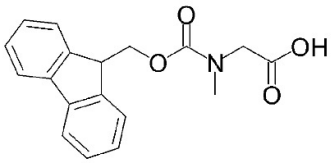
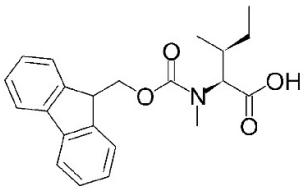
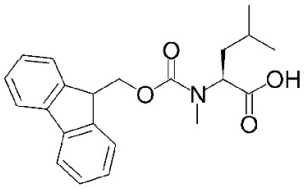
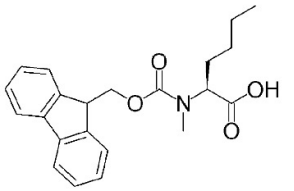
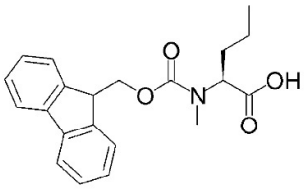
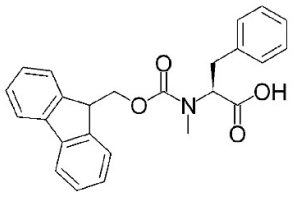
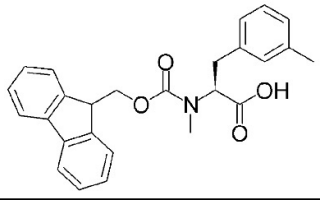
Fmoc-D-(Me)Abu-OH		Ácido (2R)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-2-metilbutanoico	1231709-22-0
Fmoc-D-(Me)Algly-OH		Ácido (2R)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-2-metilpent-4-enoico	288617-76-5
Fmoc-D-Ala-OH		Ácido (2R)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico	79990-15-1
Fmoc-D-Algly-OH		Ácido (2R)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) pent-4-enoico	170642-28-1
Fmoc-D-MeAbu-OH		Ácido (2R)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil) amino]butanoico	1210830-60-6
Fmoc-D-MeAla-OH		Ácido (2R)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil) amino]propanoico	138774-92-2
Fmoc-D-MePhe-OH		Ácido (2R)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil) amino]-3-fenil propanoico	138775-05-0

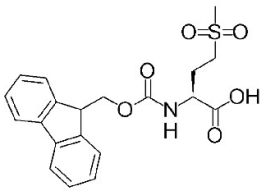
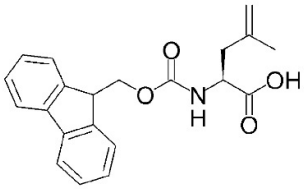
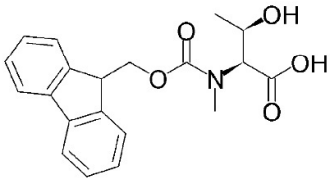
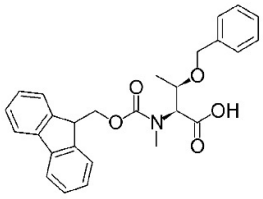
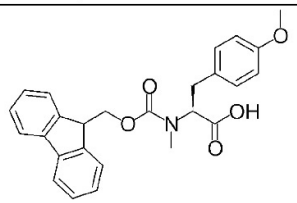
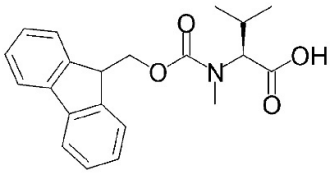
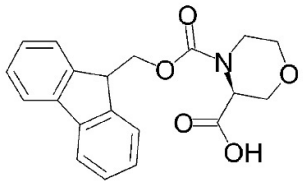
Fmoc-D-Mor(3)-OH		Ácido (3R)-4-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonil) morfolin-3-carboxílico	942153-03-9
Fmoc-D-Pic(2)-OH		Ácido (2R)-1-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonil) piperidin-2-carboxílico	101555-63-9
Fmoc-D-Pro-OH		Ácido (2R)-1-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonil) pirrolidin-2-carboxílico	101555-62-8
Fmoc-D-Val-OH		Ácido (2R)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -3-metil butanoico	84624-17-9
Fmoc-EtGly-OH		Ácido 2-[etil(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil)amino] acético	162545-29-1
Fmoc-Glu(OAl)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -5-oxo-5-prop-2-enoxi pentanoico	133464-46-7
Fmoc-Gly-OH		Ácido 2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) acético	29022-11-5

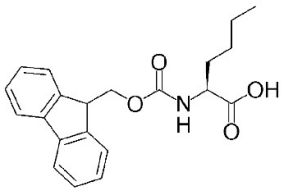
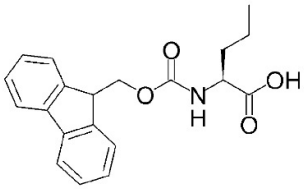
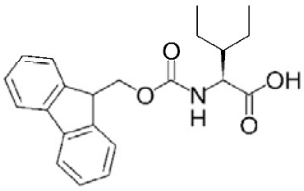
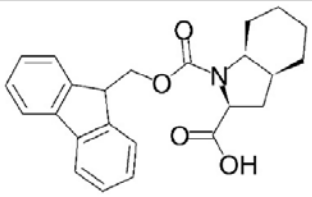
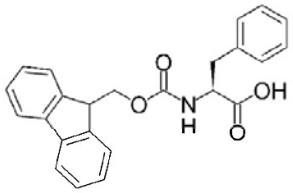
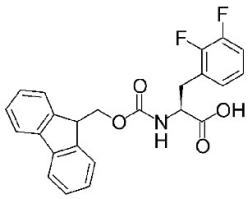
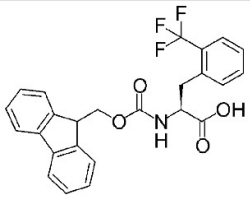
Fmoc-Gly(cBu)-OH		Ácido (2S)-2-ciclobutil-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) acético	1391630-31-1
Fmoc-Gly(cPent)-OH		Ácido (2S)-2-ciclopentil-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) acético	220497-61-0
Fmoc-Gly(cPr)-OH		Ácido (2S)-2-ciclopropil-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) acético	1212257-18-5
Fmoc-Hle-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -5-metil hexanoico	180414-94-2
Fmoc-Hph-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -4-fenil butanoico	132684-59-4
Fmoc-Hph(34-Cl2)-OH		Ácido (2S)-4-(3,4-diclorofenil)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) butanoico	1260616-12-3
Fmoc-Hph(3-F)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -4-(3-fluorofenil)butanoico	1260594-44-2

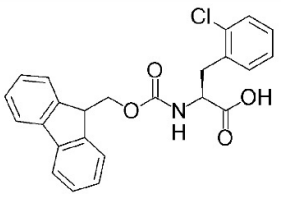
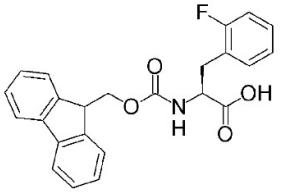
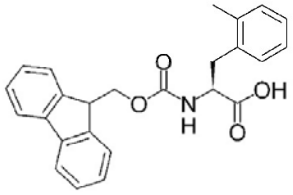
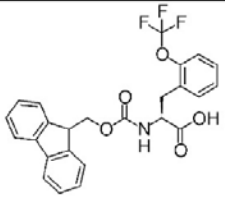
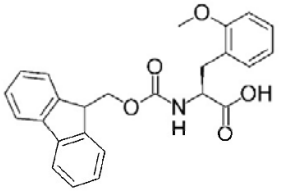
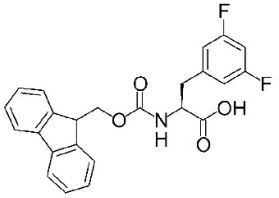
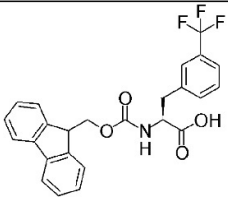
Fmoc-Hph(4-CF3)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-4-[4-(trifluorometil)fenil] butanoico	1260591-49-8
Fmoc-Hph(4-F)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-4-(4-fluorofenil)butanoico	1260608-85-2
Fmoc-Hph(4-Me)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-4-(4-metil fenil)butanoico	1260587-57-2
Fmoc-Hse(Me)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-4-metoxibutanoico	173212-86-7
Fmoc-iBuGly-OH		Ácido 2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(2-metil propil)amino]acético	141743-14-8
Fmoc-IDC-OH		Ácido (2S)-1-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil)-2,3-dihidroindol-2-carboxílico	198560-38-2
Fmoc-Ile-OH		Ácido (2S,3S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-3-metil pentanoico	71989-23-6

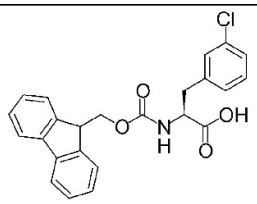
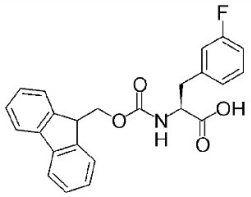
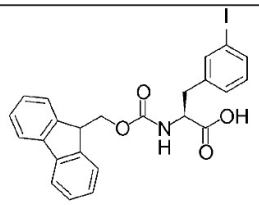
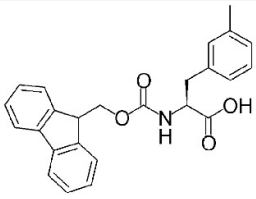
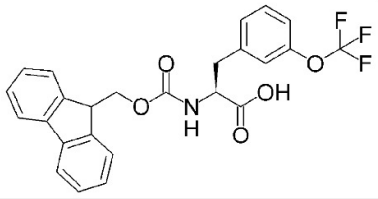
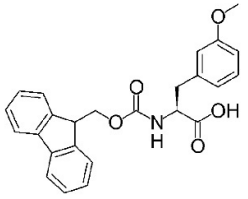
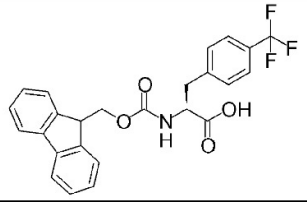
Fmoc-Leu-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-4-metil pentanoico	35661-60-0
Fmoc-Lys(Alloc)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-6-(prop-2-enoxicarbonilamino) hexanoico	146982-27-6
Fmoc-MeAbu-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil) amino]butanoico	1310575-53-1
Fmoc-MeAib-OH		Ácido 2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil) amino]-2-metil propanoico	400779-65-9
Fmoc-MeAla-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil) amino]propanoico	84000-07-7
Fmoc-MeCha-OH		Ácido (2S)-3-ciclohexil-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil) amino]propanoico	148983-03-3
Fmoc-MeChg-OH		Ácido (2S)-2-ciclohexil-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil) amino]acético	925240-97-7

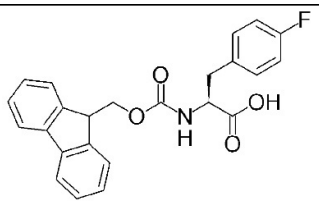
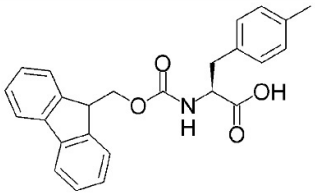
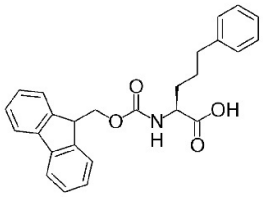
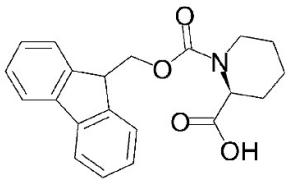
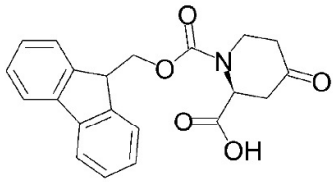
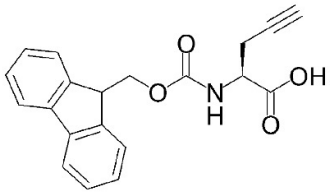
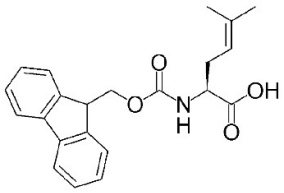
Fmoc-MeGly-OH		Ácido 2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil) amino] acético	77128-70-2
Fmoc-MeIle-OH		Ácido (2S,3S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil (metil)amino]-3-metil pentanoico	138775-22-1
Fmoc-MeLeu-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren -9-il metoxicarbonil(metil) amino]-4-metil pentanoico	103478-62-2
Fmoc-MeNle-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren -9-il metoxicarbonil(metil) amino]hexanoico	112883-42-8
Fmoc-MeNva-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren -9-il metoxicarbonil(metil) amino]pentanoico	252049-05-1
Fmoc-MePhe-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren -9-il metoxicarbonil(metil) amino]-3-fenil propanoico	77128-73-5
Fmoc-MePhe(3-Me)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren -9-il metoxicarbonil(metil) amino]-3-(3-metilfenil) propanoico	absent

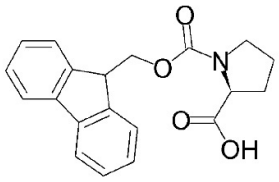
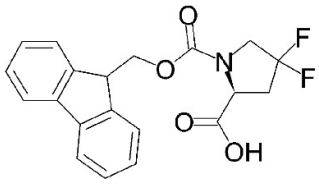
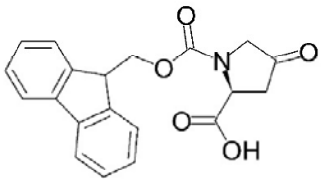
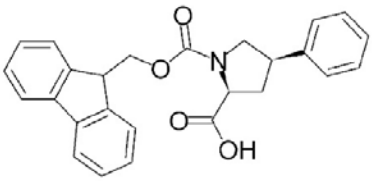
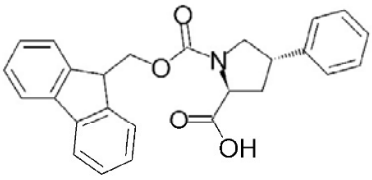
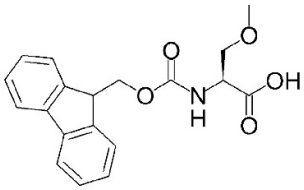
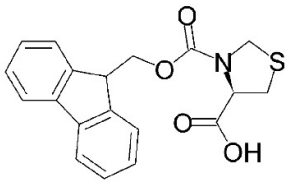
Fmoc-Met(O2)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -4-metilsulfonil butanoico	163437-14-7
Fmoc-Methagly-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -4-metil pent-4-enoico	87720-55-6
Fmoc-MeThr-OH		Ácido (2S,3R)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil (metil)amino]-3-hidroxibutanoico	252049-06-2
Fmoc-MeThr(Bn)-OH		Ácido (2S,3R)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil (metil)amino]-3-fenilmetoxi butanoico	198561-81-8
Fmoc-MeTyr(Me)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren -9-il metoxicarbonil(metil) amino]-3-(4-metoxifenil) propanoico	1260595-45-6
Fmoc-MeVal-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren -9-il metoxicarbonil(metil) amino]-3-metil butanoico	84000-11-3
Fmoc-Mor(3)-OH		Ácido (3S)-4-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonil) morfolin-3-carboxílico	281655-37-6

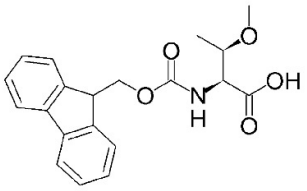
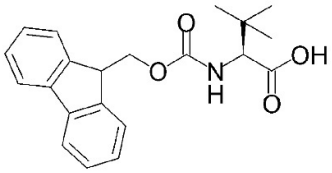
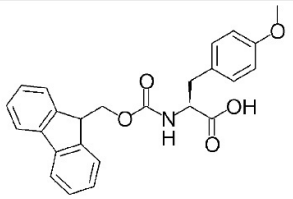
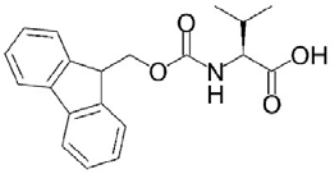
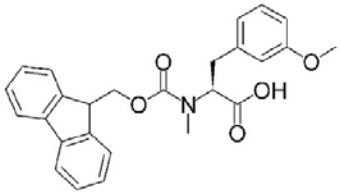
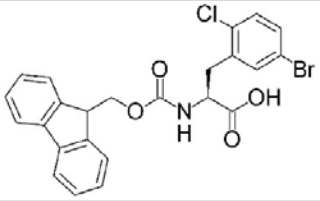
Fmoc-Nle-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) hexanoico	77284-32-3
Fmoc-Nva-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) pentanoico	135112-28-6
Fmoc-Nva(3-Et)-OH		Ácido (2S)-3-etil-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) pentanoico	1310680-47-7
Fmoc-Oic-OH		Ácido (2S,3aS,7aS)-1-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil)-2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro indol-2- carboxílico	130309-37-4
Fmoc-Phe-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -3-fenil propanoico	35661-40-6
Fmoc-Phe(23-F2)-OH		Ácido (2S)-3-(2,3-difluorofenil)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) propanoico	1260605-30-8
Fmoc-Phe(2-CF3)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -3-[2-(trifluorometil)fenil] propanoico	352523-16-1

Fmoc-Phe(2-Cl)-OH		Ácido (2S)-3-(2-clorofenil) -2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico	198560-41-7
Fmoc-Phe(2-F)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -3-(2-fluorofenil) propanoico	205526-26-7
Fmoc-Phe(2-Me)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -3-(2-metilfenil)propanoico	211637-75-1
Fmoc-Phe(2-OCF3)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -3-[2-(trifluorometoxi)fenil] propanoico	1260593-24-5
Fmoc-Phe(2-OMe)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -3-(2-metoxifenil) propanoico	206060-41-5
Fmoc-Phe(35-F2)-OH		Ácido (2S)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) propanoico	205526-24-5
Fmoc-Phe(3-CF3)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -3-[3-(trifluorometil)fenil] propanoico	205526-27-8

Fmoc-Phe(3-Cl)-OH		Ácido (2S)-3-(3-clorofenil) -2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico	198560-44-0
Fmoc-Phe(3-F)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -3-(3-fluorofenil)propanoico	198560-68-8
Fmoc-Phe(3-I)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -3-(3-iodofenil)propanoico	210282-31-8
Fmoc-Phe(3-Me)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -3-(3-metilfenil)propanoico	211637-74-0
Fmoc-Phe(3-OCF3)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -3-[3-(trifluorometoxi)fenil] propanoico	1260592-32-2
Fmoc-Phe(3-OMe)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -3-(3-metoxifenil) propanoico	206060-40-4
Fmoc-Phe(4-CF3)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -3-[4-(trifluorometil)fenil] propanoico	247113-86-6

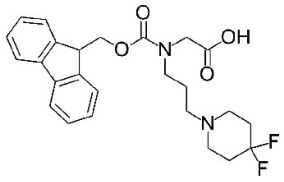
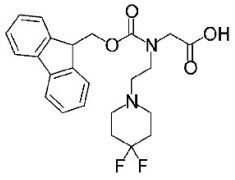
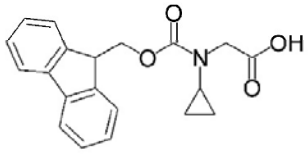
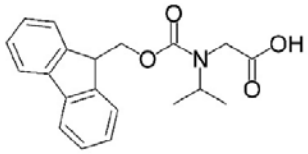
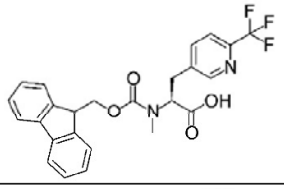
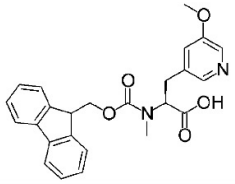
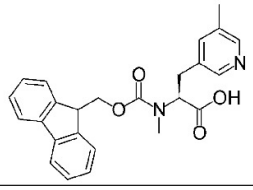
Fmoc-Phe(4-F)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -3-(4-fluorofenil) propanoico	169243-86-1
Fmoc-Phe(4-Me)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -3-(4-metilfenil)propanoico	199006-54-7
Fmoc-Phe3-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -5-fenil pentanoico	959578-11-1
Fmoc-Pic(2)-OH		Ácido (2S)-1-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonil) piperidin-2-carboxílico	86069-86-5
Fmoc-Pic(2)(4-Oxo)-OH		Ácido (2S)-1-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonil)-4- oxopiperidin-2-carboxílico	1221793-43-6
Fmoc-PRA-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) pent-4-inoico	198561-07-8
Fmoc-Pregly-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -5-metil hex-4-enoico	914486-08-1

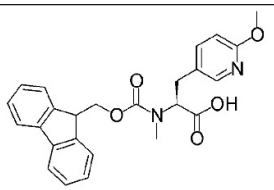
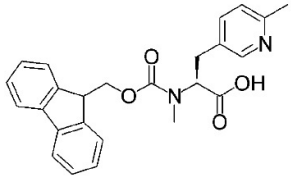
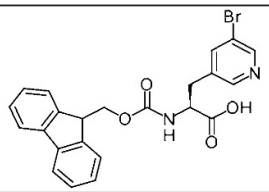
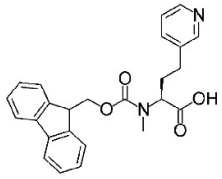
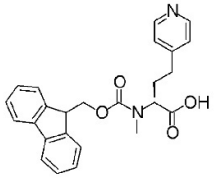
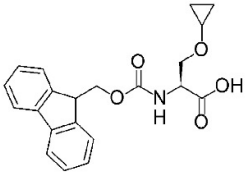
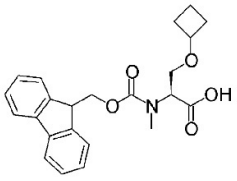
Fmoc-Pro-OH		Ácido (2S)-1-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil) pirrolidin-2-carboxílico	71989-31-6
Fmoc-Pro(4-F2)-OH		Ácido (2S)-1-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico	203866-21-1
Fmoc-Pro(4-keto)-OH		Ácido (2S)-1-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil)-4-oxopirrolidin-2-carboxílico	223581-83-7
Fmoc-Pro(4R-Ph)-OH		Ácido (2S,4R)-1-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil) -4-fenil pirrolidin-2-carboxílico	1093651-96-7
Fmoc-Pro(4S-Ph)-OH		Ácido (2S,4S)-1-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil) -4-fenil pirrolidin-2-carboxílico	269078-71-9
Fmoc-Ser(Me)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) -3-metoxipropanoico	159610-93-2
Fmoc-Thiopro-OH		Ácido (4R)-3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil)-1,3-tiazolidin-4-carboxílico	133054-21-4

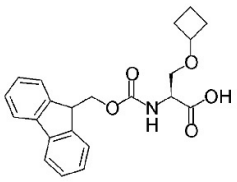
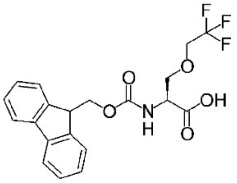
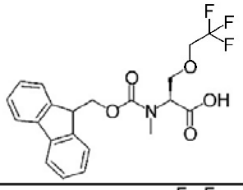
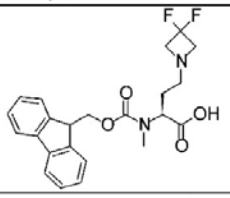
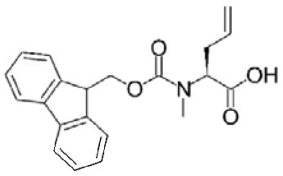
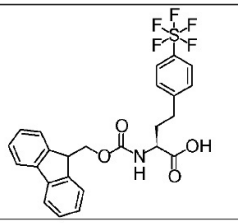
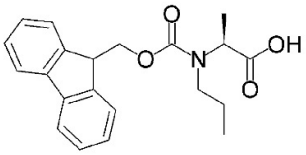
Fmoc-Thr(Me)-OH		Ácido (2S,3R)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) -3-metoxibutanoico	928063-81-4
Fmoc-Tle-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -3,3-dimetil butanoico	132684-60-7
Fmoc-Tyr(Me)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -3-(4-metoxifenil) propanoico	77128-72-4
Fmoc-Val-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) -3-metil butanoico	68858-20-8
Fmoc-MePhe(3-OMe)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren -9-il metoxicarbonil(metil) amino]-3-(3-metoxifenil) propanoico	absent
Fmoc-Phe(2-Cl-5-Br)-OH		Ácido (2S)-3-(5-bromo-2-cloro fenil)-2-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonilamino) propanoico	2002401-84-3

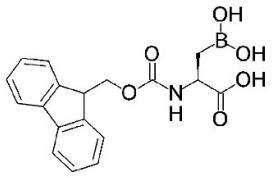
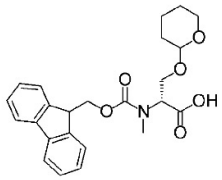
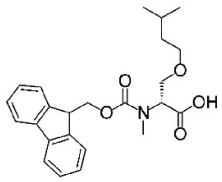
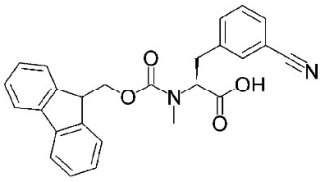
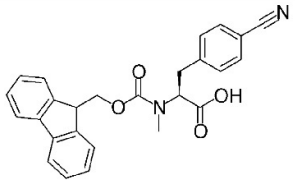
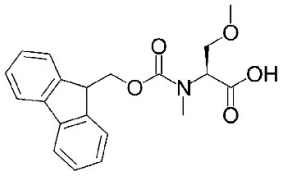
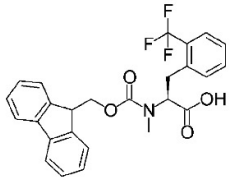
[0366]

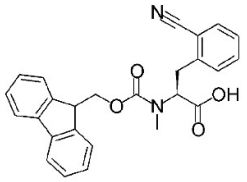
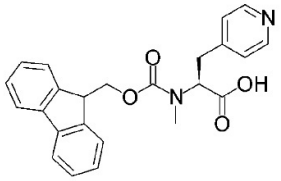
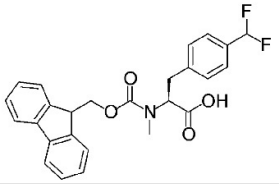
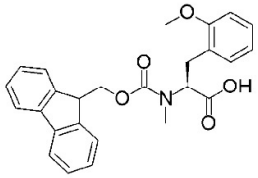
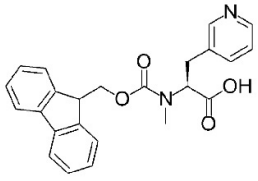
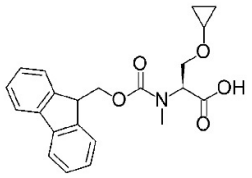
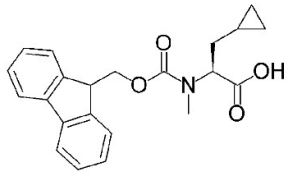
[Tabla 5]

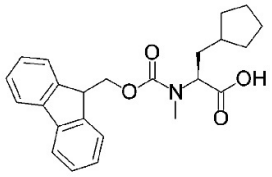
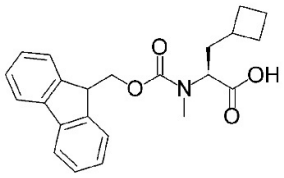
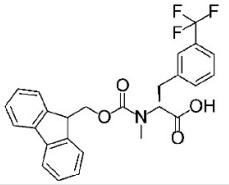
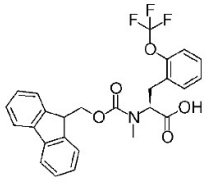
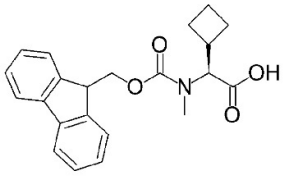
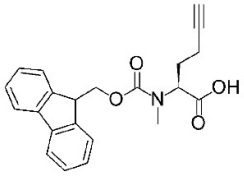
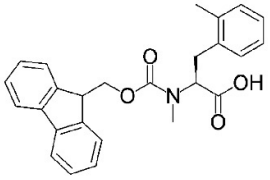
Compuesto N.º	Abreviatura	Fórmula estructural	Nombre
aa001	Fmoc-(pip(4-F2)nPr)Gly-OH		Ácido 2-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propil-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil) amino]acético
aa002	Fmoc-2-(pip-4-F2)-EtGly-OH		Ácido 2-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil) amino]acético
aa003	Fmoc-cPrGly-OH		Ácido 2-[ciclopropil(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil)amino] acético
aa004	Fmoc-iPrGly-OH		Ácido 2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(propan-2-il) amino]acético
aa033	Fmoc-MeAla(3-Pyr-4-CF3)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il] propanoico
aa034	Fmoc-MeAla(3-Pyr-5-OMe)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-(5-metoxipiridin-3-il) propanoico
aa035	Fmoc-MeAla(3-Pyr-5-Me)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-(5-metil piridin-3-il) propanoico

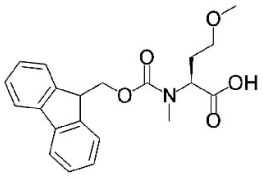
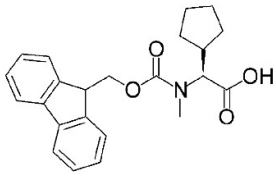
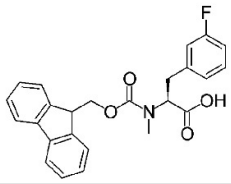
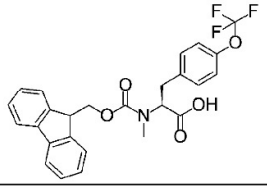
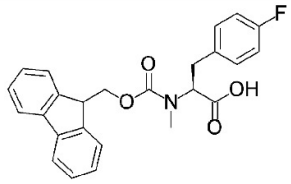
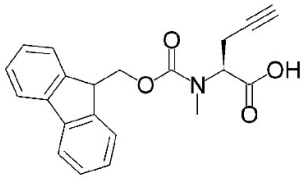
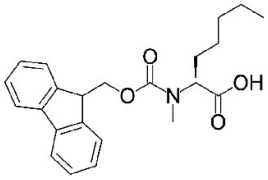
aa036	Fmoc-MeAla(3-Pyr-4-OMe)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-(6-metoxipiridin-3-il) propanoico
aa037	Fmoc-MeAla(3-Pyr-4-Me)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-(6-metil piridin-3-il) propanoico
aa038	Fmoc-Ala(3-Pyr-5-Br)-OH		Ácido (2S)-3-(5-bromopiridin -3-il)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino] propanoico
aa039	Fmoc-MeAbu(3-Pyr)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -4-piridin-3-il butanoico
aa040	Fmoc-MeAbu(4-Pyr)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -4-piridin-4-il butanoico
aa041	Fmoc-Ser(cPr)-OH		Ácido (2S)-3-ciclopropiloxi-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico
aa042	Fmoc-MeSer(cBu)-OH		Ácido (2S)-3-ciclobutiloxi-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil (metil)amino]propanoico

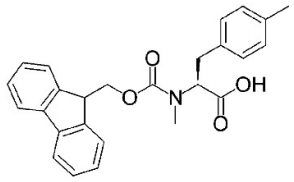
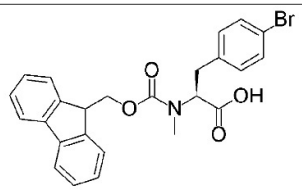
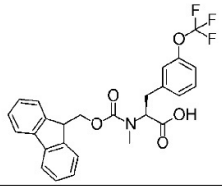
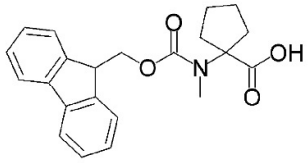
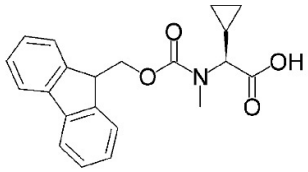
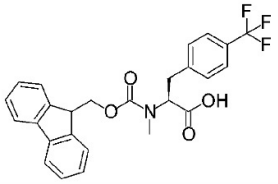
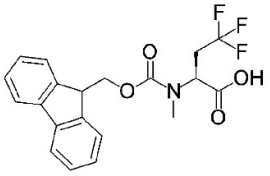
aa043	Fmoc-Ser(cBu)-OH		Ácido (2S)-3-ciclobutiloxi-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico
aa044	Fmoc-Ser(Tfe)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi) propanoico
aa045	Fmoc-MeSer(Tfe)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-(2,2,2-trifluoroetoxi) propanoico
aa047	Fmoc-MeAbu(Aze-3-F2)-OH		Ácido (2S)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil (metil)amino]butanoico
aa048	Fmoc-MeAlgly-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] pent-4-enoico
aa049	Fmoc-Hph(4-SF5)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-4-[4-(pentafluoro-λ6-sulfanil)fenil] butanoico
aa050	Fmoc-nPrAla-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(propil)amino] propanoico

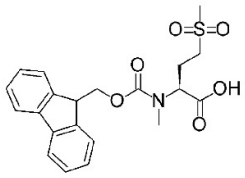
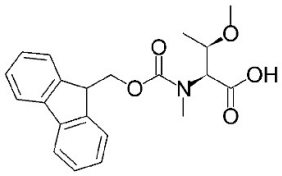
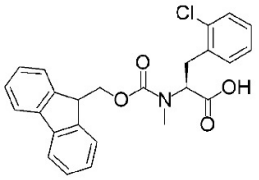
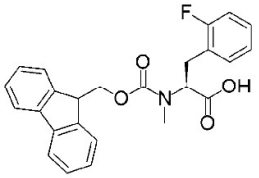
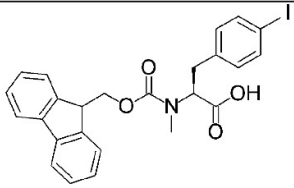
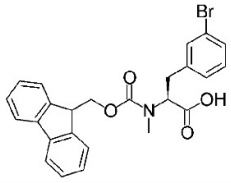
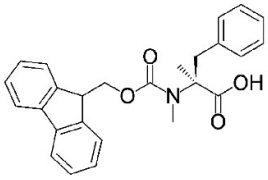
aa053	Fmoc-Ala(B(OH)2)-OH		Ácido (2S)-3-borono-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico
aa054	Fmoc-D-MeSer(THP)-OH		Ácido (2R)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-(oxan-2-iloxi)propanoico
aa055	Fmoc-D-MeSer(iPen)-OH		Ácido (2R)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-(3-metil butoxi)propanoico
aa060	Fmoc-MePhe(3-CN)-OH		Ácido (2S)-3-(3-cianofenil)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil (metil)amino]propanoico
aa061	Fmoc-MePhe(4-CN)-OH		Ácido (2S)-3-(4-cianofenil)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil (metil)amino]propanoico
aa062	Fmoc-MeSer(Me)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-metoxipropanoico
aa063	Fmoc-MePhe(2-CF3)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-[2-(trifluorometil)fenil] propanoico

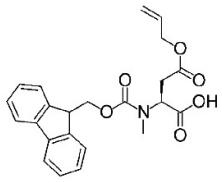
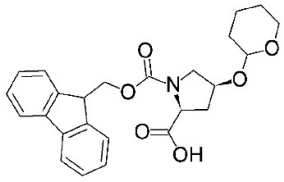
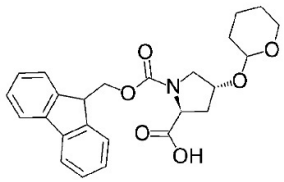
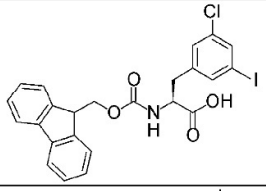
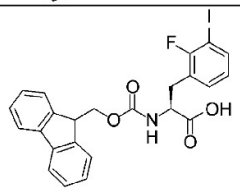
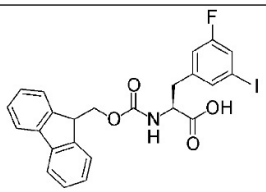
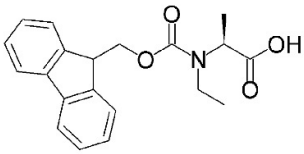
aa064	Fmoc-MePhe(2-CN)-OH		Ácido (2S)-3-(2-cianofenil)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil (metil)amino]propanoico
aa065	Fmoc-MeAla(4-Pyr)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-piridin-4-il propanoico
aa066	Fmoc-MePhe(4-CHF2)-OH		Ácido (2S)-3-[4-(difluorometil) fenil]-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] propanoico
aa067	Fmoc-MePhe(2-OMe)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-(2-metoxifenil)propanoico
aa068	Fmoc-MeAla(3-Pyr)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-piridin-3-il propanoico
aa069	Fmoc-MeSer(cPr)-OH		Ácido (2S)-3-ciclopropiloxi-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil (metil)amino]propanoico
aa070	Fmoc-MeAla(cPr)-OH		Ácido (2S)-3-ciclopropil-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil (metil)amino]propanoico

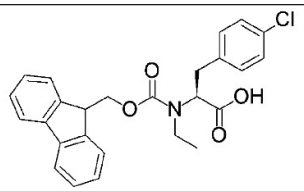
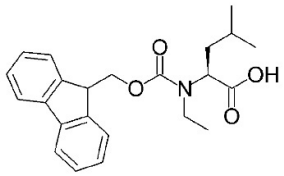
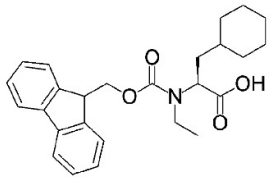
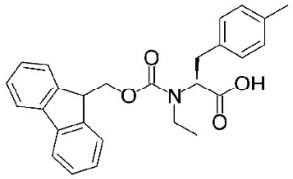
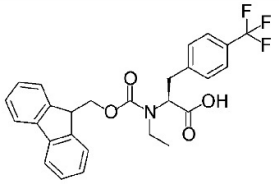
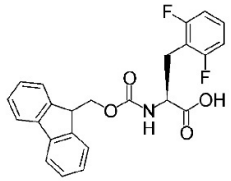
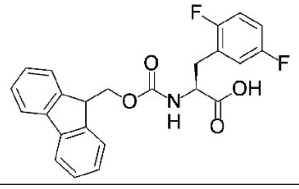
aa071	Fmoc-MeAla(cPent)-OH		Ácido (2S)-3-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil (metil)amino]propanoico
aa072	Fmoc-MeAla(cBu)-OH		Ácido (2S)-3-ciclobutil-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil (metil)amino]propanoico
aa073	Fmoc-MePhe(3-CF3)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-[3-(trifluorometil)fenil] propanoico
aa074	Fmoc-MePhe(2-OCF3)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-[2-(trifluorometoxi)fenil] propanoico
aa075	Fmoc-MeGly(cBu)-OH		Ácido (2S)-2-ciclobutil-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil (metil)amino]acético
aa076	Fmoc-MeAhxy(2)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] hex-5-inoico
aa077	Fmoc-MePhe(2-Me)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-(2-metil fenil)propanoico

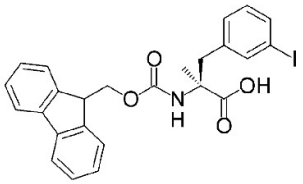
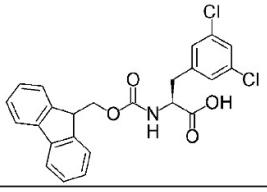
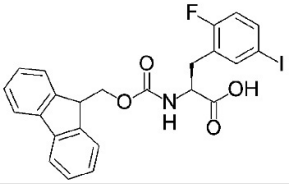
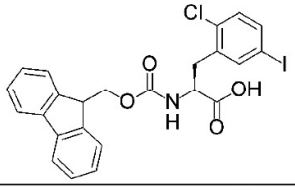
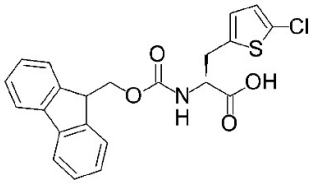
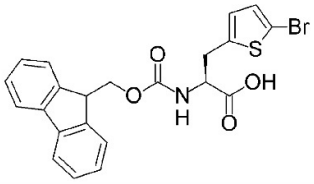
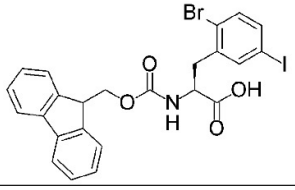
aa078	Fmoc-MeHse(Me)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -4-metoxibutanoico
aa079	Fmoc-MeGly(cPent)-OH		Ácido (2S)-2-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil (metil)amino]acético
aa080	Fmoc-MePhe(3-F)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-(3-fluorofenil)propanoico
aa081	Fmoc-MePhe(4-OCF3)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-[4-(trifluorometoxi)fenil] propanoico
aa082	Fmoc-MePhe(4-F)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-(4-fluorofenil)propanoico
aa083	Fmoc-MePRA-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] pent-4-inoico
aa084	Fmoc-MeHnl-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] heptanoico

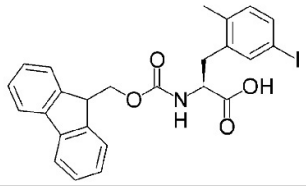
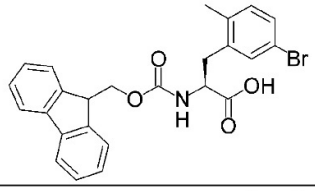
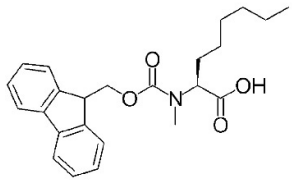
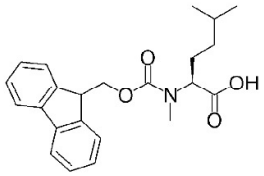
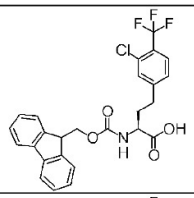
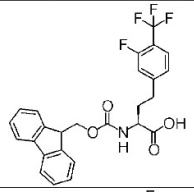
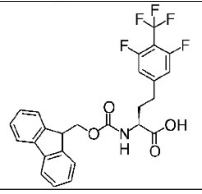
aa085	Fmoc-MePhe(4-Me)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-(4-metil fenil)propanoico
aa086	Fmoc-MePhe(4-Br)-OH		Ácido (2S)-3-(4-bromofenil) -2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] propanoico
aa087	Fmoc-MePhe(3-OCF3)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-[3-(trifluorometoxi)fenil] propanoico
aa088	Fmoc-MecLeu-OH		Ácido 1-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] ciclopentan-1-carboxílico
aa089	Fmoc-MeGly(cPr)-OH		Ácido (2S)-2-ciclopropil-2- [9H-fluoren-9-il metoxicarbonil (metil)amino]acético
aa090	Fmoc-MePhe(4-CF3)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-[4-(trifluorometil)fenil] propanoico
aa091	Fmoc-MeAbu(4-F3)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -4,4,4-trifluorobutanoico

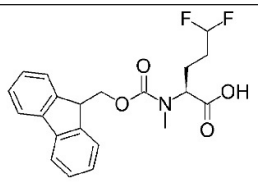
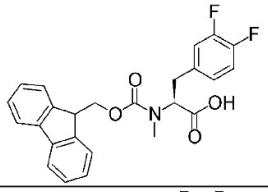
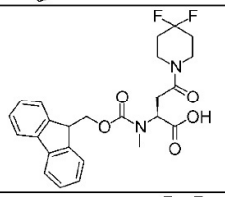
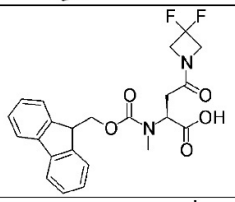
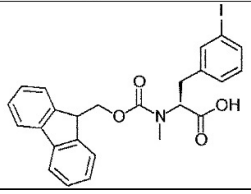
aa092	Fmoc-MeMet(O2)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -4-metilsulfonil butanoico
aa093	Fmoc-MeThr(Me)-OH		Ácido (2S,3R)-2-[9H-fluoren -9-il metoxicarbonil(metil) amino]-3-metoxibutanoico
aa094	Fmoc-MePhe(2-Cl)-OH		Ácido (2S)-3-(2-clorofenil)-2- [9H-fluoren-9-il metoxicarbonil (metil)amino]propanoico
aa095	Fmoc-MePhe(2-F)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-(2-fluorofenil)propanoico
aa096	Fmoc-MePhe(4-I)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-(4-iodofenil)propanoico
aa097	Fmoc-MePhe(3-Br)-OH		Ácido (2S)-3-(3-bromofenil) -2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] propanoico
aa098	Fmoc-Me(Me)Phe-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -2-metil-3-fenil propanoico

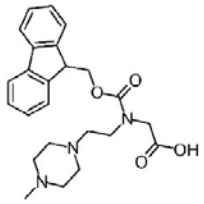
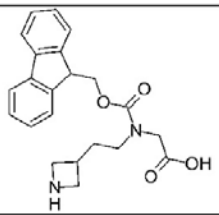
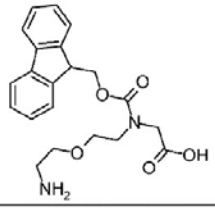
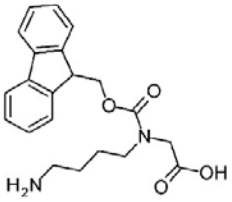
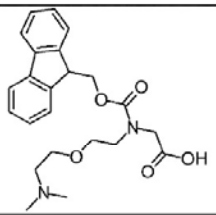
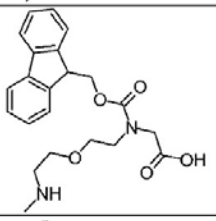
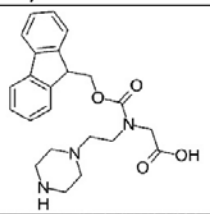
aa033-b	Fmoc-MeAsp(OAl)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico
aa101	Fmoc-cisHyp(THP)-OH		Ácido (2S,4S)-1-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonil)-4-(oxan-2-iloxi)pirrolidin-2-carboxílico
aa102	Fmoc-Hyp(THP)-OH		Ácido (2S,4R)-1-(9H-fluoren -9-il metoxicarbonil)-4-(oxan-2-iloxi)pirrolidin-2-carboxílico
aa104	Fmoc-Phe(3-I-5-Cl)-OH		Ácido (2S)-3-(3-cloro-5-iodofenil)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico
aa105	Fmoc-Phe(2-F-3-I)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-3-(2-luoro-3-iodofenil) propanoico
aa106	Fmoc-Phe(3-I-5-F)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-3-(3-fluoro-5-iodofenil) propanoico
aa109	Fmoc-EtAla-OH		Ácido (2S)-2-[etil(9H-fluoren -9-il metoxicarbonil)amino] propanoico

aa110	Fmoc-EtPhe(4-Cl)-OH		Ácido (2S)-3-(4-clorofenil)-2-[etil(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil)amino] propanoico
aa111	Fmoc-EtLeu-OH		Ácido (2S)-2-[etil(9H-fluoren -9-il metoxicarbonil)amino] -4-metil pentanoico
aa112	Fmoc-EtCha-OH		Ácido (2S)-3-ciclohexil-2-[etil (9H-fluoren-9-il metoxicarbonil) amino]propanoico
aa113	Fmoc-EtPhe(4-Me)-OH		Ácido (2S)-2-[etil(9H-fluoren -9-il metoxicarbonil)amino] -3-(4-metil fenil)propanoico
aa114	Fmoc-EtPhe(4-CF3)-OH		Ácido (2S)-2-[etil(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil)amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil] propanoico
aa116	Fmoc-Phe(26-F2)-OH		Ácido (2S)-3-(2,6-difluorofenil) -2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico
aa118	Fmoc-Phe(25-F2)-OH		Ácido (2S)-3-(2,5-difluorofenil) -2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico

aa119	Fmoc-(Me)Phe(3-I)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-3-(3-iodofenil)-2-metil propanoico
aa120	Fmoc-Phe(35-Cl2)-OH		Ácido (2S)-3-(3,5-diclorofenil) -2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico
aa121	Fmoc-Phe(2-F-5-I)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-3-(2-fluoro-5-iodofenil) propanoico
aa122	Fmoc-Phe(2-Cl-5-I)-OH		Ácido (2S)-3-(2-cloro-5-iodofenil)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico
aa124	Fmoc-Ala(2-Thie-5-Cl)-OH		Ácido (2S)-3-(5-clorotiofen-2-il) -2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico
aa125	Fmoc-Ala(2-Thie-5-Br)-OH		Ácido (2S)-3-(5-bromotiofen -2-il)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico
aa126	Fmoc-Phe(2-Br-5-I)-OH		Ácido (2S)-3-(2-bromo-5-iodofenil)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico

aa127	Fmoc-Phe(2-Me-5-I)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-3-(5-iodo-2-metil fenil) propanoico
aa128	Fmoc-Phe(2-Me-5-Br)-OH		Ácido (2S)-3-(5-bromo-2-metil fenil)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico
aa130	Fmoc-MeAOC(2)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] octanoico
aa131	Fmoc-MeHle-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -5-metil hexanoico
aa132	Fmoc-Hph(4-CF3-3-Cl)-OH		Ácido (2S)-4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) butanoico
aa133	Fmoc-Hph(4-CF3-3-F)-OH		Ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil] butanoico
aa134	Fmoc-Hph(4-CF3-35-F2)-OH		Ácido (2S)-4-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) butanoico

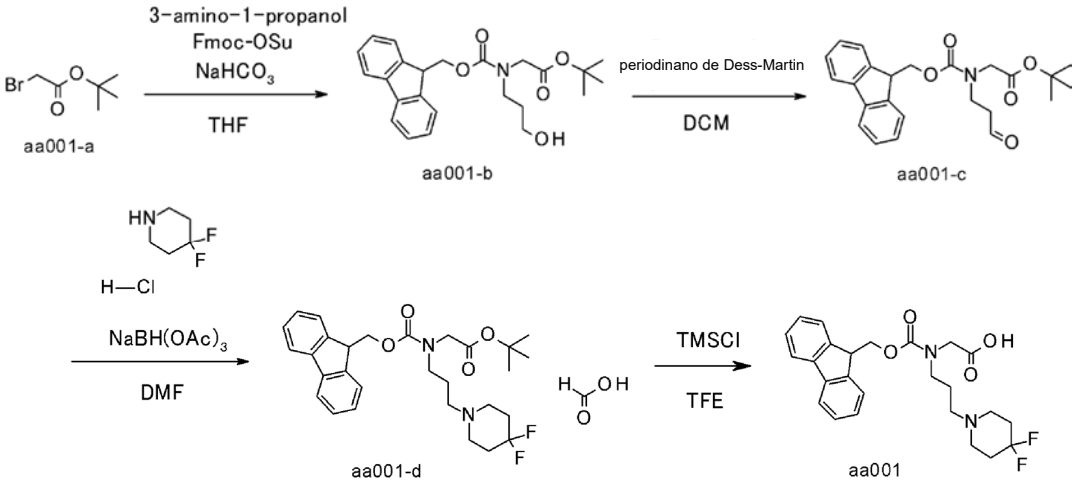
aa150	Fmoc-MeNva(5-F2)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -5,5-difluoropentanoico
aa151	Fmoc-MePhe(34-F2)-OH		Ácido (2S)-3-(3,4-difluorofenil) -2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] propanoico
aa152	Fmoc-MeAsn(pip-4-F2)-OH		Ácido (2S)-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil (metil)amino]-4-oxobutanoico
aa153	Fmoc-MeAsn(Aze-3-F2)-OH		Ácido (2S)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil (metil)amino]-4-oxobutanoico
aa154	Fmoc-MePhe(3-I)-OH		Ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -3-(3-iodofenil)propanoico

aa156	Fmoc-(4-Me-piz-Et)Gly-OH		Ácido 2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil] amino]acético
aa157	Fmoc-(Aze(3)Et)Gly-OH		Ácido 2-[2-(azetidine-3-il)etil-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil)amino] acético
aa158	Fmoc-(H2NEtOEt)Gly-OH		Ácido 2-[2-(2-aminoetoxi)etil-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil)amino] acético
aa159	Fmoc-(H2NnBu)Gly-OH		Ácido 2-[4-aminobutil (9H-fluoren-9-il metoxicarbonil)amino] acético
aa160	Fmoc-(Me2NEtOEt)Gly-OH		Ácido 2-[2-[2-(dimetilamino) etoxi]etil-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil)amino] acético
aa161	Fmoc-(MeNEtOEt)Gly-OH		Ácido 2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil-[2-[2-(metilamino)etoxi]etil] amino]acético
aa162	Fmoc-(piz-Et)Gly-OH		Ácido 2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(2-piperazin-1-il etil)amino]acético

[0367]

Síntesis de aminoácidos Fmoc

Síntesis del compuesto aa001, ácido 2-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propil-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]acético (Fmoc-(pip(4-F2)nPr)Gly-OH)



[0368]

Se disolvió 3-amino-1-propanol (3,85 g, 51,3 mmol) en tetrahidrofurán anhidro (51,2 mL) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C, después de lo cual se añadió una solución del compuesto aa001-a (*tert*-butil bromoacetato) (5,0 g, 25,6 mmol) en tetrahidrofurán anhidro (33,3 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y luego se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de enfriarse nuevamente a 0 °C, se añadieron secuencialmente agua (81,9 mL), bicarbonato de sodio (4,74 g, 56,4 mmol), y se añadió N-(9-fluorenilmetoxicarboniloxi)succinimida (Fmoc-OSu) (17,29 g, 51,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió a

0 °C y luego se extrajo con acetato de etilo (500 mL) y una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (500 mL). La capa orgánica se lavó con agua (500 mL) y salmuera (500 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó en presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía de fase normal (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto aa001-b (7,37 g, 70%).

LCMS (ESI) m/z = 434 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,88 min (condición de análisis SQDFA05)

[0369]

El compuesto aa001-b (6,37 g, 15,5 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (51,6 mL), periodinano de Dess-Martin (7,22 g, 17,0 mmol) se añadió a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente. Después de una hora, la mezcla se enfrió a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (500 mL) y una solución acuosa de bicarbonato de sodio (500 mL). La capa orgánica se lavó con una solución de tiosulfato de sodio acuoso (500 mL) y salmuera (500 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó en presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía de fase normal (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto aa001-c (5,58 g, 88%).

LCMS (ESI) m/z = 410 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,96 min (condición de análisis SQDFA05)

[0370]

El compuesto aa001-c (0,97 g, 2,37 mmol) e hidrocloruro de 4,4-difluoropiperidina (0,44 g, 2,77 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (7,9 mL), se añadió triacetoxiborohidrida de sodio (0,75 g, 3,55 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico/agua destilada con 0,1% de ácido fórmico) para obtener el compuesto aa001-d (0,65 g, 49%).

LCMS (ESI) m/z = 515,5 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,68 min (condición de análisis SQDFA05)

[0371]

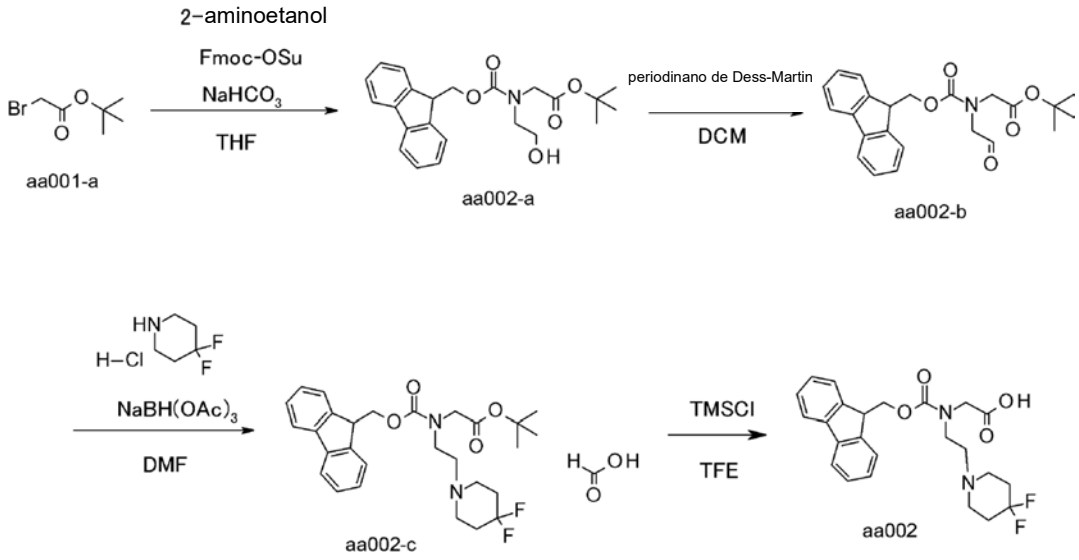
Se disolvió el compuesto aa001-d (0,64 g, 1,14 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (5,7 mL), y se añadió cloruro de trimetilsililo (TMSCl) (0,43 mL, 3,42 mmol) a este. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y el solvente luego se evaporó en presión reducida para obtener el compuesto aa001 ácido (2-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propil-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]acético, Fmoc-(pip(4-F2)nPr)Gly-OH) (0,52 g, 99%).

LCMS (ESI) m/z = 459 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,54 min (condición de análisis SQDFA05)

[0372]

<u>Síntesis del compuesto aa002, ácido 2-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]acético (Fmoc-(pip(4-F2)Et)Gly-OH)</u>



[0373]

Se obtuvo el compuesto aa002-a (8,59 g, 84%) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa001-b usando el compuesto aa001-a (*tert*-butil bromoacetato) (5,00 g, 25,6 mmol) como un material de inicio y usando 2-aminoetanol en lugar de 3-amino-1-propanol.

LCMS (ESI) m/z = 420 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,88 min (condición de análisis SQDFA05)

[0374]

Se obtuvo el compuesto aa002-b como un producto crudo (5,58 g) en las mismas condiciones de reacción que en la síntesis del compuesto aa001-c usando el compuesto obtenido aa002-a (2,35 g, 5,91 mmol). La siguiente reacción se realizó sin purificación adicional.

LCMS (ESI) m/z = 396 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,96 min (condición de análisis SQDFA05)

[0375]

Se obtuvo el compuesto aa002-c (1,33 g, 82%) en las mismas condiciones de reacción que en la síntesis del compuesto aa001-d usando el compuesto aa002-b (2,79 g, 2,955 mmol equivalentes) obtenido en la reacción anterior.

LCMS (ESI) m/z = 501,5 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,67 min (condición de análisis SQDFA05)

[0376]

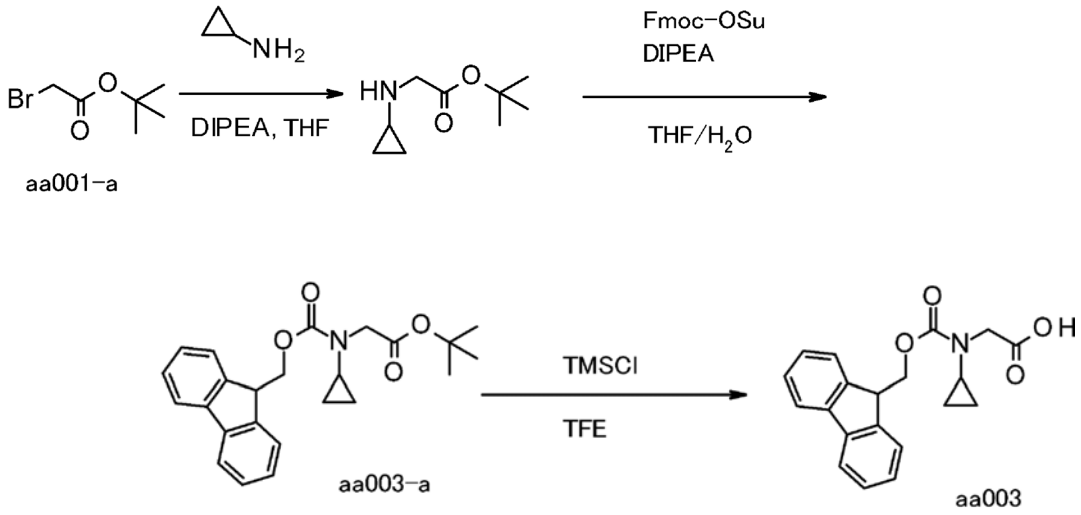
Se obtuvo el compuesto aa002 ácido (2-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]acético, Fmoc-(pip(4-F2)Et)Gly-OH) (1,08 g, 99%) en las mismas condiciones de reacción que en la síntesis del compuesto aa001 usando el compuesto obtenido aa002-c (1,33 g, 2,433 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 445 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,58 min (condición de análisis SQDFA05)

[0377]

Síntesis del compuesto aa003, ácido 2-[ciclopropil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]acético (Fmoc-cPrGly-OH)



[0378]

Se disolvió ciclopropilamina (1,756 g, 30,8 mmol) en tetrahidrofurán anhidro (40 mL) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C, después de lo cual se añadió una solución del compuesto aa001-a (*tert*-butil bromoacetato) (3,0 g, 15,38 mmol) en tetrahidrofurán anhidro (THF) (10 mL) gota a gota. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron secuencialmente agua (30 mL), diisopropiletilamina (DIPEA) (5,96 g, 46,1 mmol), y N-(9-fluorenilmetoxicarboniloxi)succinimida (Fmoc-OSu) (10,38 g, 30,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron sulfóxido de dimetilo y una solución al 20% de ácido fórmico acuoso a la solución de reacción, y luego se evaporó el tetrahidrofurán en presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico/0,1% de solución de ácido fórmico) para obtener el compuesto aa003-a (2,72 g, 45%).

LCMS (ESI) m/z = 394 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,06 min (condición de análisis SQDFA05)

[0379]

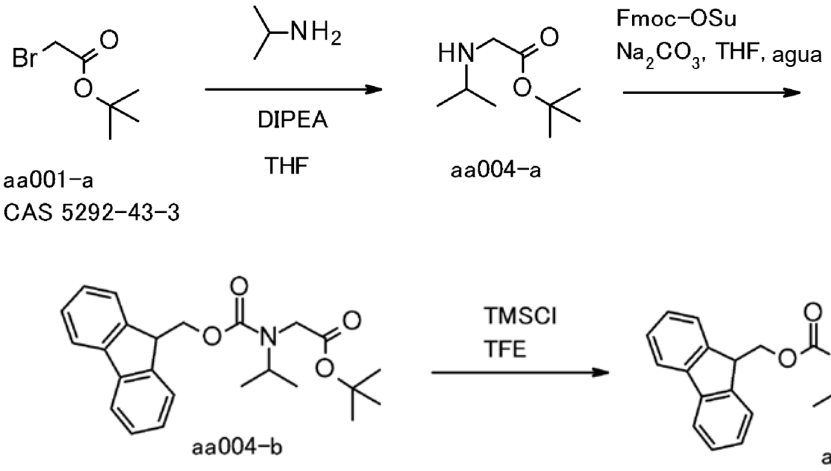
El compuesto aa003-a (2,72 g, 6,91 mmol) se disolvió en 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) (34,6 mL), y se añadió cloruro de trimetilsililo (TMSCl) (2,63 mL, 20,74 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, y el solvente luego se evaporó en presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico/0,1% de solución acuosa de ácido fórmico) para obtener el compuesto aa003 ácido (2-[ciclopropil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]acético, Fmoc-cPrGly-OH) (1,74 g, 75%).

LCMS (ESI) m/z = 338 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,79 min (condición de análisis SQDFA05)

[0380]

Síntesis del compuesto aa004, ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(propan-2-il)amino]acético (Fmoc-iPrGly-OH)



[0381]

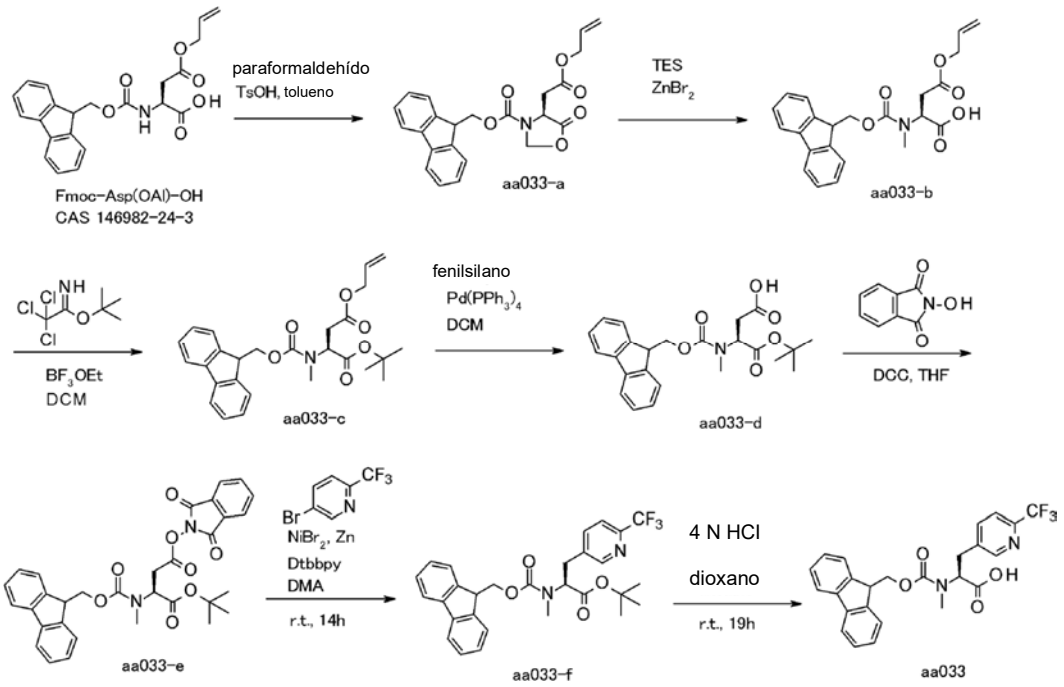
Se obtuvo el compuesto aa004 ácido (2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(propan-2-il)amino]acético, Fmoc-iPrGly-OH) (7,0 g, 48% mediante tres pasos) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa003 usando el compuesto aa001-a (*tert*-butil bromoacetato) (6,6 g, 33,8 mmol) como un material de inicio y usando carbonato de sodio en vez de DIPEA como una base para la adición de Fmoc en el segundo paso.

LCMS (ESI) m/z = 340 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,80 min (condición de análisis SQDFA05)

[0382]

Síntesis del compuesto aa033, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]propanoico (Fmoc-MeAla(3-pir-4-CF3)-OH)



[0383]

Se mezclaron Fmoc-Asp(OAl)-OH ácido((2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico, CAS No. 146982-24-3) (200 g, 506 mmol), ácido p-toluenosulfónico (5,7 g, 0,05 equivalentes), y paraformaldehído (45,6 g, 3 equivalentes) con tolueno y la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 horas. El solvente se evaporó de la solución de reacción en presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio dos veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente luego se evaporó en presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo, 0/100 to 30/70) para obtener el compuesto aa033-a (9H-fluoren-9-ilmetil (4S)-5-oxo-4-(2-oxo-2-prop-2-enoxietil)-1,3-

oxazolidina-3-carboxilato) (175 g, 85%). Esto se mezcló con otro lote sintetizado de la misma manera y se usó para la siguiente reacción.

LCMS (ESI) m/z = 408 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,407 min (condición de análisis SMDmethod_20)

[0384]

Una solución mezclada del compuesto aa033-a (100 g, 245 mmol), bromuro de zinc ($ZnBr_2$) (110 g, 496 mmol), y trietilsilano (TES) (56 g, 481,6 mmol) en diclorometano (DCM) (1 L) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se mezclaron cuatro lotes de la solución de reacción en la misma escala y el solvente se evaporó en presión reducida. El residuo se disolvió en TBME y se extrajo con 0,5 M de tampón de fosfato (pH = aproximadamente 7,5) diez veces. Las capas acuosas se combinaron, se ajustaron a pH 2 con 5 M de ácido clorhídrico acuoso, y se extrajo con acetato isopropílico (IPAC) dos veces. Las capas orgánicas se combinaron y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente luego se evaporó en presión reducida. Para eliminar el IPAC, TBME se agregó al residuo resultante y el solvente se evaporó en presión reducida. Esta operación se repitió seis veces para obtener el compuesto aa033-b ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico) (270 g, 54%).

LCMS (ESI) m/z = 410 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,956 min (condición de análisis SMDmétodo_05)

[0385]

En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron una solución de *tert*-butil 2,2,2-tricloroacetimidato (106,73 g, 488,5 mmol) en ciclohexano (480 mL) y complejo de trifluoruro de boro-éter dietilo ($BF_3 \cdot OEt_2$) (346,6 mg, 2,442 mmol) a una solución del compuesto aa033-b (100 g, 244 mmol) en DCM (240 mL) a 0 °C, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. La reacción se desactivó al añadir piridina a la solución de reacción, y se eliminó el sólido mediante filtración. Se agregó TBME al filtrado y la solución resultante se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente luego se evaporó en presión reducida para obtener el compuesto aa033-c como un producto crudo (102 g, 90%).

LCMS (ESI) m/z = 488 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,574 min (condición de análisis SMDmethod_15)

[0386]

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió fenilsilano (2,01 g, 18,6 mmol) gota a gota a una mezcla del compuesto aa033-c (12 g, 26,6 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,92 g, 0,797 mmol) en DCM (110 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 40 minutos. El solvente se evaporó de la solución de reacción en presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en TBME y se extrajo con carbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se ajustó a pH = 2 con ácido fosfórico y se extrajo con TBME. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera y luego se secó en sulfato de

sodio anhidro, y el solvente se evaporó en presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo, 0/100 to 40/60) para obtener el compuesto aa033-d (10,2 g, 93%). Esto se mezcló con otro lote sintetizado de la misma manera y se usó para la siguiente reacción.

LCMS (ESI) m/z = 448 (M+Na)+

Tiempo de retención: 2,042 min (condición de análisis SMDmethod_05)

[0387]

Se disolvieron el compuesto aa033-d (200 g, 470 mmol), DCC (96,99 g, 470 mmol), y N-hidroxiftalimida (84,35 g, 517,062 mmol) en THF (2L), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se eliminó el sólido en la solución de reacción mediante filtración, y el solvente se evaporó del filtrado en presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo, 0/100 a 40/60) para obtener el compuesto aa033-e (1-O-*tert*-butil 4-O-(1,3-dioxoisoindol-2-il) (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]butanodioato) (200 g, 73%).

LCMS (ESI) m/z = 593 (M+Na)+

Tiempo de retención: 2,706 min (condición de análisis SMDmethod_07)

RMN de H^1 (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,04-7,84 (m, 6H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,44-7,28 (m, 4H), 4,91-4,65 (m, 1H), 4,63-4,14 (m, 3H), 3,31-3,09 (m, 1H), 3,07 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,10 (s, 4H).

[0388]

En una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron trihidrato de bromuro de níquel ($NiBr_2 \cdot 3H_2O$) (0,287 g, 1,052 mmol) y 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridil (0,282 g, 1,052 mmol) en DMA (16 mL) para preparar una solución de Ni.

[0389]

En una atmósfera de nitrógeno, DMA (16 mL) se agregó al compuesto aa033-e (2,0 g, 3,51 mmol), polvo de zinc (1,146 g, 17,53 mmol), y 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (2,376 g, 10,52 mmol), después de lo cual se añadió la solución de Ni preparada anteriormente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución de reacción luego se diluyó con TBME (250 mL), y el componente sólido se eliminó mediante filtración. La solución resultante de TBME/DMA se lavó con una solución acuosa de EDTA (se disolvió 1 g en 100 mL de agua) dos veces, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró en presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico/agua destilada con 0,1% de ácido fórmico), y las fracciones se liofilizaron para obtener el compuesto aa033-f (1,15 g, 62,3%).

LCMS (ESI) m/z = 527 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,08 min (condición de análisis SQDFA05)

[0390]

El compuesto obtenido aa033-f (1,15 g, 2,184 mmol) se disolvió en una solución de 4N ácido clorhídrico/1,4-dioxano (10,92 mL, 43,7 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas y luego la solución de reacción se

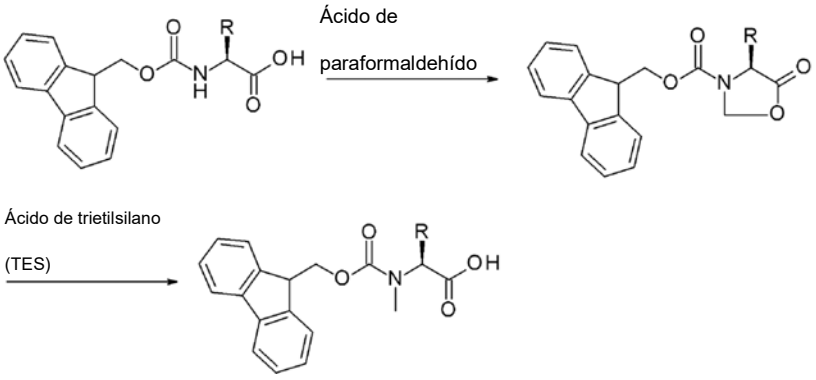
concentró en presión reducida para obtener el compuesto aa033 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]propanoico, Fmoc-MeAla(3-pir-4-CF3)-OH) (1,20 g, cuant.).

LCMS (ESI) m/z = 471 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,87 min (condición de análisis SQDFA05)

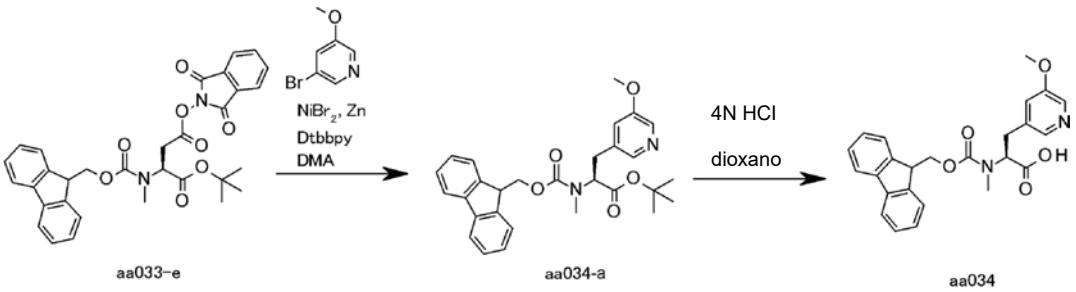
[0391]

En el presente documento, la conversión del aminoácido de NH protegido por el grupo Fmoc al aminoácido N-metilo se llevó a cabo según las vías de síntesis básicas de dos pasos que se proporcionan a continuación. En el presente documento s describirán ejemplos de síntesis mediante la reacción de N-metilación para cada aminoácido, pero se puede usar cualquier método descrito en diferentes partes de la presente memoria.



[0392]

Síntesis del compuesto aa034, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(5-metoxipiridin-3-il)propanoico (Fmoc-MeAla(3-pir-5-OMe)-OH)



[0393]

Se obtuvo el compuesto aa034-a (0,72 g, 42%) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa033-f usando el compuesto aa033-e (1-O-*tert*-butil 4-O-(1,3-dioxoisoindol-2-il) (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]butanodioato) (2 g, 3,51 mmol) y 3-bromo-5-metoxipiridina como materiales crudos.

LCMS (ESI) m/z = 489 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,89 min (condición de análisis SQDFA05)

[0394]

Se obtuvo el compuesto aa034 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(5-metoxipiridin-3-il)propanoico, Fmoc-MeAla(3-pir-5-OMe)-OH) (807,4 mg, cuant.) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa033 usando el compuesto aa034-a (0,72 g, 1,474 mmol) como un material crudo.

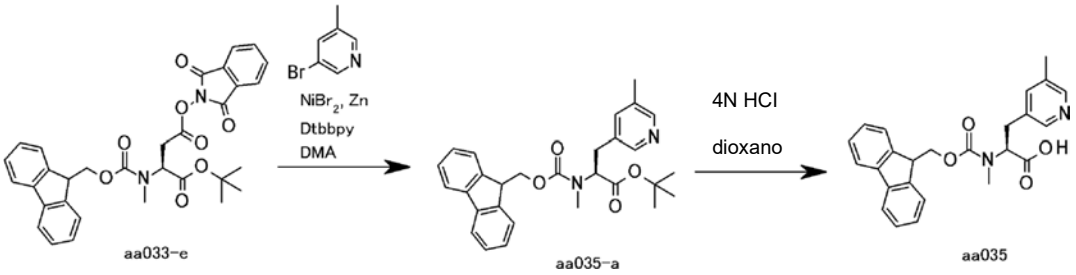
LCMS (ESI) m/z = 433 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,63 min (condición de análisis SQDFA05)

[0395]

Síntesis del compuesto aa035, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-

ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(5-metilpiridin-3-il)propanoico (Fmoc-MeAla(3-pir-5-Me)-OH)



[0396]

Se obtuvo el compuesto aa035-a (0,49 g, 29,6%) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa033-f usando el compuesto aa033-e (1-O-*tert*-butil 4-O-(1,3-dioxoisoindol-2-il) (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]butanodioato) (2,0 g, 3,51 mmol) y 3-bromo-5-metilpiridina como materiales crudos.

LCMS (ESI) m/z = 473 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,78 min (condición de análisis SQDFA05)

[0397]

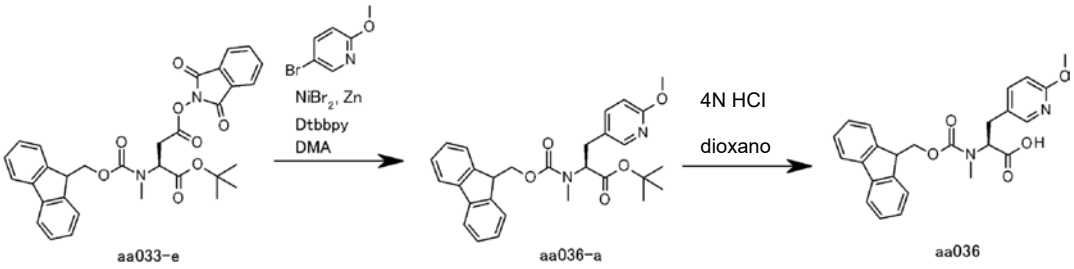
Se obtuvo el compuesto aa035 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(5-metilpiridin-3-il)propanoico, Fmoc-MeAla(3-pir-5-Me)-OH) (1,14 g, cuant.) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa033 usando el compuesto aa035-a (1,03 g, 2,18 mmol) como un material crudo.

LCMS (ESI) m/z = 417 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,60 min (condición de análisis SQDFA05)

[0398]

Síntesis del compuesto aa036, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(6-metoxipiridin-3-il)propanoico (Fmoc-MeAla(3-pir-4-OMe)-OH)



[0399]

Se obtuvo el compuesto aa036-a (752 mg, 43,9%) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa033-f usando el compuesto aa033-e (1-O-*tert*-butil 4-O-(1,3-dioxoisoindol-2-il) (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]butanodioato) (2 g, 3,51 mmol) y 5-bromo-2-metoxipiridina como materiales crudos.

LCMS (ESI) m/z = 489 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,08 min (condición de análisis SQDFA05)

[0400]

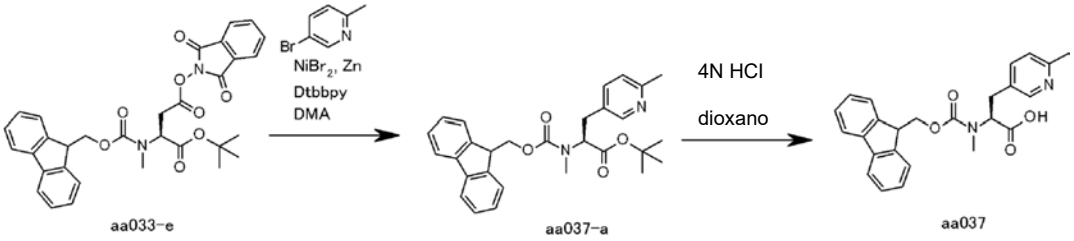
Se obtuvo el compuesto aa036 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(6-metoxipiridin-3-il)propanoico, Fmoc-MeAla(3-pir-4-OMe)-OH) (715 mg, 99%) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa033 usando el compuesto aa036-a (752 mg, 1,539 mmol) como un material crudo.

LCMS (ESI) m/z = 433 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,82 min (condición de análisis SQDFA05)

[0401]

Síntesis del compuesto aa037, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(6-metilpiridin-3-il)propanoico (Fmoc-MeAla(3-pir-4-Me)-OH)



[0402]

Un producto crudo obtenido mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa033-f usando el compuesto aa033-e (1-O-*tert*-butil 4-O-(1,3-dioxoisoindol-2-il) (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]butanodioato) (2 g, 3,51 mmol) y 5-bromo-2-metilpiridina como materiales crudos se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto aa037-a (780 mg, 47,1%).

LCMS (ESI) m/z = 473 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,73 min (condición de análisis SQDFA05)

[0403]

Se obtuvo el compuesto aa037 ((2S)-2-[9H-fluoren-9-

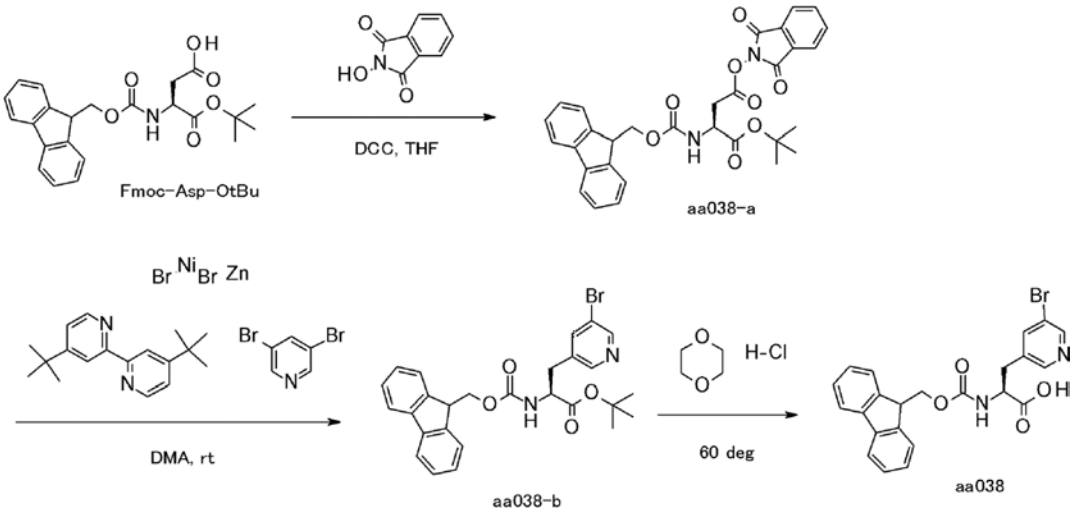
ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(6-metilpiridin-3-il)ácido propanoico, Fmoc-MeAla(3-pir-4-Me)-OH) (686 mg, 92%) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa033 usando el compuesto aa037-a (780 mg, 1,65 mmol) como un material crudo.

LCMS (ESI) m/z = 417 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,56 min (condición de análisis SQDFA05)

[0404]

<u>Síntesis del compuesto aa038, ácido (2S)-3-(5-bromopiridin-3-il)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]propanoico (Fmoc-Ala(3-pir-5-Br)-OH)</u>



[0405]

Se añadieron Fmoc-Asp-OtBu ácido ((3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]-4-[(2-metilpropan-2-il)oxi]-4-oxobutanoico, CAS N.º 129460-09-9) (300 g, 729 mmol) y N-hidroxiftalimida (130,8 g, 801,8 mmol) a THF (3 L), se añadió, además, DCC (181,8 g, 1,1 mol) a este, y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante tres horas. El solvente se evaporó de la solución de reacción en presión reducida. Se agregó tolueno al residuo, y se eliminó el sólido mediante filtración. El solvente se evaporó del filtrado en presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto aa038-a (272 g, 67%).

LCMS (ESI) m/z = 578,7 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,728 min (condición de análisis SMDmethod_08)

[0406]

Se obtuvo el compuesto aa038-b (722 mg, 30%) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa033-f usando el compuesto aa038-a (2,6 g, 4,67 mmol) y 3,5-dibromopiridina como materiales crudos.

LCMS (ESI) m/z = 523 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,08 min (condición de análisis SQDFA05)

[0407]

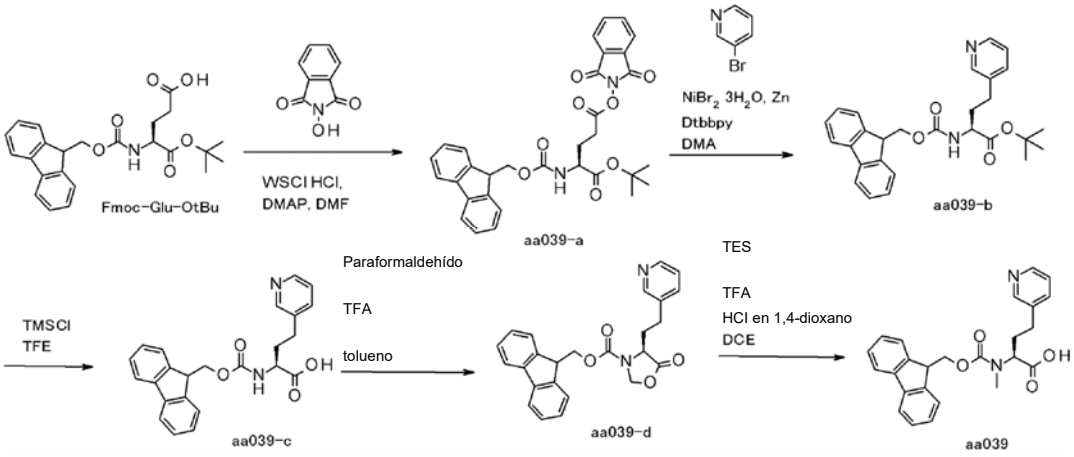
Se obtuvo un concentrado del compuesto aa038 mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa033 usando el compuesto aa038-b (722 mg, 1,379 mmol). El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua destilada) para obtener el compuesto aa038 ((2S)-3-(5-bromopiridin-3-il)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]ácido propanoico, Fmoc-Ala(3-pir-5-Br)-OH) (300 mg, 40%).

LCMS (ESI) m/z = 467 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,77 min (condición de análisis SQDFA05)

[0408]

Síntesis del compuesto aa039, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-piridin-3-ilbutanoico (Fmoc-MeAbu(3-pir)-OH)



[0409]

Se añadieron Fmoc-Glu-OtBu ácido ((4S)-4-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-5-[(2-metilpropan-2-il)oxi]-5-oxopentanoico, CAS No. 84793-07-7) (175 g, 411 mmol), N-hidroxiftalimida (67,1 g, 411 mmol), WSCI·HCl (78,85 g, 411 mmol), y DMAP (2,51 g, 20,6 mmol) a DMF (2 L), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó 1 mol/L de ácido clorhídrico acuoso a la solución de reacción, seguido de la extracción con TBME. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado/agua (1/1), y salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, después de lo cual el solvente se evaporó en presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo, 0/100 a 30/70) para obtener el compuesto aa039-a (1-O-*tert*-butil 5-O-(1,3-dioxoisoindol-2-il) (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)pentanodioato) (105 g, 45%).

LCMS (ESI) m/z = 593,5 (M+Na)+

Tiempo de retención: 2,374 min (condición de análisis SMDmétodo_09)

RMN de H^1 (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,00-7,91 (m, 4H), 7,85 (dd, J = 23,0, 7,6 Hz, 3H), 7,75 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,75-7,32 (m, 4H), 4,60-4,31 (m, 2H), 4,30-4,02 (m, 2H), 3,01-2,74 (m, 2H), 2,26-1,86 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

[0410]

En una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron bromuro de níquel ($NiBr_2 \cdot 3H_2O$) (0,716 g, 2,63 mmol) y 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridil (0,706 g, 2,63 mmol) en DMA (40 mL) para preparar una solución de Ni.

[0411]

En una atmósfera de nitrógeno, DMA (40 mL) se agregó a el compuesto aa039-a (5,0 g, 8,76 mmol), polvo de zinc (2,86 g, 43,8 mmol), y 3-bromopiridina (2,55 mL, 26,3 mmol), después de lo cual se añadió la solución de Ni preparada anteriormente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución de reacción luego se diluyó con TBME (150 mL), después de lo cual se lavó la solución de TBME/DMA resultante con una solución acuosa de EDTA (16 g se disolvió en 250 mL de agua) y luego se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado/agua (1/1, 80 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de

sodio anhidro, se filtró y luego se concentró en presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico/agua destilada con 0,1% de ácido fórmico), y las fracciones se liofilizaron para obtener el compuesto aa039-b (2,5 g, 62,2%).

LCMS (ESI) m/z = 459 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,69 min (condición de análisis SQDFA05)

[0412]

El compuesto obtenido aa039-b (2,5 g, 5,45 mmol) se disolvió en TFE (27,3 mL), y se añadió TMSCl (2,1 mL, 16,4 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y luego se concentró en presión reducida. El residuo resultante se disolvió en TBME (1 mL) y se concentró. Esta operación se llevó a cabo tres veces para obtener el compuesto dirigido aa039-c como un producto crudo (2,38 g, 99%).

LCMS (ESI) m/z = 403,2 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,51 min (condición de análisis SQDFA05)

[0413]

El compuesto obtenido aa039-c (2,38 g, 5,42 mmol) y paraformaldehído (0,488 g, 16,3 mmol) se disolvieron en tolueno (6,57 mL), se añadió TFA (3,76 mL, 48,8 mmol), y la mezcla se calentó a 40 °C. La solución de reacción se agitó a 40 °C durante cinco horas y se enfrió a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró en presión reducida para obtener un residuo,

que luego se disolvió en acetato de etilo (20 mL), se lavó con una solución de carbonato de sodio acuoso saturado (20 mL), y luego se lavó con salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró en presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de fase normal (hexano/acetato de etilo), y las fracciones resultantes se concentraron para obtener el compuesto dirigido aa039-d (1,33 g, 59%).

LCMS (ESI) m/z = 415(M+H)+

Tiempo de retención: 0,58 min (condición de análisis SQDFA05)

[0414]

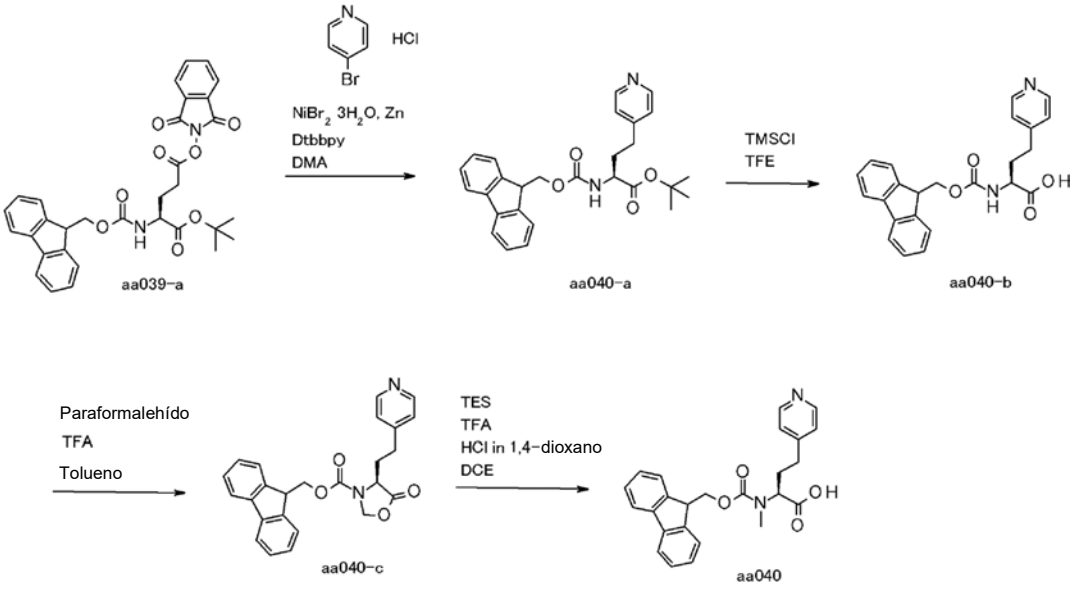
El compuesto obtenido aa039-d (1,33 g, 3,21 mmol) se disolvió en dicloroetano (DCE) (6,7 mL) y se añadió HCl/1,4-dioxano (4N, 6,9 mL), trietilsilano (4,58 mL, 28,9 mmol), y luego se añadió TFA (6,68 mL, 87 mmol). La solución de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante dos horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró en presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con 0,05% de TFA/agua destilada con 0,05% de TFA), y las fracciones se liofilizaron. La sal de TFA resultante se desalinizó a través de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo/agua destilada) para obtener el compuesto aa039 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-piridin-3-ilbutanoico, Fmoc-MeAbu(3-pir)-OH) (1,01 g, 69,5%).

LCMS (ESI) m/z = 417 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,52 min (condición de análisis SQDFA05)

[0415]

Síntesis del compuesto aa040, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-piridin-4-ilbutanoico (Fmoc-MeAbu(4-pir)-OH)



[0416]

En una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron bromuro de níquel ($NiBr_2 \cdot 3H_2O$) (0,615 g, 2,26 mmol) y 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridil (0,605 g, 2,26 mmol) en DMA (37 mL) para preparar una solución de Ni.

[0417]

Se desalinizó hidrocloruro de 4-bromopiridina (4,39 g, 22,6 mmol) al disolverlo en tolueno (10 mL), una solución acuosa de 5N de hidróxido de sodio (5 mL), y agua (5 mL) y se preparó una capa orgánica como una solución de 4-

bromopiridina.

[0418]

En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron el compuesto aa039-a (1-O-*tert*-butil 5-O-(1,3-dioxoisoindol-2-il) (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)pentanodioato) (4,3 g, 7,52 mmol) y polvo de zinc (2,46 g, 37,6 mmol) a DMA (37 mL), seguido de agitación. Se añadió la solución de 4-bromopiridina (10 mL, 22,6 mmol) preparada previamente, luego se añadió la solución de Ni preparada previamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución de reacción luego se diluyó con TBME (150 mL), después de lo cual la solución resultante TBME/DMA se lavó con una solución acuosa EDTA·2Na (16 g se disolvió en 250 mL de agua) y luego se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado/agua (1/1, 80 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró en presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), y las fracciones se concentraron en presión reducida para obtener el compuesto aa040-a (2,7 g, 78%).

LCMS (ESI) m/z = 459 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,65 min (condición de análisis SQDFA05)

[0419]

Se obtuvo el compuesto aa040-b (2,7 g, cuant.) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa039-c usando el compuesto aa040-a (2,7 g, 5,89 mmol) como un material crudo.

LCMS (ESI) m/z = 401 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,55 min (condición de análisis SQDFA05)

[0420]

Se obtuvo el compuesto aa040-c (1,8 g,75%) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa039-d usando el compuesto aa040-b (2,55 g, 5,81 mmol) como un material crudo.

LCMS (ESI) m/z = 415 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,55 min (condición de análisis SQDFA05)

[0421]

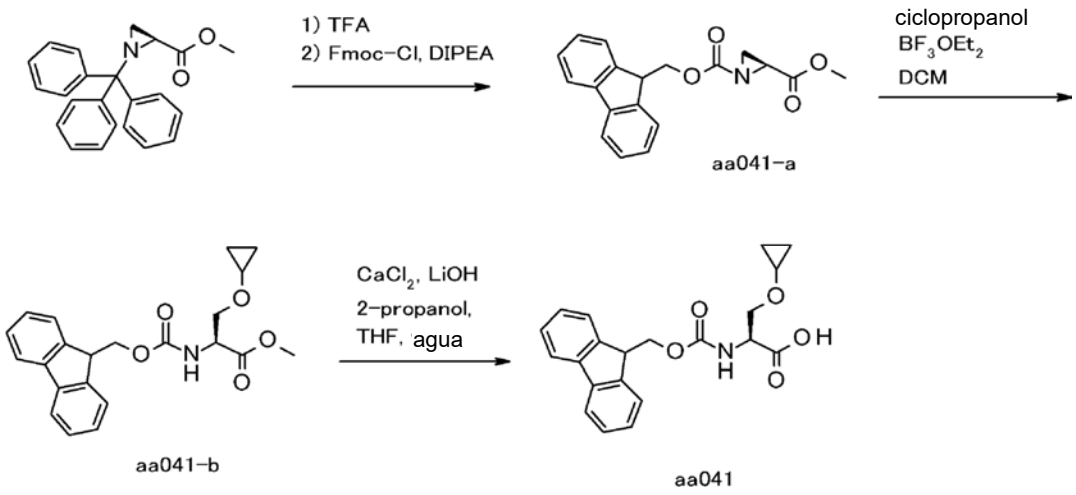
Se obtuvo el compuesto aa040 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-piridin-4-ilbutanoico, Fmoc-MeAbu(4-pir)-OH) (860 mg, 47%) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa039 usando el compuesto aa040-c (1,81 g, 4,37 mmol) como un material crudo.

LCMS (ESI) m/z = 417 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,51 min (condición de análisis SQDFA05)

[0422]

Síntesis del compuesto aa041, ácido (2S)-3-ciclopropiloxi-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico (Fmoc-Ser(cPr)-OH)



[0423]

Se agregó metil (S)-N-tritilaziridina-2-carboxilato (CAS No. 75154-68-6) (50 g, 146 mmol) a una solución mezclada de cloroformo (145 mL) y metanol (145 mL), se añadió ácido trifluoroacético (TFA) (33 mL, 3 equivalentes) gota a gota a 0 °C En una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante siete horas. Se agregó DIPEA (127 mL, 5 equivalentes) a la solución de reacción a 0 °C, se añadió, además, una solución de cloruro de fluorenilmetiloxicarbonil (Fmoc-Cl) (36 g, 139 mmol) en 1,4-dioxano (145 mL) gota a gota, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 90 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se concentró en presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, y luego se lavó secuencialmente con agua, una solución acuosa de cloruro de amonio, una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente luego se evaporó en presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna

de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo, 0/100 to 10/90) para obtener el compuesto aa041-a (1-O-(9H-fluoren-9-ilmetil) 2-O-metil (2S)-aziridina-1,2-dicarboxilato) (40 g, 85%).

LCMS (ESI) m/z = 323,9 (M+H)+

Tiempo de retención: 2,631 min (condición de análisis SMDmethod_10)

[0424]

Se disolvió el compuesto aa041-a (1-O-(9H-fluoren-9-ilmetil) 2-O-metil (2S)-aziridina-1,2-dicarboxilato) (5 g, 15,46 mmol) en DCM (30,9 mL) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió ciclopropanol (1,665 mL, 26,3 mmol), y luego se añadió complejo de trifluoruro de boro-éter dietilo ($BF_3 \cdot OEt_2$) (0,291 mL, 2,319 mmol) en enfriamiento con hielo. La solución de reacción se reactivó durante dos horas en hielo y luego la reacción se desactivó con agua y una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se eliminó mediante un separador de fases, y la capa orgánica se concentró en presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener el compuesto aa041-b (4,6 g, 78%).

LCMS (ESI) m/z = 382 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,89 min (condición de análisis SQDFA05)

[0425]

Se disolvió cloruro de calcio (20,08 g, 181 mmol) en agua (50,2 mL), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (2,024 g, 48,2 mmol) a este, y la mezcla se

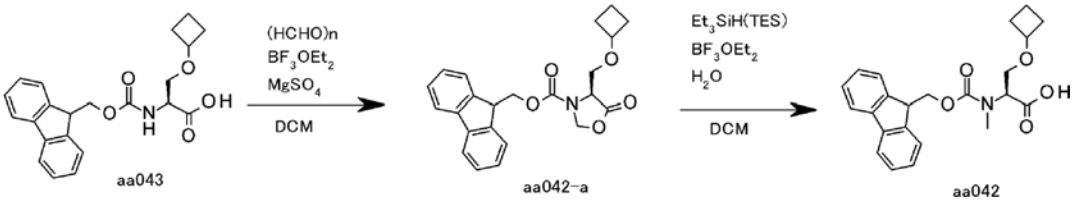
agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos para preparar una solución acuosa A. Se disolvió el compuesto aa041-b (4,6 g, 12,06 mmol) en isopropanol (201 mL) y THF (50,2 mL), se añadió la solución acuosa A preparada previamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. Luego se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico acuoso (36,2 mL) a la solución de reacción, después de lo cual se eliminaron isopropanol y THF mediante concentración en presión reducida. La capa acuosa resultante se diluyó con agua (50,2 mL) y se extrajo con acetato de etilo tres veces (volumen total: 100 mL). Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtraron, y el filtrado luego se concentró en presión reducida. El residuo resultante se lavó con acetato de etilo/n-hexano (1/2, 20 v/w) para obtener el compuesto aa041 titulado ácido ((2S)-3-ciclopropiloxi-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico, Fmoc-Ser(cPr)-OH) (3,5 g, 79%).

LCMS (ESI) m/z = 368 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,78 min (condición de análisis SQDFA05)

[0426]

<u>Síntesis del compuesto aa042, ácido (2S)-3-ciclobutiloxi-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico (Fmoc-MeSer(cBu)-OH)</u>



[0427]

Se obtuvo el compuesto aa042-a como un producto crudo mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa069-b usando el compuesto aa043 (ácido (2S)-3-ciclobutiloxi-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico) (10,61 g, 27,8 mmol) como un material de inicio.

LCMS (ESI) m/z = 394,5 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,01 min (condición de análisis SQDFA05)

[0428]

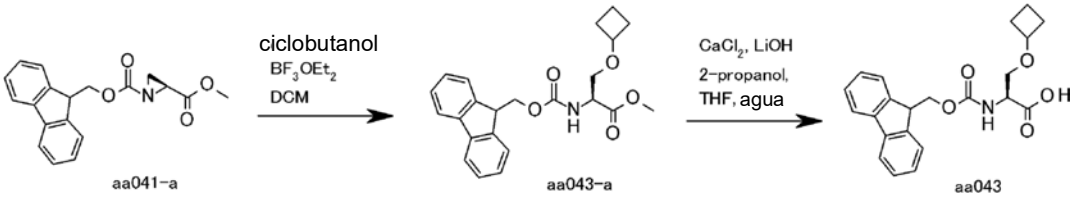
Se obtuvo el compuesto aa042 ácido ((2S)-3-ciclobutiloxi-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico, Fmoc-MeSer(cBu)-OH) (10,6 g, 96% mediante dos pasos) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa069 usando la cantidad total del compuesto aa042-a obtenido arriba.

LCMS (ESI) m/z = 396 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,87 min (condición de análisis SQDFA05)

[0429]

<u>Síntesis del compuesto aa043, ácido (2S)-3-ciclobutiloxi-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico (Fmoc-Ser(cBu)-OH)</u>



[0430]

Se obtuvo el compuesto aa043-a (4,54 g, 74,2%) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa041-b usando el compuesto aa041-a (1-O-(9H-fluoren-9-ilmetil) 2-O-metil (2S)-aziridina-1,2-dicarboxilato) (5 g, 15,46 mmol) y ciclobutanol como materiales crudos.

LCMS (ESI) m/z = 396 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,94 min (condición de análisis SQDFA05)

[0431]

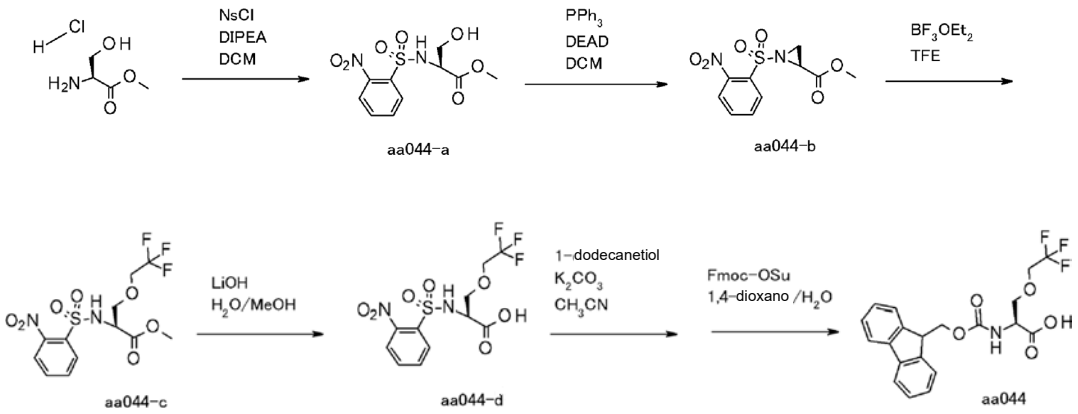
Se obtuvo el compuesto aa043 ácido ((2S)-3-ciclobutiloxi-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico, Fmoc-Ser(cBu)-OH) (3,78 g, 86%) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa041 usando el compuesto aa043-a (4,54 g, 11,48 mmol) como un material crudo.

LCMS (ESI) m/z = 382 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,82 min (condición de análisis SQDFA05)

[0432]

Síntesis del compuesto aa044, ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanoico (Fmoc-Ser(Tfe)-OH)



[0433]

Se disolvieron cloruro de 2-nitrobenzenosulfonil (NsCl) (32,37 g, 146 mmol) e hidrocloruro de éster metil L-serina (25 g, 161 mmol, CAS N.º 5680-80-8) en DCM (874 mL), y se añadió DIPEA (51 mL, 292 mmol) a 5 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, la solución de reacción se lavó con agua (440 mL) dos veces, se lavó con salmuera/agua (1/1, 440 mL) una vez, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. Se filtró el sulfato de magnesio y el filtrado se concentró en presión reducida para obtener el compuesto aa044-a (39,4 g, 89%) como un producto crudo.

LCMS (ESI) m/z = 302,9 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,729 min (condición de análisis SMDmethod_06)

[0434]

Se disolvió el compuesto aa044-a (23 g, 75,6 mmol) en DCM (598 mL), y se añadió trifenilfosfina (31,7 g, 121 mmol) a temperatura ambiente. Después de enfriarse a -14 °C, se añadió DEAD (55,0 mL, 121 mmol) durante 10 minutos, y la mezcla luego se agitó a -5 °C durante 50 minutos. Se añadió n-hexano

(300 mL) y se filtró el precipitado. El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/DCM = 50:50 a 0:100) para obtener el compuesto aa044-b (13,3 g, 62%).

LCMS (ESI) m/z = 287 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,872 min (condición de análisis SMDmethod_06)

[0435]

Se disolvió el compuesto aa044-b (10,7 g, 37,3 mmol) en TFE (75 mL), se añadió complejo de trifluoruro de boro-éter dietilo ($BF_3 \cdot OEt_2$) (0,469 mL, 3,73 mmol), y la mezcla luego se agitó a 70 °C durante 30 minutos. Se evaporó TFE en presión reducida, y el producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico/agua destilada con 0,1% de ácido fórmico) para obtener el compuesto aa044-c (12,3 g, 85%).

LCMS (ESI) m/z = 387 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,72 min (condición de análisis SQDFA05)

[0436]

Se disolvió el compuesto aa044-c (12 g, 31,1 mmol) en metanol (47 mL), y se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (5,21 g, 124 mmol) en agua (31 mL). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, seguido de la adición de ácido fórmico (11,7 mL, 311 mmol). La solución de reacción se diluyó con agua (30 mL) y luego se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con 0,1% de ácido

fórmico/agua destilada con 0,1% de ácido fórmico) para obtener el compuesto aa044-d (7,90 g, 68%).

LCMS (ESI) m/z = 373 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,63 min (condición de análisis SQDFA05)

[0437]

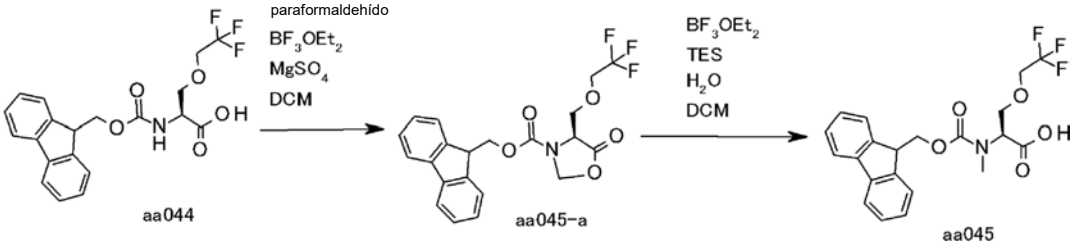
Se disolvió el compuesto aa044-d (7,72 g, 20,7 mmol) en acetonitrilo (104 mL), se añadieron carbonato de potasio (7,17 g, 51,8 mmol) y dodecanetiol (7,44 mL, 31,1 mmol), y la mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 74 horas. Esto se diluyó con agua (100 mL) y se lavó con TBME (200 mL) dos veces. Se agregó una solución de Fmoc-OSu (3,5 g) en 1,4-dioxano (150 mL) a la solución acuosa resultante, y la mezcla se agitó durante 25 minutos. Se añadió, además, una solución de Fmoc-OSu (700 mg) en 1,4-dioxano (10 mL), y la mezcla se agitó durante cinco minutos. Se añadió, además, una solución de Fmoc-OSu (350 mg) en 1,4-dioxano (5 mL), y la mezcla se agitó durante cinco minutos. Se añadió, además, una solución de Fmoc-OSu (350 mg) en 1,4-dioxano (5 mL), y la mezcla se agitó durante cinco minutos, después del cual se añadió ácido fórmico (3,9 mL) y el solvente se evaporó en presión reducida. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico/agua destilada con 0,1% de ácido fórmico) para obtener el compuesto aa044 ácido ((2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanoico, Fmoc-Ser(Tfe)-OH) (5,67 g, 67%).

LCMS (ESI) m/z = 410 (M+H)+

Tiempo de retención: 2,35 min (condición de análisis SQDFA05long)

[0438]

Síntesis del compuesto aa045, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanoico (Fmoc-MeSer(Tfe)-OH)



[0439]

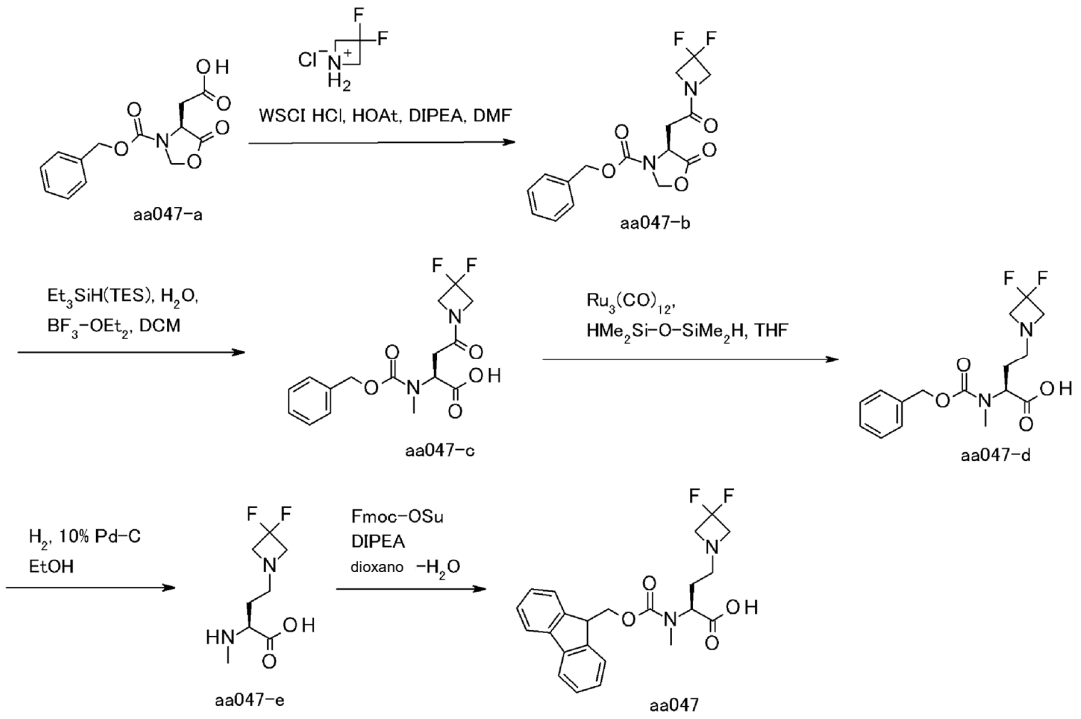
Se obtuvo el compuesto aa045-a como un producto crudo mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa069-b usando el compuesto aa044 (2,00 g, 4,89 mmol) como un material de inicio. Además, se obtuvo el compuesto aa045 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanoico, Fmoc-MeSer(Tfe)-OH) (1,80 g, 87% mediante dos pasos) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa069.

LCMS (ESI) m/z = 424 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,84 min (condición de análisis SQDFA05)

[0440]

Síntesis del compuesto aa047, ácido (2S)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]butanoico (Fmoc-MeAbu(Aze-3-F2)-OH)



[0441]

Se añadió DMF (14 mL) a WSCI·HCl (1,65 g, 8,59 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó y se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron HOAt (1,07 g, 7,88 mmol) y el compuesto aa047-a (ácido (S)-(+)-3-(benciloxicarbonil)-5-oxo-4-oxazolidine acético) (2 g, 7,16 mmol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadieron 3,3-difluoroacetidina hidrocloruro (1,02 g, 7,88 mmol) y DIPEA (1,25 mL, 7,16 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante seis horas. Se añadieron hexano/acetato de etilo (1/1, 20 mL) y sulfato de hidrógeno de potasio (0,5 M de solución acuosa, 30 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces, y las capas orgánicas se lavaron con agua

(40 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado/agua (1/1, 40 mL), y salmuera/agua (1/1, 40 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en presión reducida para obtener el compuesto aa047-b (2,52 g, 99%). El producto crudo, el compuesto aa047-b, se usó para la siguiente reacción sin purificación.

LCMS (ESI) m/z = 355 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,66 min (condición de análisis SQDFA05)

[0442]

Se disolvió el compuesto aa047-b (2,5 g, 7,06 mmol) en DCM (15 mL) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron trietilsilano (TES) (3,38 mL, 21,17 mmol) y agua (127 μL, 7,06 mmol), y se añadió complejo de trifluoruro de boro-éter dietilo ($BF_3 \cdot OEt_2$) (1,79 mL, 14,11 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 45 minutos, seguido de la adición de cloruro de amonio acuoso saturado/agua (1/1, 6 mL). La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se extrajo con DCM, y la capa orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado/agua (1/1, 8 mL) y salmuera/agua (1/1, 8 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en presión reducida. El producto crudo resultante se disolvió en acetonitrilo y se lavó con hexano (5 mL) dos veces. La capa de acetonitrilo se concentró en presión reducida, y el producto crudo resultante se purificó en fase inversa (eluyente: agua que contiene el 0,1% de ácido fórmico-acetonitrilo) para obtener el compuesto aa047-c (ácido (2S)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-

[metil(fenilmetoxicarbonil)amino]-4-oxobutanoico) (2,20 g, 88%).

LCMS (ESI) m/z = 357 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,58 min (condición de análisis SQDFA05)

[0443]

Se añadió 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (10,27 mL, 58,1 mmol) a una solución del compuesto aa047-c (1,38 g, 3,87 mmol) y trirutenio dodecacarbonilo ($Ru_3(CO)_{12}$) (0,248 g, 0,387 mmol) en THF (15 mL) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura entre 35 °C y 40 °C durante 2 horas y 45 minutos. Se dejó que se enfriara la solución de reacción a temperatura ambiente y se añadió gota a gota a 2 mol/L de ácido clorhídrico acuoso (5 mL), se enfrió y se agitó en un baño de hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 25 minutos y luego se concentró en presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico/agua destilada con 0,1% de ácido fórmico) para obtener el compuesto aa047-d (365,2 mg, 28%).

LCMS (ESI) m/z = 341 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,39 min (condición de análisis SQDFA05)

[0444]

Una suspensión del compuesto aa047-d (360 mg, 1,05 mmol) y 10% de paladio en carbono (50% p/p agua) (72 mg) en etanol se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y 45 minutos en una atmósfera de hidrógeno, después del cual se añadió 10% de paladio en carbono (50% p/p de agua) (72 mg) y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y 15 minutos en una atmósfera de hidrógeno. Se añadió, además, 10% de paladio en carbono (50% p/p de agua) (72 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con etanol. El filtrado resultante se concentró en presión reducida para obtener el compuesto aa047-e (208,7 mg, 95%). El producto crudo, el compuesto aa047-e, se usó para la siguiente reacción sin purificación.

LCMS (ESI) m/z = 207 (M-H)-

(condición de análisis SQDFA05)

[0445]

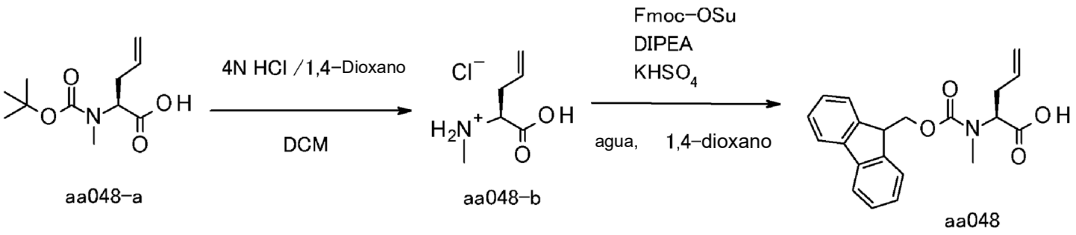
Se añadieron agua (3 mL), DIPEA (0,69 mL, 3,94 mmol), y 1,4-dioxano (3 mL) al compuesto aa047-e (205 mg, 0,985 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió Fmoc-OSu (332 mg, 0,985 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 40 minutos. Se agregó ácido fórmico (1 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico/agua destilada con 0,1% de ácido fórmico) para obtener el compuesto aa047 ácido ((2S)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]butanoico, Fmoc-MeAbu(Aze-3-F2)-OH) (352,7 mg, 83%).

LCMS (ESI) m/z = 431 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,54 min (condición de análisis SQDFA05)

[0446]

Síntesis del compuesto aa048, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]pent-4-enoico (Fmoc-MeAlgly-OH)



[0447]

Se añadió 4N de ácido clorhídrico-1,4-dioxano (8,23 mL, 32,9 mmol) a una solución del compuesto aa048-a ácido ((2S)-2-[metil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]pent-4-enoico y Boc-MeAlgly-OH) (1,51 g, 6,59 mmol) en diclorometano (6 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La solución de reacción se concentró para obtener el compuesto aa048-b como un producto crudo (1,55 g). La siguiente reacción se realizó sin purificación adicional.

LCMS (ESI) m/z = 130 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,14 min (condición de análisis SQDFA05)

[0448]

El compuesto aa048-b (6,59 mmol) se disolvió en agua (9 mL), DIPEA (5,17 mL, 29,7 mmol), 1,4-dioxano (12 mL), y se añadieron Fmoc-OSu (2,223 g, 6,59 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron agua (25 mL) y éter dietilo/n-hexano (1/3, 18 mL) a la solución de reacción, y la capa acuosa se lavó con éter dietilo/n-hexano (1/3, 20 mL) dos

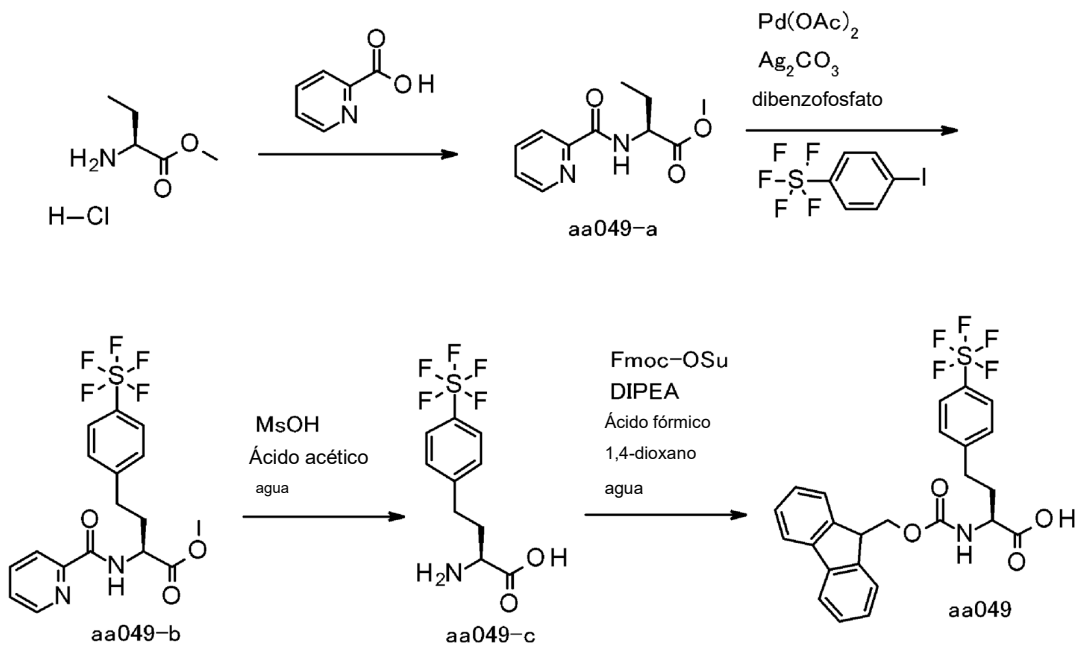
veces. La capa acuosa se ajustó a pH 1,4 al añadir sulfato de hidrógeno de potasio ($KHSO_4$) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera/agua (1/1) dos veces y se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente luego se evaporó en presión reducida. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico/agua destilada con 0,1% de ácido fórmico) para obtener el compuesto aa048 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]pent-4-enoico, Fmoc-MeAlgly-OH) (2,62 g, 85%)

LCMS (ESI) m/z = 352 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,84 min (condición de análisis SQDFA05)

[0449]

Síntesis del compuesto aa049, ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-[4-(pentafluoro-λ6-sulfanil)fenil]butanoico (Fmoc-Hph(4-SF5)-OH)



[0450]

Se añadió DIPEA (161,5 mL, 3,00 equivalentes) gota a gota a la mezcla de hidrocloruro metil éster de ácido L-2-aminobutírico (CAS N.º 56545-22-3) (50 g, 325,51 mmol), ácido piridina-2-carboxílico (44,2 g, 359,03 mmol, 1,10 equivalentes), y HATU (136,5 g, 358,99 mmol, 1,10 equivalentes) en DCM (1 L) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, después del cual el solvente se evaporó en presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo, 0/100 to 15/85) para obtener el compuesto aa049-a (209 g).

LCMS (ESI) m/z = 223 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,011 min (condición de análisis SMDmethod_11)

RMN de H^1 (400 MHz, DMSO-d6): 8,87 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,70-8,68 (m, 1H), 8,06-8,00 (m, 2H), 7,66-7,63 (m, 1H), 4,49-4,44 (q, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,99-1,83 (m, 2H), 0,90 (t, J = 5,7 Hz, 3H)

[0451]

Se mezclaron el compuesto aa049-a (1,35 g, 6,07 mmol), acetato de paladio(II) ($Pd(OAc)_2$, 0,273 g, 1,215 mmol), carbonato de plata(I) (1,675 g, 6,07 mmol), fosfato de dibencilo (0,676 g, 2,43 mmol), pentafluoruro de 4-iodofenilsulfuro (CAS No. 286947-68-0) (5,01 g, 15,2 mmol), y 2-metil-2-butanol (35 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 115 °C durante 5 horas y 15 minutos. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se filtró a través de Celite. El solvente se evaporó del filtrado en presión reducida para obtener el compuesto aa049-b (5,55 g) como un producto crudo.

LCMS (ESI) m/z = 425 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,87 min (condición de análisis SQDFA05)

[0452]

Se añadieron ácido metanosulfónico (6,92 g, 72 mmol) y agua (8,11 mL) secuencialmente a una mezcla del compuesto aa049-b (2,55 g, 6 mmol equivalentes) en ácido acético (8,59 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a una temperatura entre 110 °C y 115 °C durante 24 horas. Se dejó que la

solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró en presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con 0,1% ácido fórmico/agua destilada con 0,1% ácido fórmico) para obtener el compuesto aa049-c (1,13 g, 62%).

LCMS (ESI) m/z = 306 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,47 min (condición de análisis SQDFA05)

[0453]

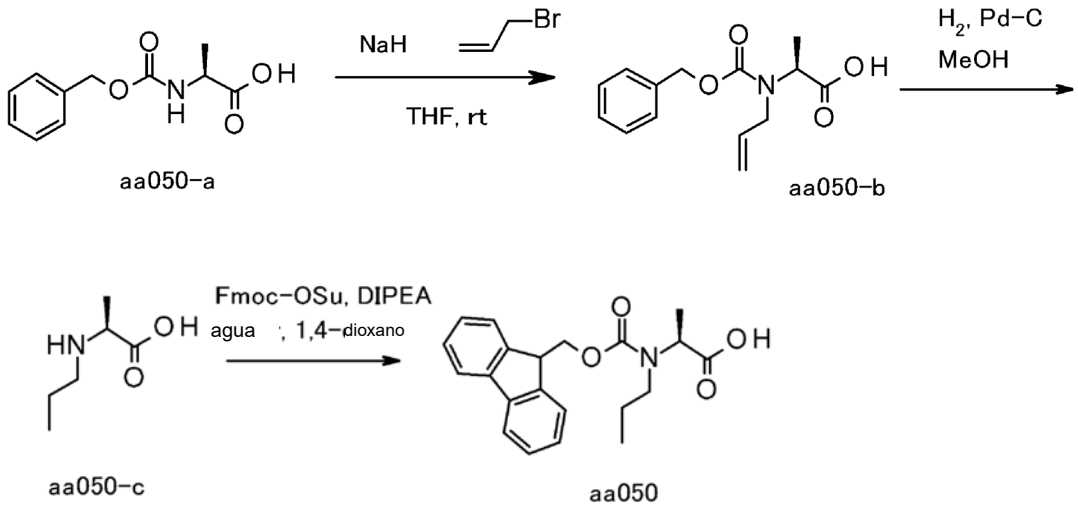
Se añadieron DIPEA (0,572 mL, 3,28 mmol), 1,4-dioxano (4 mL), y Fmoc-OSu (0,442 g, 1,31 mmol) secuencialmente a una solución del compuesto aa049-c (0,4 g, 1,31 mmol) en agua (3 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió ácido fórmico a la solución de reacción, y la solución de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico/agua destilada con 0,1% de ácido fórmico) para obtener el compuesto aa049 ácido ((2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-[4-(pentafluoro-λ6-sulfanil)fenil]butanoico) (0,564 g, 82%).

LCMS (ESI) m/z = 528 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,98 min (condición de análisis SQDFA05)

[0454]

<u>Síntesis del compuesto aa050, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(propil)amino]propanoico (Fmoc-nPrAla-OH)</u>



[0455]

Se añadió bromuro de alilo (4,74 mL, 56,0 mmol) a una solución del compuesto aa050-a (N-carbobenzoxi-L-alanina, Z-Ala-OH, CAS No. 1142-20-7) (5 g, 22,40 mmol) en tetrahidrofurán (74,7 mL) a temperatura ambiente, después del cual se añadió hidruro de sodio (2,69 g, 67,2 mmol) a 10 °C o menos durante 15 minutos o más tiempo. La solución de reacción se agitó a 10 °C o menos durante una hora, después del cual se añadió tetrahidrofurán (THF) (74,7 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 65 horas. Una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y agua se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron en presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico/agua destilada con 0,1% de ácido

fórmico) para obtener el compuesto aa050-b (3,91 g, 66%).

LCMS (ESI) m/z = 264 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,68 min (condición de análisis SQDFA05)

[0456]

Una suspensión del compuesto aa050-b (3,81 g, 14,47 mmol) y 10% en peso de paladio en carbono (0,41 g) en metanol (45 mL) se agitó a temperatura ambiente durante dos horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró en presión reducida para obtener el compuesto aa050-c (1,72 g, 91%).

LCMS (ESI) m/z = 132 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,13 min (condición de análisis SQDFA05)

[0457]

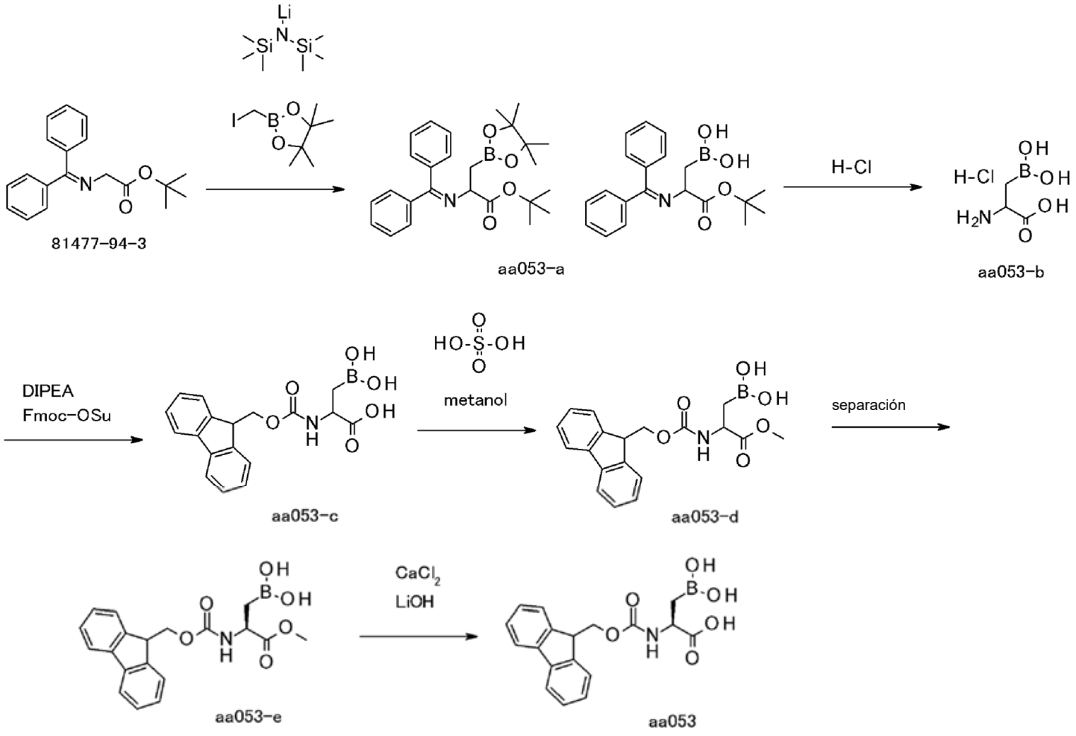
El compuesto aa050-c (1,72 g, 13,11 mmol) se suspendió en agua (45 mL), se añadieron DIPEA (10,28 mL, 59,0 mmol), 1,4-dioxano (60 mL), y N-(9-fluorenilmetoxicarboniloxi)succinimida (Fmoc-OSu) (4,42 g, 13,11 mmol) a la suspensión, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó agua destilada con 20% de ácido fórmico a la solución de reacción, la mezcla luego se concentró en presión reducida, se evaporó 1,4-dioxano, y el resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico/agua destilada con 0,1% de ácido fórmico) para obtener el compuesto aa050 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(propil)amino]propanoico, Fmoc-nPrAla-OH) (3,94 g, 85%).

LCMS (ESI) m/z = 354 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,86 min (condición de análisis SQDFA05)

[0458]

<u>Síntesis del compuesto aa053, ácido (2S)-3-borono-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico (Fmoc-Ala(B(OH)2)-OH)</u>



[0459]

Se añadió una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida (LHMDS) de litio en THF (78 mL, 78 mmol) a una solución de N-(difenilmetileno)glicina *tert*-butil (CAS N.º 81477-94-3) (21 g, 71,1 mmol) en THF (237 mL) a -78 °C durante 10 minutos en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla luego se agitó durante 10 minutos. Se añadió 2-(iodometil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (22,9 g, 85 mmol)

durante 10 minutos, y la mezcla se agitó durante una hora adicional. La reacción se desactivó al añadir agua (300 mL), después del cual la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica resultante se lavó con salmuera/agua (1/1, 50 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente luego se evaporó en presión reducida. El producto crudo resultante que contenía el compuesto aa053-a se usó para el siguiente experimento sin purificación.

[0460]

Se añadió 6 mol/L de ácido clorhídrico acuoso (71 mL) al producto crudo que contenía el compuesto aa053-a, que luego se calentó 70 °C, se agitó durante cinco horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la solución de reacción luego se lavó con diclorometano (155 mL) dos veces. La capa acuosa resultante que contenía el compuesto aa053-b se usó como estaba durante la siguiente reacción sin purificación.

[0461]

La capa acuosa que contenía el compuesto aa053-b se neutralizó al añadir una solución acuosa de 6 mol/L de hidróxido de sodio a 0 °C, después del cual se añadieron dioxano (142 mL), DIPEA (37,2 mL, 214 mmol), y Fmoc-OSu (24 g, 71 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró en presión reducida, luego se diluyó con una solución de agua/acetonitrilo/ácido fórmico (25/75/0,1) y DMSO. La solución se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con

0,1% de ácido fórmico/agua destilada con 0,1% de ácido fórmico), después del cual el acetonitrilo se evaporó en presión reducida y luego se liofilizó para obtener el compuesto aa053-c (24,8 g, 98% mediante tres pasos).

LCMS (ESI) m/z = 354 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,83 min (condición de análisis SQDAA05)

[0462]

Se agregó el ácido sulfúrico concentrado (5,40 mL, 101 mmol) a una solución del compuesto aa053-c (18 g, 50,7 mmol) en metanol (169 mL), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a 10 °C, y luego se añadió agua (255 mL) durante 30 minutos. Se recopiló el precipitado resultante y luego se lavó con agua (54 mL) tres veces. Se secó el precipitado para obtener el compuesto aa053-d (17,75 g, 95%). Esto se mezcló con otro lote sintetizado de la misma manera, y se purificó al seguir la cromatografía de columna quiral.

LCMS (ESI) m/z = 392 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,95 min (condición de análisis SQDAA05)

[0463]

Se purificó el compuesto aa053-d (20,8 g) de forma preparativa mediante cromatografía de columna quiral (SFC CHIRALPAK AD-H (20 mm × 250 mm), CO_2/MeOH = 75/25, 15 mL/min; o LC CHIRALPAK OJ-RH (20 mm × 250 mm), agua/acetonitrilo = 55/45, 20 mL/min) para obtener el compuesto aa053-e (13,8 g).

[0464]

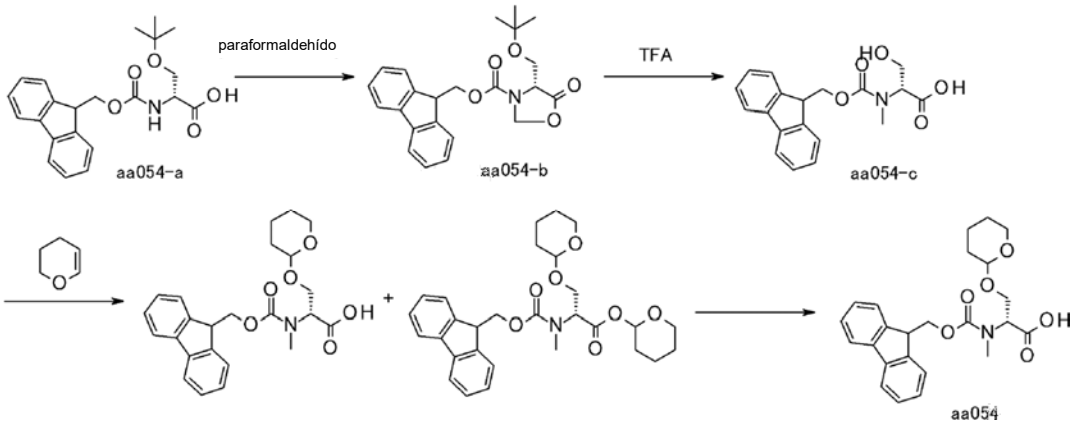
Se agregó hidróxido de litio (2,41 g, 57,4 mmol) a una solución acuosa de 3 mol/L de cloruro de calcio (71,8 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. Se añadieron alcohol isopropílico (240 mL) y una solución del compuesto aa053-f (5,30 g, 14,7 mmol) en THF (60 mL) secuencialmente a la solución resultante, y la mezcla se agitó durante una hora. La reacción se desactivó con 5 M de ácido clorhídrico, la solución de reacción se extrajo con acetato isopropílico dos veces, y las capas orgánicas resultantes se secaron sobre sulfato de magnesio. Se filtró la solución, y el solvente luego se evaporó en presión reducida para obtener el compuesto aa053 ácido ((2S)-3-borono-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico, Fmoc-Ala(B(OH)2)-OH) (5,6 g, cuant.).

LCMS (ESI) m/z = 354 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,80 min (condición de análisis SQDAA05)

[0465]

<u>Síntesis del compuesto aa054, ácido (2R)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(oxan-2-iloxi)propanoico (Fmoc-D-MeSer(THP)-OH)</u>



[0466]

Se añadieron tolueno (4 L), paraformaldehído (293 g, 9,77 mol), y CSA (12,1 g, 52,1 mmol) al compuesto aa054-a ácido ((2R)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-[(2-metilpropan-2-il)oxi]propanoico, Fmoc-D-Ser(tBu)-OH, 400 g, 1,04 mol), y la mezcla se agitó a 110 °C durante cuatro horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio, después del cual el solvente se evaporó en presión reducida para obtener el compuesto aa054-b como un producto crudo (395 g).

LCMS (ESI) m/z = 396 (M+H)+

Tiempo de retención: 2,935 min (condición de análisis SMDmethod_12)

[0467]

Se disolvió el compuesto aa054-b (100 g, 253 mmol) en DCM/TFA (1/1, 2 L), se añadió trietilsilano (264 g, 2,27 mol), y la mezcla se agitó a 50 °C durante cuatro

horas. El solvente se evaporó en presión reducida para obtener el compuesto aa054-c como un producto crudo (96 g). Esto se mezcló con otro lote sintetizado de forma separada y se usó para la siguiente reacción.

LCMS (ESI) m/z = 364 (M+Na)+

Tiempo de retención: 2,024 min (condición de análisis SMDmethod_12)

[0468]

Se añadieron 3,4-dihidro-2H-piran (310 mL, 7 equivalentes) y PPTS (6,6 g, 26,4 mmol) a una solución del compuesto aa054-c (180 g, 527 mmol) en THF (1,08 L), y la mezcla se agitó a 50 °C durante cuatro horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y se obtuvo la capa orgánica mediante la extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, y luego se secó en sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó en presión reducida para obtener el compuesto aa054 como una mezcla con un ácido carboxílico protegido por THP (327 g). Esto se mezcló con otro lote sintetizado de forma separada y se usó para la siguiente reacción.

[0469]

Se agregó tampón de fosfato (pH = 8, 3 L) a una solución de la mezcla de arriba (490 g) en THF (3 L), y la mezcla se agitó a 50 °C durante cuatro horas. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica resultante se lavó con salmuera y luego se secó en sulfato de sodio anhidro, después del cual el solvente se evaporó en presión reducida. El sólido resultante se volvió a cristalizar a partir de éter/heptano para obtener el compuesto aa054 sal sódica

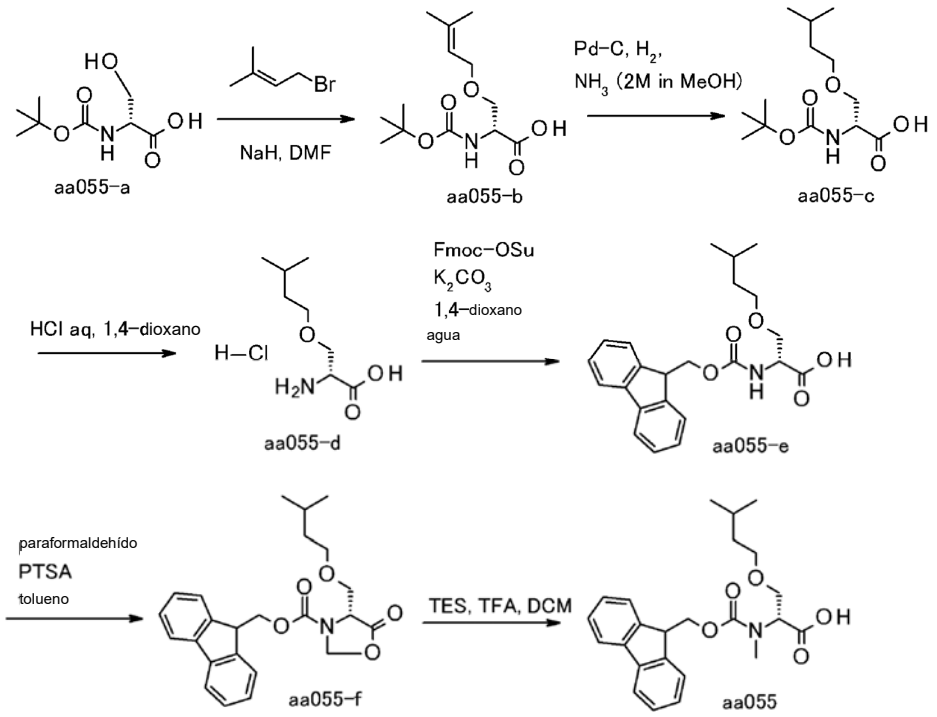
(500 g). Se añadieron TBME (8 L) y una solución acuosa de ácido fosfórico (110 g/22,5 L) a este y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de reacción se extrajo con TBME, y la capa orgánica resultante se lavó con salmuera y luego se secó en sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó en presión reducida para obtener el compuesto aa054 ácido ((2R)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(oxan-2-iloxi)propanoico, Fmoc-D-MeSer(THP)-OH) como un sólido blanco (366 g, 77%).

LCMS (ESI) m/z = 448 (M+Na)+

Tiempo de retención: 2,095 min (condición de análisis SMDmethod_01)

[0470]

Síntesis del compuesto aa055, ácido (2R)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(3-metilbutoxi)propanoico (Fmoc-D-MeSer(iPen)-OH)



[0471]

Se añadió hidruro de sodio (NaH) (120 g, 2,2 equivalentes) a una solución del compuesto aa055-a ácido ((2R)-3-hidroxi-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]propanoico, Boc-D-Ser-OH) (466 g, 2,27 mol) en DMF (1,5 L) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante dos horas. Se añadió 1-bromo-3-metil-2-buteno (372 g, 2,5 mol) gota a gota a la solución de reacción at 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua helada a la solución de reacción, y la mezcla se ajustó a pH = 2 con ácido clorhídrico concentrado. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente luego se evaporó en presión reducida. El producto crudo resultante se

purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto aa055-b como una sustancia aceitosa roja (530 g, 85%).

LCMS (ESI) m/z = 296 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,259 min (condición de análisis SMDmethod_15)

[0472]

Se disolvió el compuesto aa055-b (420 g, 1,54 mol) en metanol (3 L), se añadieron, amonio (2 M solución de metanol, 1,2 L, 67,7 mmol) y paladio en carbono (85 g, 0,52 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la solución de reacción, y el solvente se evaporó del filtrado en presión reducida para obtener el compuesto aa055-c como una sustancia aceitosa incolora (360 g). El producto crudo resultante se usó para el siguiente experimento sin purificación. Esto se mezcló con otro lote sintetizado de forma separada y se usó para la siguiente reacción.

[0473]

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (1,6 L, 52,7 mol) a una solución del compuesto aa055-c (670 g, 2,43 mol) en 1,4-dioxano (3 L), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La solución de reacción se concentró para obtener el compuesto aa055-d como una solución acuosa. Esto se ajustó a pH = 7 con carbonato de potasio, y se diluyó con 1,4-dioxano (3 L) y agua (2 L). Se añadieron Fmoc-OSu (738 g, 2,2 mol) y carbonato de potasio (677 g, 4,86 mol) a este, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16

horas. Se añadió TBME/n-hexano (1/3, 2 L) a la solución de reacción, y el sólido precipitado se eliminó mediante filtración. El filtrado se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente luego se evaporó en presión reducida para obtener el compuesto aa055-e como un sólido blanco (450 g). El producto crudo resultante se usó para el siguiente experimento sin purificación.

[0474]

Se añadieron tolueno (1,5 L), paraformaldehído (30 g, 1,15 mol), y ácido p-toluenosulfónico (4,5 g, 26 mmol) al compuesto aa055-e (150 g, 377 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguido de la adición de acetato de etilo. La mezcla se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente luego se evaporó en presión reducida. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto aa055-f como un sólido blanco (110 g, 65%).

LCMS (ESI) m/z = 410 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,556 min (condición de análisis SMDmethod_15)

[0475]

Se añadió trietilsilano (102 g, 876 mmol) a una solución del compuesto aa055-f (120 g, 293 mmol) en DCM/TFA (1/1, 2,4 L) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó durante 48 horas, y el solvente luego

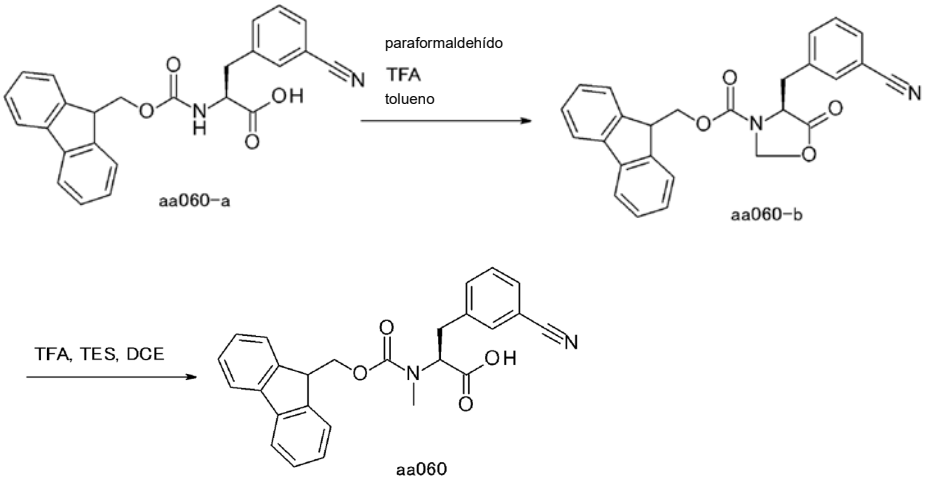
se evaporó en presión reducida. El residuo resultante se ajustó a pH = 10 al añadir una solución acuosa de carbonato de potasio. Se lavó la solución con n-hexano y luego se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se lavó con n-heptano. El solvente se evaporó de la capa de acetonitrilo resultante en presión reducida para obtener el compuesto aa055 ácido ((2R)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(3-metilbutoxi)propanoico, Fmoc-D-MeSer(iPen)-OH) como una sustancia aceitosa amarilla (120 g, 98%).

LCMS (ESI) m/z = 412 (M+H)+

Tiempo de retención: 2,259 min (condición de análisis SMDmethod_02)

[0476]

<u>Síntesis del compuesto aa060, ácido (2S)-3-(3-cianofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico (Fmoc-MePhe(3-CN)-OH)</u>



[0477]

Se añadieron paraformaldehído (172 mg, 5,74 mmol) y ácido trifluoroacético (TFA) (1,326 mL, 17,22 mmol) a una solución de ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(3-cianofenil)propanoico (Fmoc-Phe(3-CN)-OH) (789 mg, 1,913 mmol) comercialmente disponible en tolueno (5,7 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y 30 minutos. La solución de reacción se concentró en presión reducida, y se diluyó con diclorometano (DCM). Después, se lavó la solución con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se filtró. La solución resultante se concentró en presión reducida para obtener un producto crudo, el compuesto aa060-b (859 mg). Esto se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

[0478]

Se añadieron trietilsilano (TES) (2,75 mL, 17,22 mmol) y ácido trifluoroacético (TFA) (3,98 mL, 51,7 mmol) a una solución del producto crudo de arriba, el compuesto aa060-b (853 mg), en dicloroetano (DCE) (10 mL) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 60 °C durante cinco horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se evaporó en presión reducida. Se agregó éter metil *tert*-butílico/n-hexano = 1/1 al producto crudo resultante, y la mezcla se extrajo con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio cinco veces. La capa acuosa resultante se ajustó a un pH ácido con ácido clorhídrico concentrado y luego se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas se lavaron con

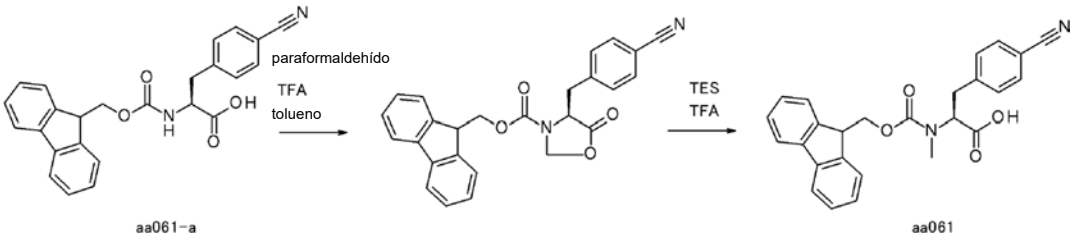
salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El solvente luego se evaporó en presión reducida para obtener el compuesto aa060 ácido ((2S)-3-(3-cianofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico, Fmoc-MePhe(3-CN)-OH) (811 mg, 99% mediante dos pasos). El compuesto obtenido aa060 se usó para síntesis de péptidos sin purificación adicional.

LCMS (ESI) m/z = 427 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,83 min (condición de análisis SQDFA05)

[0479]

Síntesis del compuesto aa061, ácido (2S)-3-(4-cianofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico (Fmoc-MePhe(4-CN)-OH)



[0480]

Se obtuvo el compuesto aa061 ácido ((2S)-3-(4-cianofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico, Fmoc-MePhe(4-CN)-OH) como un producto crudo (1,14 g, 108% mediante dos pasos) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa060 usando el compuesto aa061-a ácido ((2S)-3-(4-cianofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico, Fmoc-Phe(4-CN)-OH) (1 g, 2,425 mmol) como un material de inicio. El compuesto

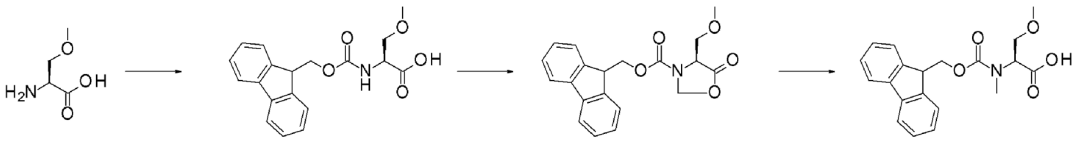
obtenido aa061 se usó para síntesis de péptidos sin purificación adicional.

LCMS (ESI) m/z = 427 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,82 min (condición de análisis SQDFA05)

[0481]

Síntesis del compuesto aa062, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-metoxipropanoico (Fmoc-MeSer(Me)-OH)



[0482]

Se disolvieron O-metil-L-serina (H-Ser(Me)-OH) (498 mg, 4,18 mmol) y carbonato de sodio (1,329 g, 12,54 mmol) comercialmente disponibles en agua (8 mL), después del cual se añadió una solución de N-(9-fluorenilmetoxicarboniloxi)succinimida (Fmoc-OSu) (1,41 g, 4,18 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se lavó con éter metil *tert*-butílico/n-hexano = 1/10. Se agregó 1N de ácido clorhídrico acuoso a la capa acuosa resultante hasta que el pH fuera ácido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas resultantes se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El solvente luego se evaporó en presión reducida para obtener el compuesto aa062-a (Fmoc-Ser(Me)-OH) (1,46 g) como un producto crudo. El compuesto obtenido aa062-a

se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

[0483]

Se añadió ácido trifluoroacético (TFA) (2,90 mL, 37,6 mmol) a una solución del producto crudo de arriba, el compuesto aa062-a (1,46 g), y paraformaldehído (377 mg, 12,54 mmol) en tolueno (12 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó en presión reducida, después del cual se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y luego se lavó con salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El solvente se evaporó del filtrado resultante en presión reducida para obtener un producto crudo, el compuesto aa062-b (2,13 g). El compuesto obtenido aa062-b se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

[0484]

Se añadieron trietilsilano (TES) (6,02 mL, 37,7 mmol) y ácido trifluoroacético (TFA) (8,72 mL, 113 mmol) a una solución del producto crudo de arriba, el compuesto aa062-b (2,13 g), en dicloroetano (DCE) (15 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante tres horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se evaporó en presión reducida. Se añadió éter metil *tert*-butílico/n-hexano = 1/4 al producto crudo resultante, y se añadió una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, lo que dio como resultado la formación de un sólido blanco. El solvente orgánico se evaporó en presión reducida, y se agregó sulfóxido de dimetilo a la capa

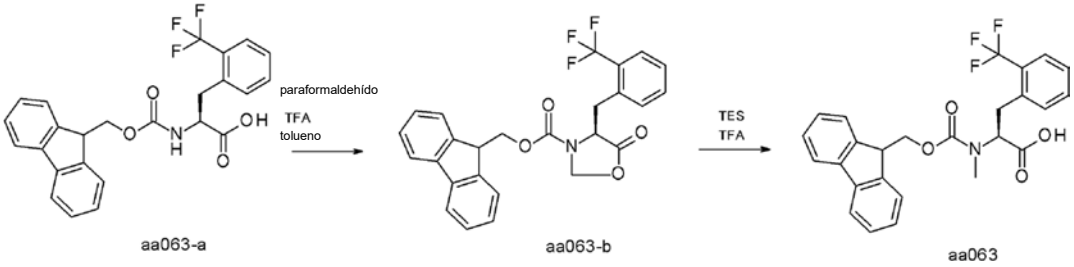
acuosa. Se purificó la solución resultante mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1% de solución acuosa de ácido fórmico/0,1% de solución de ácido fórmico-acetonitrilo) para obtener el compuesto aa062 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-metoxipropanoico, Fmoc-MeSer(Me)-OH) (782 mg, 53% mediante tres pasos).

LCMS (ESI) m/z = 356 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,76 min (condición de análisis SQDFA05)

[0485]

Síntesis del compuesto aa063, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-[2-(trifluorometil)fenil]propanoico (Fmoc-MePhe(2-CF3)-OH)



[0486]

Se obtuvo el compuesto aa063-b como un producto crudo mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa060-b usando el compuesto aa063-a ácido ((2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-[2-(trifluorometil)fenil]propanoico, Fmoc-Phe(2-CF3)-OH) (1 g, 2,196 mmol) como un material de inicio. Se purificó un producto crudo obtenido mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa060 usando el compuesto obtenido

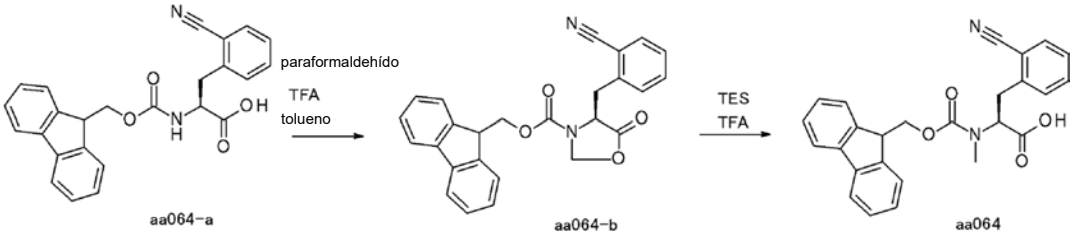
aa063-b mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1% de solución acuosa de ácido fórmico/0,1% de ácido fórmico-acetonitrilo solución) para obtener el compuesto aa063 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-[2-(trifluorometil)fenil]propanoico, Fmoc-MePhe(2-CF3)-OH) (841 mg, 82% mediante dos pasos).

LCMS (ESI) m/z = 470 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,95 min (condición de análisis SQDFA05)

[0487]

Síntesis del compuesto aa064, ácido (2S)-3-(2-cianofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico (Fmoc-MePhe(2-CN)-OH)



[0488]

Se obtuvo el compuesto aa064-b como un producto crudo mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa060 usando el compuesto aa064-a ácido ((2S)-3-(2-cianofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico, Fmoc-Phe(2-CN)-OH) (1 g, 2,425 mmol) como un material de inicio. Un producto crudo obtenido mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa060 usando el compuesto obtenido aa064-b se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1% de solución acuosa de ácido

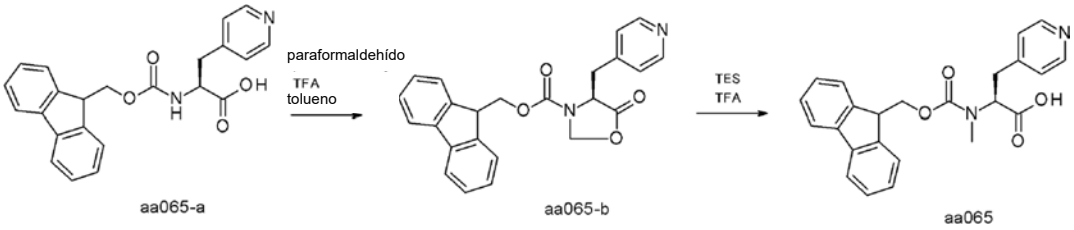
fórmico/0,1% de solución de ácido fórmico-acetonitrilo) para obtener el compuesto aa064 ácido ((2S)-3-(2-cianofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico, Fmoc-MePhe(2-CN)-OH) (529 mg, 51% mediante dos pasos).

LCMS (ESI) m/z = 427 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,85 min (condición de análisis SQDFA05)

[0489]

<u>Síntesis del compuesto aa065, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-piridin-4-ilpropanoico (Fmoc-MeAla(4-pir)-OH)</u>



[0490]

Se obtuvo el compuesto aa065-b como un producto crudo mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa060-b usando el compuesto aa065-a ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]-3-piridin-4-ilpropanoico, Fmoc-Ala(4-pir)-OH) (1,5 g, 3,86 mmol) como un material de inicio.

LCMS (ESI) m/z = 401 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,60 min (condición de análisis SQDFA05)

[0491]

Un producto crudo obtenido mediante el mismo método que en la síntesis del

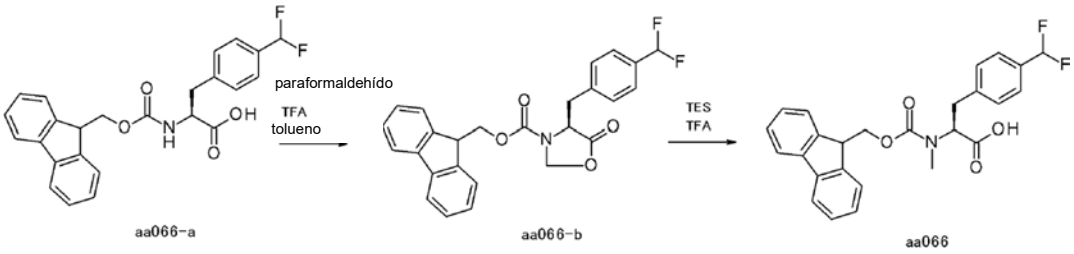
compuesto aa060 usando la cantidad total del compuesto aa065-b obtenido arriba se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1% de solución acuosa de ácido fórmico/0,1% de solución de ácido fórmico-acetonitrilo) para obtener el compuesto aa065 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-piridin-4-ilpropanoico, Fmoc-MeAla(4-pir)-OH) (1,54 g, 91% mediante dos pasos).

LCMS (ESI) m/z = 403 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,51 min (condición de análisis SQDFA05)

[0492]

Síntesis del compuesto aa066, ácido (2S)-3-[4-(difluorometil)fenil]-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico (Fmoc-MePhe(4-CHF2)-OH)



[0493]

Se obtuvo el compuesto aa066-b como un producto crudo mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa060-b usando el compuesto aa066-a ácido ((2S)-3-[4-(difluorometil)fenil]-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]propanoico, Fmoc-Phe(4-CHF2)-OH) (2 g, 4,57 mmol) como un material de inicio. Un producto crudo obtenido mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa060 usando el compuesto obtenido

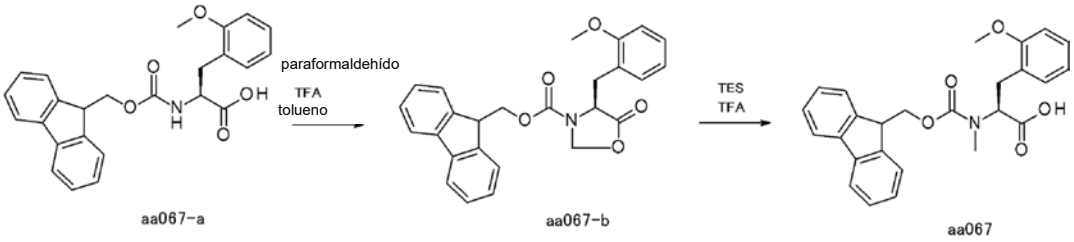
aa066-b se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1% de solución acuosa de ácido fórmico/0,1% de solución de ácido fórmico-acetonitrilo) para obtener el compuesto aa066 ácido ((2S)-3-[4-(difluorometil)fenil]-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico, Fmoc-MePhe(4-CHF2)-OH) (1,38 g, 67% mediante dos pasos).

LCMS (ESI) m/z = 452 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,88 min (condición de análisis SQDFA05)

[0494]

Síntesis del compuesto aa067, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(2-metoxifenil)propanoico (Fmoc-MePhe(2-OMe)-OH)



[0495]

Un producto crudo obtenido mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa060-b usando el compuesto aa067-a ácido ((2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(2-metoxifenil)propanoico, Fmoc-Phe(2-OMe)-OH) (1,39 g, 3,33 mmol) como un material de inicio se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto aa067-b como una mezcla con un dímero.

[0496]

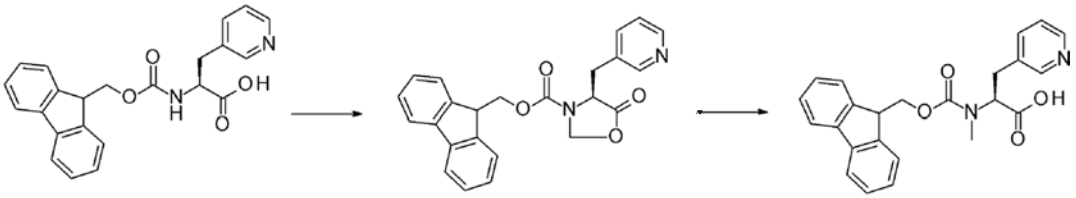
Un producto crudo obtenido mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa060 usando el compuesto obtenido aa067-b se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1% de solución acuosa de ácido fórmico/0,1% de solución de ácido fórmico-acetonitrilo) para obtener el compuesto aa067 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(2-metoxifenil)propanoico, Fmoc-MePhe(2-OMe)-OH) (456 mg, 34% mediante dos pasos).

LCMS (ESI) m/z = 432 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,90 min (condición de análisis SQDFA05)

[0497]

Síntesis del compuesto aa068, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-piridin-3-ilpropanoico (Fmoc-MeAla(3-pir)-OH)



[0498]

Se obtuvo el compuesto aa068-b (2,95 g, 95%) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa060-b usando el compuesto aa068-a ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]-3-piridin-3-ilpropanoico, Fmoc-Ala(3-pir)-OH) (3 g, 7,72 mmol) como un material de inicio.

LCMS (ESI) m/z = 401 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,64 min (condición de análisis SQDFA05)

[0499]

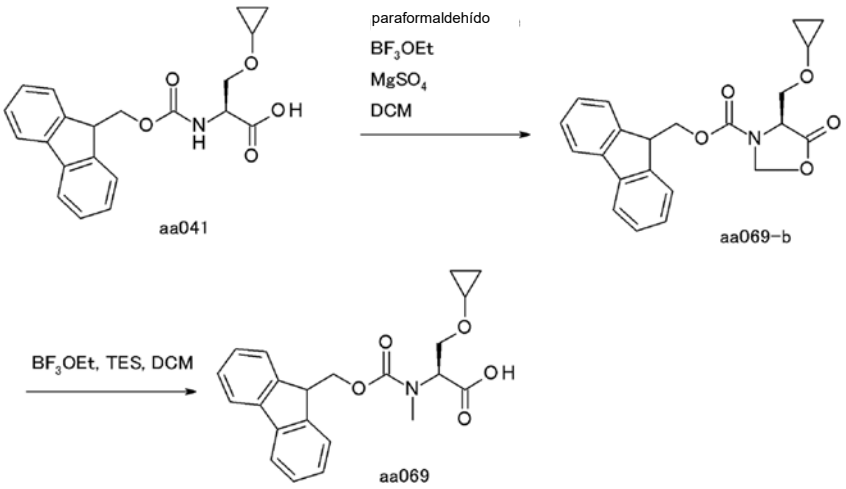
Un producto crudo obtenido mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa060 usando el compuesto obtenido aa068-b (2,95 g) se suspendió en DCM (50 mL), se añadió una solución de 3 mol/L de dihidrogenfosfato de sodio acuoso (45 mL, que contiene 1,5 mol/L cloruro de sodio), y se agitó la mezcla. Después de eliminar la capa acuosa, se lavó la capa orgánica con una solución de 3 mol/L de dihidrogenfosfato de sodio acuoso (45 mL, que contiene 1,5 mol/L de cloruro de sodio) dos veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente luego se evaporó en presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (agua/acetonitrilo) para obtener el compuesto aa068 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-piridin-3-ilpropanoico, Fmoc-MeAla(3-pir)-OH) (2,67 g, 90%).

LCMS (ESI) m/z = 403 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,53 min (condición de análisis SQDFA05)

[0500]

<u>Síntesis del compuesto aa069, ácido (2S)-3-ciclopropiloxi-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico (Fmoc-MeSer(cPr)-OH)</u>



[0501]

Se añadieron paraformaldehído (1,815 g, 60,5 mmol), sulfato de magnesio (2,36 g, 19,63 mmol), y complejo de trifluoruro de boro-éter dietilo ($BF_3 \cdot OEt_2$) (1,184 mL, 9,42 mmol) a una solución del compuesto aa041 ácido ((2S)-3-ciclopropiloxi-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico, Fmoc-Ser(cPr)-OH) (2,89 g, 7,85 mmol) en DCM (87 mL) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se agregó una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio a la solución de reacción para separar la capa orgánica de la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo con DCM dos veces, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, y el solvente luego se evaporó en presión reducida para obtener el compuesto aa069-b como un producto crudo (3,1 g, cuant.).

LCMS (ESI) m/z = 380 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,93 min (condición de análisis SQDFA05)

[0502]

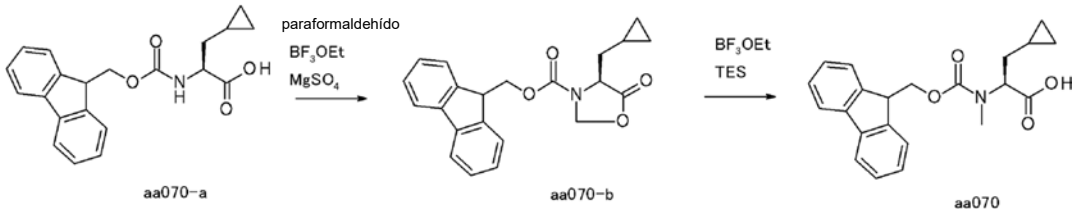
Se añadieron trietilsilano (3,13 mL, 19,64 mmol), agua (0,141 mL, 7,85 mmol), y complejo de trifluoruro de boro-éter dietilo ($BF_3 \cdot OEt_2$) (2,49 mL, 19,6 mmol) a una solución del compuesto obtenido aa069-b (2,98 g, 7,85 mmol) en DCM (26,2 mL) en hielo en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante dos horas. Se agregó una solución de cloruro de amonio acuoso saturado a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, luego se lavó con salmuera, y se concentró en presión reducida para obtener un producto crudo. El producto crudo resultante se disolvió en acetonitrilo y se lavó con n-hexano, y la capa de acetonitrilo luego se concentró en presión reducida para obtener el compuesto aa069 ácido ((2S)-3-ciclopropiloxi-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico, Fmoc-MeSer(cPr)-OH) (2,71 g, 90%).

LCMS (ESI) m/z = 382 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,83 min (condición de análisis SQDFA05)

[0503]

<u>Síntesis del compuesto aa070, ácido (2S)-3-ciclopropil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico (Fmoc-MeAla(cPr)-OH)</u>



[0504]

Se obtuvo el compuesto aa070-b como un producto crudo (10,5 g) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa069-b usando el compuesto aa070-a ácido ((2S)-3-ciclopropil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico, Fmoc-Ala(cPr)-OH) (10 g, 28,5 mmol) como un material de inicio.

LCMS (ESI) m/z = 364 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,95 min (condición de análisis SQDFA05)

[0505]

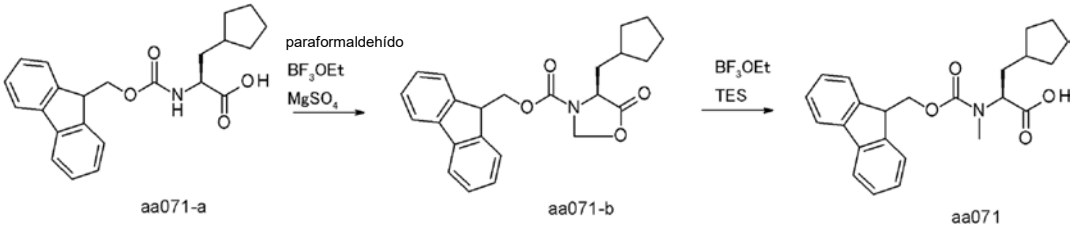
Un producto crudo obtenido después de la reacción mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa069 usando el compuesto obtenido aa070-b (10,5 g) se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1% de ácido fórmico-agua/0,1% de ácido fórmico-acetonitrilo) para obtener el compuesto aa070 ácido ((2S)-3-ciclopropil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico, Fmoc-MeAla(cPr)-OH) (7,82 g, 75% mediante dos pasos).

LCMS (ESI) m/z = 366 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,87 min (condición de análisis SQDFA05)

[0506]

Síntesis del compuesto aa071, ácido (2S)-3-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico (Fmoc-MeAla(cPent)-OH)



[0507]

Se obtuvo el compuesto aa071-b como un producto crudo (10,5 g) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa069-b usando el compuesto aa071-a ácido ((2S)-3-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]propanoico, Fmoc-Ala(cPent)-OH) (10 g, 26,4 mmol) como un material de inicio.

LCMS (ESI) m/z = 392 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,05 min (condición de análisis SQDFA05)

[0508]

Un producto crudo obtenido después de la reacción mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa069 usando el compuesto obtenido aa071-b (10,5 g) se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1% de solución acuosa de ácido fórmico/0,1% de ácido fórmico-acetonitrilo solución) para obtener el compuesto aa071 ácido ((2S)-3-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico, Fmoc-MeAla(cPent)-OH) (10,11 g,

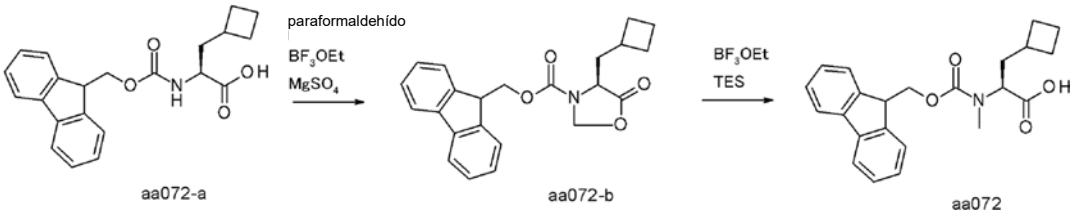
96% mediante dos pasos).

LCMS (ESI) m/z = 394 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,98 min (condición de análisis SQDFA05)

[0509]

Síntesis del compuesto aa072, ácido (2S)-3-ciclobutil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico (Fmoc-MeAla(cBu)-OH)



[0510]

Se obtuvo el compuesto aa072-b como un producto crudo (3,63 g) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa069-b usando el compuesto aa072-a ácido ((2S)-3-ciclobutil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]propanoico, Fmoc-Ala(cBu)-OH) (3,36 g, 9,19 mmol) como un material de inicio.

LCMS (ESI) m/z = 378 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,01 min (condición de análisis SQDFA05)

[0511]

Un producto crudo obtenido después de la reacción mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa069 usando el compuesto obtenido aa072-b (3,63 g) se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1% de

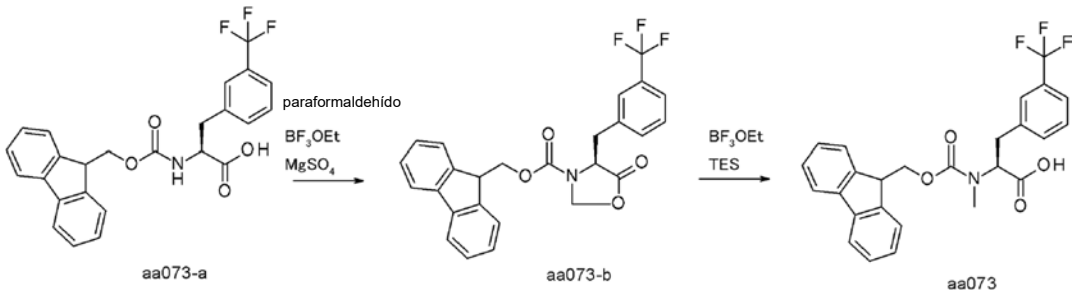
ácido fórmico-agua/0,1% de ácido fórmico-acetonitrilo) para obtener el compuesto aa072 ácido ((2S)-3-ciclobutil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico, Fmoc-MeAla(cBu)-OH) (3,18 g, 91% mediante dos pasos).

LCMS (ESI) m/z = 380 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,94 min (condición de análisis SQDFA05)

[0512]

Síntesis del compuesto aa073, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico (Fmoc-MePhe(3-CF3)-OH)



[0513]

Se obtuvo el compuesto aa073-b mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa069-b usando el compuesto aa073-a ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico, Fmoc-Phe(3-CF3)-OH) (2 g, 4,39 mmol) como un material de inicio. El compuesto obtenido aa073-b se reactivó mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa069 y luego se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1% de

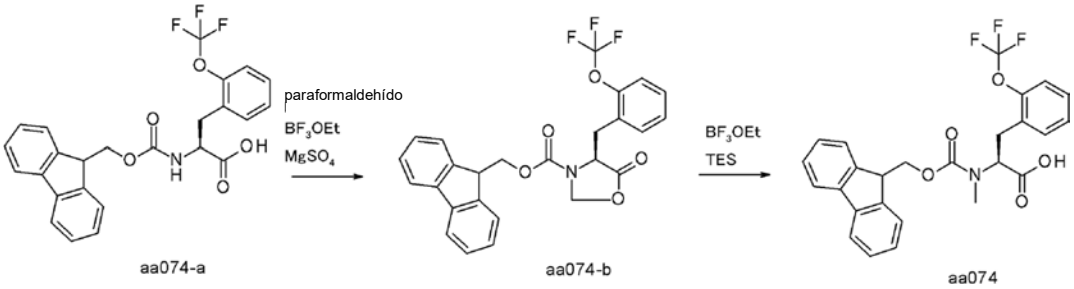
solución acuosa de ácido fórmico/0,1% de ácido fórmico-acetonitrilo solución) para obtener el compuesto aa073 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico, Fmoc-MePhe(3-CF3)-OH) (1,69 g, 82%).

LCMS (ESI) m/z = 470 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,95 min (condición de análisis SQDFA05)

[0514]

Síntesis del compuesto aa074, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]propanoico (Fmoc-MePhe(2-OCF3)-OH)



[0515]

Se obtuvo el compuesto aa074-b como un producto crudo mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa069-b usando el compuesto aa074-a ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]propanoico, Fmoc-Phe(2-OCF3)-OH) (5 g, 10,61 mmol) como un material de inicio.

LCMS (ESI) m/z = 484 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,04 min (condición de análisis SQDFA05)

[0516]

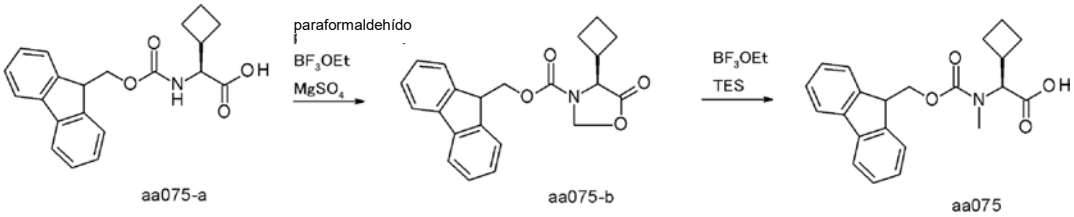
Se obtuvo el compuesto aa074 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]propanoico, Fmoc-MePhe(2-OCF3)-OH) (4,77 g, 93% mediante dos pasos) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa069 usando la cantidad total del compuesto aa074-b obtenido arriba.

LCMS (ESI) m/z = 486 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,96 min (condición de análisis SQDFA05)

[0517]

Síntesis del compuesto aa075, ácido (2S)-2-ciclobutil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]acético (Fmoc-MeGly(cBu)-OH)



[0518]

Se obtuvo el compuesto aa075-b como un producto crudo mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa069-b usando el compuesto aa075-a ácido ((2S)-2-ciclobutil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]acético, Fmoc-Gly(cBu)-OH) (2,5 g, 7,11 mmol) como un material de inicio.

LCMS (ESI) m/z = 364 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,97 min (condición de análisis SQDFA05)

[0519]

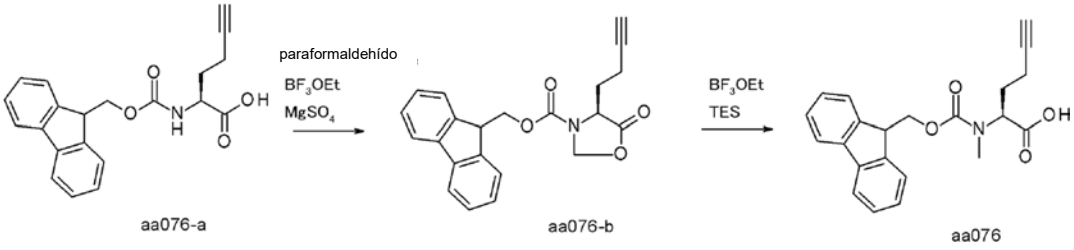
Un producto crudo obtenido después de la reacción mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa069 usando la cantidad total del compuesto aa075-b obtenido arriba se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1% de solución acuosa de ácido fórmico/0,1% de ácido fórmico-acetonitrilo solución) para obtener el compuesto aa075 ácido ((2S)-2-ciclobutil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]acético, Fmoc-MeGly(cBu)-OH) (2,32 g, 89% mediante dos pasos).

LCMS (ESI) m/z = 366 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,88 min (condición de análisis SQDFA05)

[0520]

<u>Síntesis del compuesto aa076, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]hex-5-inoico (Fmoc-MeAhxy(2)-OH)</u>



[0521]

Se obtuvo el compuesto aa076-b como un producto crudo mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa069-b usando el compuesto aa076-a ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]hex-5-inoico, Fmoc-Ahxy(2)-OH) (989 mg, 2,83 mmol) como un material de inicio. Se obtuvo el compuesto

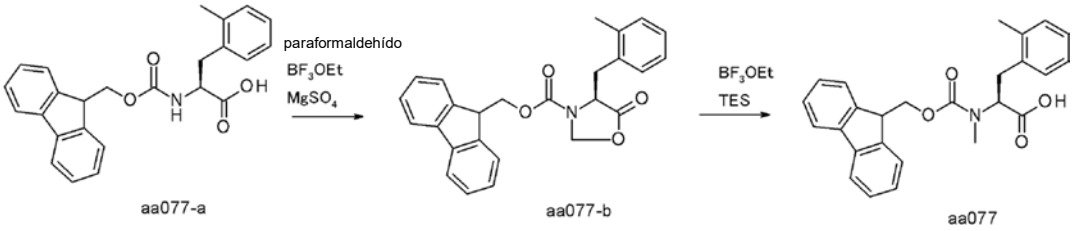
aa076 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]hex-5-inoico, Fmoc-MeAhxy(2)-OH) (809 mg, 79% mediante dos pasos) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa069 usando el compuesto obtenido aa076-b.

LCMS (ESI) m/z = 364 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,81 min (condición de análisis SQDFA05)

[0522]

Síntesis del compuesto aa077, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(2-metilfenil)propanoico (Fmoc-MePhe(2-Me)-OH)



[0523]

Se usó el compuesto aa077-a ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]-3-(2-metilfenil)propanoico, Fmoc-Phe(2-Me)-OH) (2 g, 4,98 mmol) como un material de inicio y se obtuvo una solución de reacción mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa069-b. A la solución de reacción resultante se añadió una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. Se cargó una columna de gel de sílice (2 v/w) con la solución de reacción, que luego se eluyó con DCM para obtener el compuesto

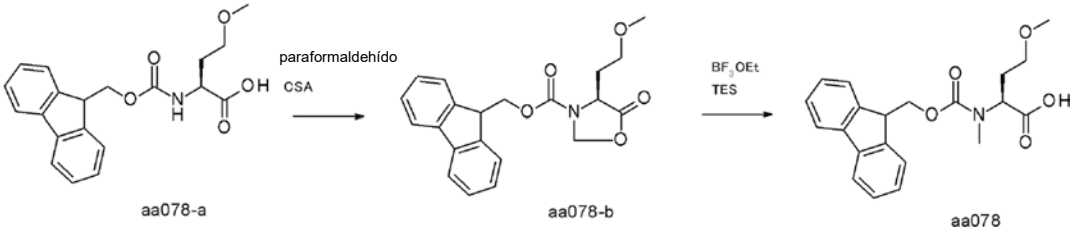
aa077-b como un producto crudo (1,45 g). Se obtuvo el compuesto aa077 ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(2-metilfenil)ácido propanoico, Fmoc-MePhe(2-Me)-OH) (1,21 g, 58% mediante dos pasos) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa069 usando el compuesto obtenido aa077-b.

LCMS (ESI) m/z = 416 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,94 min (condición de análisis SQDFA05)

[0524]

Síntesis del compuesto aa078, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-metoxibutanoico (Fmoc-MeHse(Me)-OH)



[0525]

El compuesto aa078-a ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]-4-metoxibutanoico, Fmoc-Hse(Me)-OH) (5,0 g, 14,07 mmol), paraformaldehído (1,27 g, 42,2 mmol), y CSA (0,163 g, 0,70 mmol) se suspendieron en tolueno (82 mL) y se agitaron a 80 °C durante 14 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después del cual el filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y luego se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado/agua (1/1) y salmuera/agua (1/1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio

anhidro, se filtró y luego se concentró en presión reducida para obtener el compuesto aa078-b como un producto crudo (5,1 g, 99%).

LCMS (ESI) m/z = 368 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,84 min (condición de análisis SQDFA05)

[0526]

A una solución del compuesto obtenido aa078-b (5,12 g, 13,94 mmol) en DCM (46,5 mL) se añadieron trietilsilano (6,68 mL, 41,8 mmol), agua (0,251 mL, 13,94 mmol), y complejo de trifluoruro de boro-éter dietilo ($BF_3 \cdot OEt_2$) (3,53 mL, 27,9 mmol) en enfriamiento de hielo en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante dos horas. A la solución de reacción se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado/agua (1/1) y agua (5 mL), y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con DCM y la capa orgánica se lavó con salmuera/agua (1/1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró en presión reducida. El compuesto resultante se disolvió en acetonitrilo, se lavó con n-hexano, y se concentró en presión reducida para obtener el compuesto aa078 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-metoxibutanoico, Fmoc-MeHse(Me)-OH) (4,9 g, 95%).

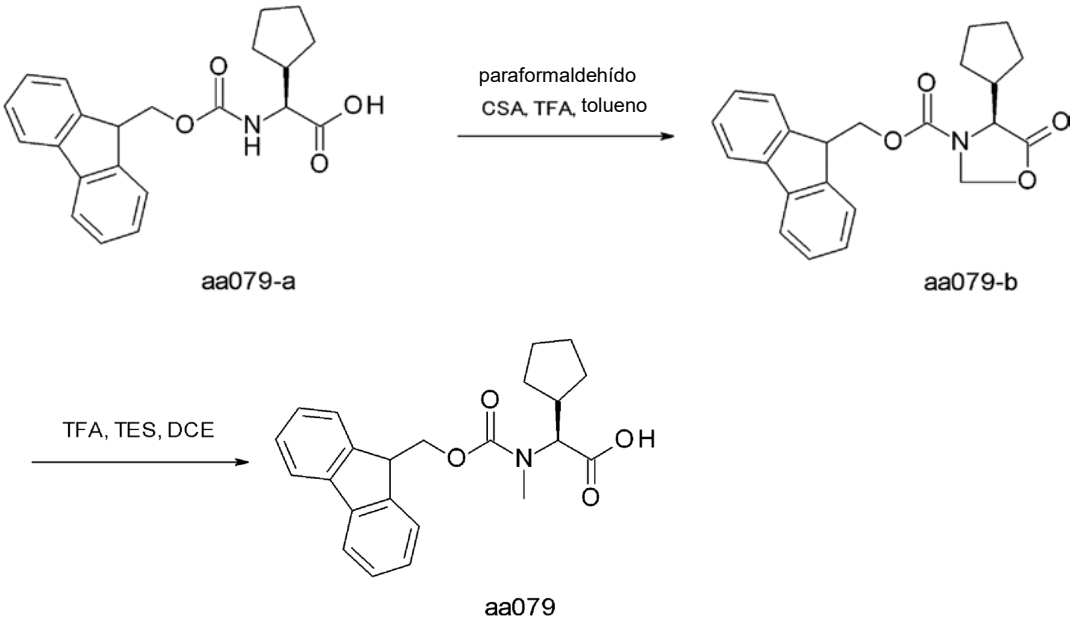
LCMS (ESI) m/z = 370 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,76 min (condición de análisis SQDFA05)

[0527]

Síntesis del compuesto aa079, ácido (2S)-2-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-

ilmetoxicarbonil(metil)amino]acético (Fmoc-MeGly(cPent)-OH)



aa079-a aa079-b aa079

[0528]

A una mezcla del compuesto aa079-a ácido ((2S)-2-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]acético, Fmoc-Gly(cPent)-OH) (30,0 g, 82 mmol), paraformaldehído (7,39 g, 246 mmol), y CSA (0,954 g, 4,10 mmol) en tolueno (160 mL) se añadió ácido trifluoroacético (TFA) (9,0 mL), y la mezcla luego se agitó a 60 °C durante cuatro horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el sólido luego se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró en presión reducida, se diluyó con acetato de etilo (220 mL), y luego se lavó secuencialmente con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y luego se concentró en presión reducida para obtener el compuesto

aa079-b como un producto crudo. La siguiente reacción se realizó sin purificación adicional.

LCMS (ESI) m/z = 378 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,01 min (condición de análisis SQDFA05)

[0529]

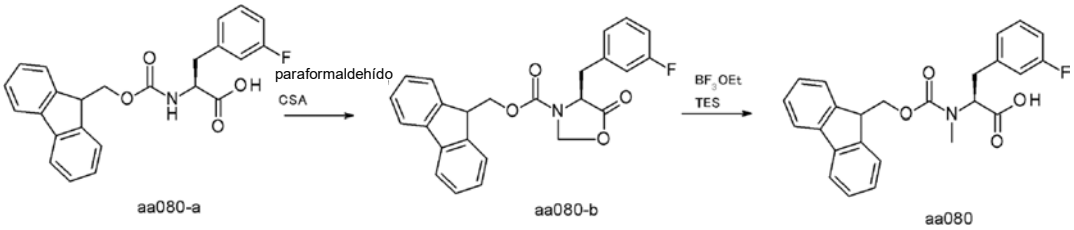
A la mezcla de la cantidad total del compuesto aa079-b obtenido arriba y trietilsilano (TES) (65,5 mL, 410 mmol) en dicloroetano (DCE) (90 mL) se añadió ácido trifluoroacético (TFA) (76 mL, 984 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró en presión reducida, y el sólido resultante se lavó con n-hexano/acetato de etilo (95/5) y se secó en presión reducida para obtener el compuesto aa079 ácido ((2S)-2-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]acético, Fmoc-MeGly(cPent)-OH) (29,1 g, 93% mediante dos pasos).

LCMS (ESI) m/z = 380 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,92 min (condición de análisis SQDFA05)

[0530]

<u>Síntesis del compuesto aa080, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(3-fluorofenil)propanoico (Fmoc-MePhe(3-F)-OH)</u>



[0531]

Se obtuvo el compuesto aa080-b como un producto crudo (3,78 g, cuant.) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078-b usando el compuesto aa080-a ácido ((2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(3-fluorofenil)propanoico, Fmoc-Phe(3-F)-OH) (3,38 g, 8,34 mmol) como un material de inicio.

LCMS (ESI) m/z = 418 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,98 min (condición de análisis SQDFA05)

[0532]

Se obtuvo el compuesto aa080 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(3-fluorofenil)propanoico, Fmoc-MePhe(3-F)-OH) (3,52 g, cuant.) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078 usando el compuesto obtenido aa080-b (3,6 g, 8,62 mmol).

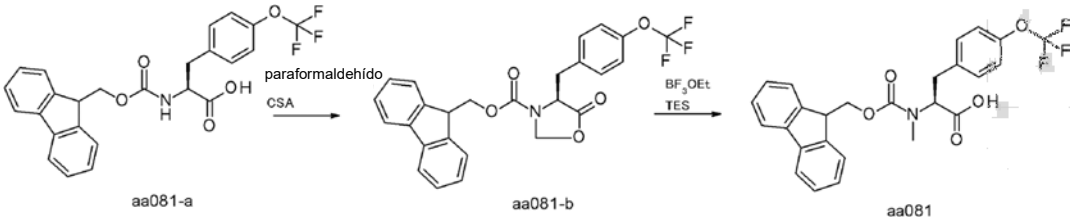
LCMS (ESI) m/z = 420 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,89 min (condición de análisis SQDFA05)

[0533]

Síntesis del compuesto aa081, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico (Fmoc-

MePhe(4-OCF3)-OH)



[0534]

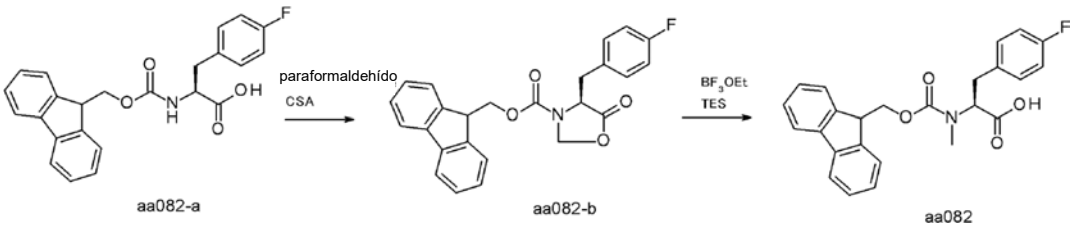
Se obtuvo el compuesto aa081-b como un producto crudo (516 mg) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078-b usando el compuesto aa081-a ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico, Fmoc-Phe(4-OCF3)-OH) (0,5 g, 1,061 mmol) como un material de inicio. Se obtuvo el compuesto aa081 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico, Fmoc-MePhe(4-OCF3)-OH) (462 mg, 90% mediante dos pasos) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078 usando el compuesto obtenido aa081-b (516 mg).

LCMS (ESI) m/z = 486 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,97 min (condición de análisis SQDFA05)

[0535]

Síntesis del compuesto aa082, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(4-fluorofenil)propanoico (Fmoc-MePhe(4-F)-OH)



[0536]

Se obtuvo el compuesto aa082-b como un producto crudo (8,55 g) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078-b usando el compuesto aa082-a ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]-3-(4-fluorofenil)propanoico, Fmoc-Phe(4-F)-OH) (10,0 g, 24,67 mmol) como un material de inicio.

LCMS (ESI) m/z = 418 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,98 min (condición de análisis SQDFA05)

[0537]

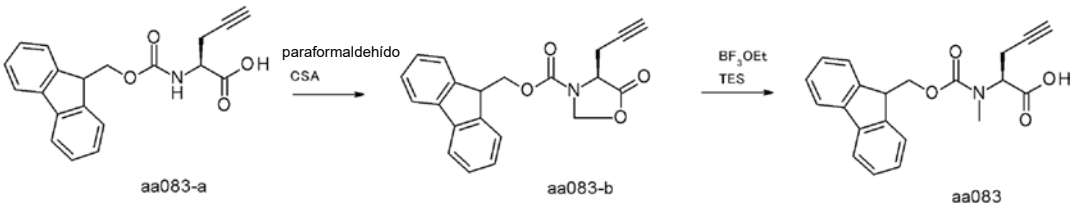
Se obtuvo el compuesto aa082 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(4-fluorofenil)propanoico, Fmoc-MePhe(4-F)-OH) (7,28 g, 70% mediante dos pasos) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078 usando el compuesto obtenido aa082-b (8,55 g).

LCMS (ESI) m/z = 420 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,90 min (condición de análisis SQDFA05)

[0538]

<u>Síntesis del compuesto aa083, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]pent-4-inoico (Fmoc-MePRA-OH)</u>



[0539]

Se obtuvo el compuesto aa083-b (2,71 g, 87%) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078-b usando el compuesto aa083-a ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]pent-4-inoico, Fmoc-PRA-OH) (3 g, 8,95 mmol) como un material de inicio.

LCMS (ESI) m/z = 348 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,87 min (condición de análisis SQDFA05)

[0540]

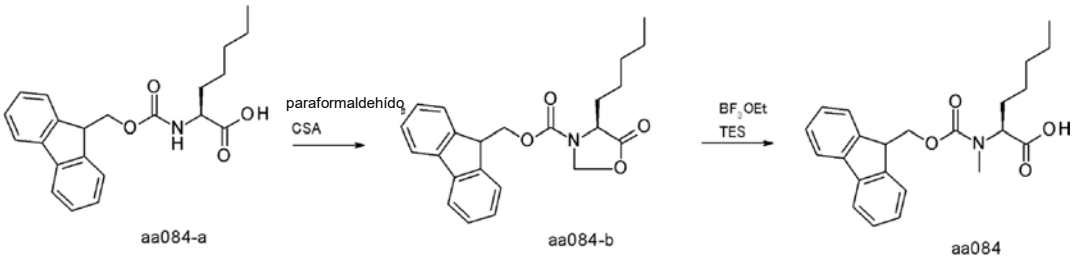
Se obtuvo el compuesto aa083 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]pent-4-inoico, Fmoc-MePRA-OH) (986 mg, 99%) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078 usando el compuesto obtenido aa083-b (989 mg, 2,85 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 350 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,79 min (condición de análisis SQDFA05)

[0541]

<u>Síntesis del compuesto aa084, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]heptanoico (Fmoc-MeHnl-OH)</u>



[0542]

Se obtuvo el compuesto aa084-b como un producto crudo (5,58 g) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078-b usando el compuesto aa084-a ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]heptanoico, Fmoc-Hnl-OH) (5 g, 13,61 mmol) como un material de inicio.

LCMS (ESI) m/z = 380 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,05 min (condición de análisis SQDFA05)

[0543]

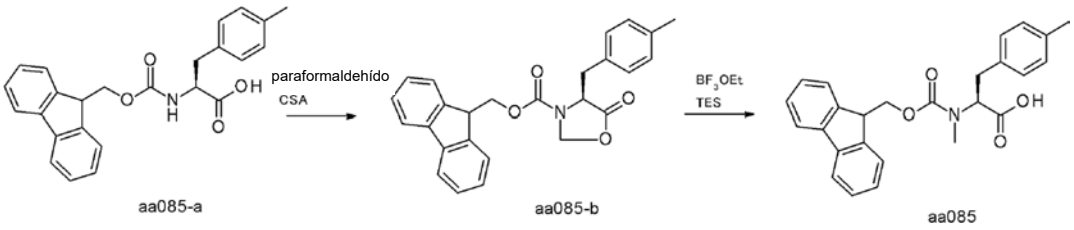
Se obtuvo el compuesto aa084 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]heptanoico, Fmoc-MeHnl-OH) (4,869 g, 94%) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078 usando el compuesto obtenido aa084-b (5,16 g, 12,58 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 382 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,97 min (condición de análisis SQDFA05)

[0544]

<u>Síntesis del compuesto aa085, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(4-metilfenil)propanoico (Fmoc-MePhe(4-Me)-OH)</u>



[0545]

Se obtuvo el compuesto aa085-b como un producto crudo (22,66 g) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078-b usando el compuesto aa085-a ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]-3-(4-metilfenil)propanoico, Fmoc-Phe(4-Me)-OH) (20 g, 49,8 mmol) como un material de inicio.

LCMS (ESI) m/z = 414 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,04 min (condición de análisis SQDFA05)

[0546]

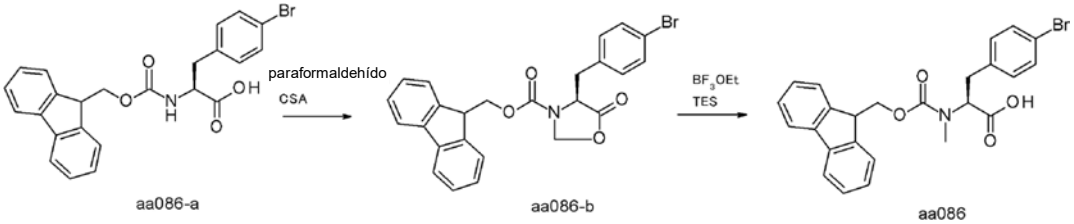
Un producto crudo obtenido después de la reacción mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078 usando el compuesto obtenido aa085-b (22,66 g) se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1% ácido fórmico-agua/0,1% ácido fórmico-acetonitrilo) para obtener el compuesto aa085 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(4-metilfenil)propanoico, Fmoc-MePhe(4-Me)-OH) (17,3 g, 83,5% mediante dos pasos).

LCMS (ESI) m/z = 416 (M+H)+

Tiempo de retención: 2,41 min (condición de análisis SQDFA3080)

[0547]

Síntesis del compuesto aa086, ácido (2S)-3-(4-bromofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico (Fmoc-MePhe(4-Br)-OH)



[0548]

Un producto crudo obtenido mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078-b usando el compuesto aa086-a ácido ((2S)-3-(4-bromofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]propanoico, Fmoc-Phe(4-Br)-OH) (6 g, 12,87 mmol) como un material de inicio se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1% de ácido fórmico acuoso/0,1% de ácido fórmico-acetonitrilo) para obtener el compuesto aa086-b (3,57 g, 58%).

LCMS (ESI) m/z = 478 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,05 min (condición de análisis SQDFA05)

[0549]

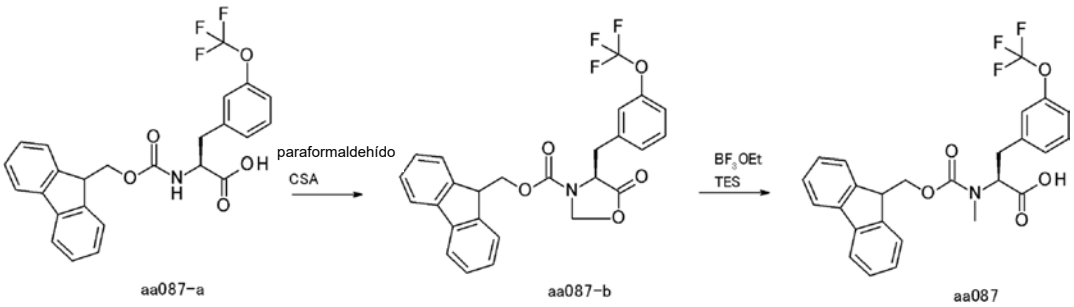
Un producto crudo obtenido mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078 usando el compuesto obtenido aa086-b (3,57 g, 7,46 mmol) se lavó con acetonitrilo/hexano (1/1) para obtener el compuesto aa086 ácido ((2S)-3-(4-bromofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico, Fmoc-MePhe(4-Br)-OH) (3,40 g, 95%).

LCMS (ESI) m/z = 480 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,96 min (condición de análisis SQDFA05)

[0550]

Síntesis del compuesto aa087, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanoico (Fmoc-MePhe(3-OCF3)-OH)



[0551]

Se obtuvo el compuesto aa087-b como un producto crudo (5,84 g) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078-b usando el compuesto aa087-a ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanoico, Fmoc-Phe(3-OCF3)-OH) (6,07 g, 12,87 mmol) como un material de inicio.

LCMS (ESI) m/z = 484 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,05 min (condición de análisis SQDFA05)

[0552]

Se obtuvo el compuesto aa087 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanoico, Fmoc-

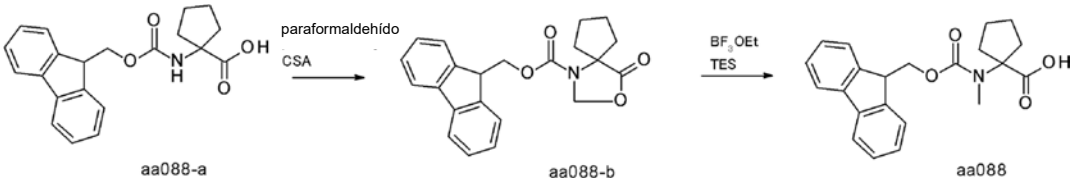
MePhe(3-OCF3)-OH) (5,66 g, 91% mediante dos pasos) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078 usando el compuesto obtenido aa087-b (5,84 g).

LCMS (ESI) m/z = 486 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,97 min (condición de análisis SQDFA05)

[0553]

Síntesis del compuesto aa088, ácido 1-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]ciclopentano-1-carboxílico (Fmoc-MecLeu-OH)



[0554]

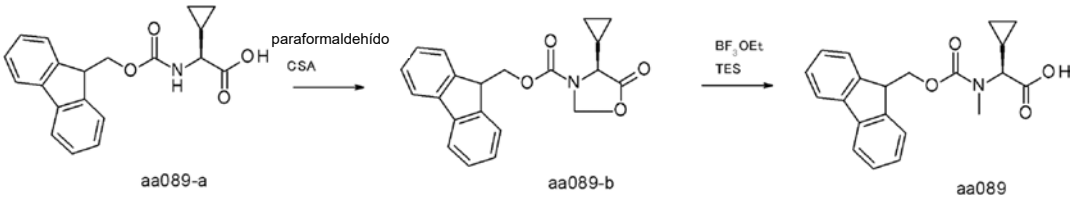
Se obtuvo el compuesto aa088-b como un producto crudo mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078-b usando el compuesto aa088-a ácido (1-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]ciclopentano-1-carboxílico, Fmoc-cLeu-OH) (10 g, 28,5 mmol) como un material de inicio. Se obtuvo un producto crudo mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078 usando el compuesto aa088-b. El producto crudo resultante se purificó mediante la titulación (hexano/TBME) para obtener el compuesto aa088 ácido(1-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]ciclopentano-1-carboxílico, Fmoc-MecLeu-OH) (6,82 g, 66% mediante dos pasos).

LCMS (ESI) m/z = 366 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,87 min (condición de análisis SQDFA05)

[0555]

Síntesis del compuesto aa089, ácido (2S)-2-ciclopropil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]acético (Fmoc-MeGly(cPr)-OH)



Se obtuvo el compuesto aa089-b como un producto crudo mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078-b usando el compuesto aa089-a ácido ((2S)-2-ciclopropil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]acético, Fmoc-Gly(cPr)-OH) (5 g, 14,82 mmol) como un material de inicio.

LCMS (ESI) m/z = 350 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,89 min (condición de análisis SQDFA05)

[0556]

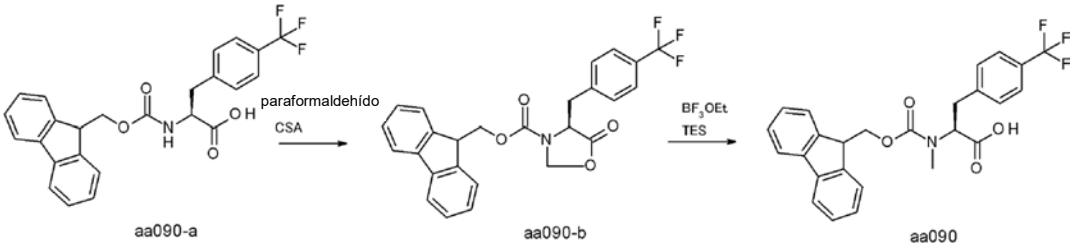
Se obtuvo el compuesto aa089 ácido ((2S)-2-ciclopropil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]acético, Fmoc-MeGly(cPr)-OH) (5,18 g, 99% mediante dos pasos) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078 usando la cantidad total del compuesto aa089-b obtenido arriba.

LCMS (ESI) m/z = 352 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,80 min (condición de análisis SQDFA05)

[0557]

Síntesis del compuesto aa090, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico (Fmoc-MePhe(4-CF3)-OH)



[0558]

Se obtuvo el compuesto aa090-b como un producto crudo (206,8 g) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078-b usando el compuesto aa090-aácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico, Fmoc-Phe(4-CF3)-OH) (200 g, 439 mmol) como un material de inicio.

LCMS (ESI) m/z = 468,5 (M+H)+

Tiempo de retención: 3,30 min (condición de análisis SMDmethod_03)

[0559]

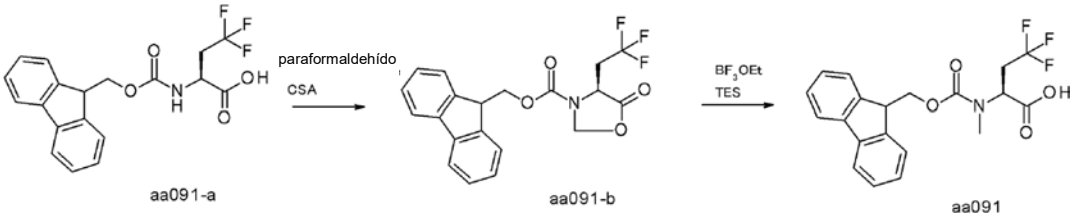
Se obtuvo el compuesto aa090 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico, Fmoc-MePhe(4-CF3)-OH) (195 g, 95% mediante dos pasos) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078 usando el compuesto obtenido aa090-b (205 g).

LCMS (ESI) m/z = 469,95 (M+H)+

Tiempo de retención: 2,96 min (condición de análisis SMDMethod_03)

[0560]

Síntesis del compuesto aa091, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4,4,4-trifluorobutanoico (Fmoc-MeAbu(4-F3)-OH)



[0561]

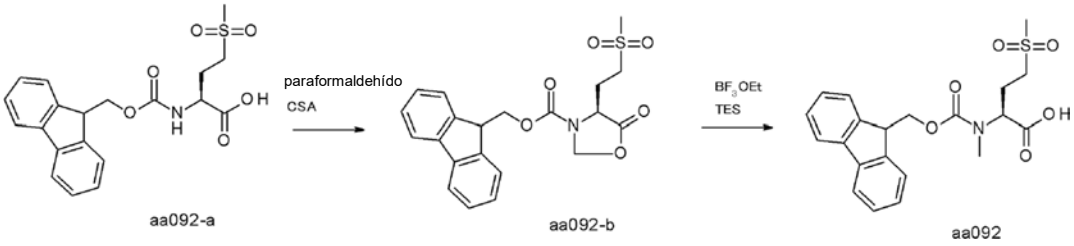
Se obtuvo el compuesto aa091-b como un producto crudo mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078-b usando el compuesto aa091-a ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]-4,4,4-trifluorobutanoico, Fmoc-Abu(4-F3)-OH) (0,994 g, 2,62 mmol) como un material de inicio. Un producto crudo obtenido mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078 usando el compuesto obtenido aa091-b (4,78 g), se lavó con acetonitrilo y se filtró para recopilar un sólido, que luego se combinó con un sólido obtenido al lavar el filtrado con hexano y luego evaporar el solvente del filtrado en presión reducida para obtener el compuesto aa091 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4,4,4-trifluorobutanoico, Fmoc-MeAbu(4-F3)-OH) (961 mg, 93% mediante dos pasos).

LCMS (ESI) m/z = 394 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,83 min (condición de análisis SQDFA05)

[0562]

Síntesis del compuesto aa092, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-metilsulfonilbutanoico (Fmoc-MeMet(O2)-OH)



[0563]

El compuesto aa092-a ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]-4-metilsulfonilbutanoic ácido, Fmoc-Met(O2)-OH) (5,0 g, 12,39 mmol), paraformaldehído (1,12 g, 37,2 mmol), y CSA (0,144 g, 0,62 mmol) se suspendieron en tolueno (83 mL), y la mezcla se agitó a 95 °C durante cuatro horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después del cual el filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y luego se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado/agua (1/1) y salmuera/agua (1/1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y luego se concentró en presión reducida para obtener el compuesto aa092-b (4,2 g) como un producto crudo.

LCMS (ESI) m/z = 416 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,77 min (condición de análisis SQDFA05)

[0564]

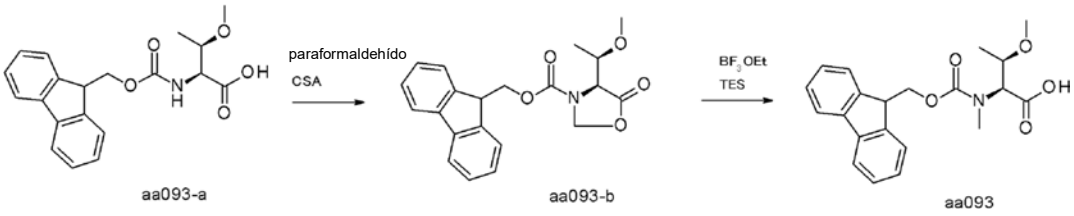
A una solución del compuesto obtenido aa092-b (4,20 g, 10,11 mmol) en DCM (33,7 mL) se añadieron trietilsilano (4,84 mL, 30,3 mmol), agua (0,182 mL, 10,11 mmol), y complejo de trifluoruro de boro-éter dietilo ($BF_3 \cdot OEt_2$) (2,56 mL, 20,22 mmol) en enfriamiento de hielo en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante dos horas. A la solución de reacción se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado/agua (1/1) y agua (3 mL), y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con DCM y la capa orgánica se lavó con salmuera, lo que dio como resultado la precipitación de un sólido. El compuesto precipitado se lavó con hexano para obtener el compuesto aa092 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-metilsulfonilbutanoico, Fmoc-MeMet(O2)-OH) (3,64 g, 86%).

LCMS (ESI) m/z = 418 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,68 min (condición de análisis SQDFA05)

[0565]

<u>Síntesis del compuesto aa093, ácido (2S,3R)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-metoxibutanoico (Fmoc-MeThr(Me)-OH)</u>



[0566]

Se obtuvo el compuesto aa093-b como un producto crudo mediante el mismo

método que en la síntesis del compuesto aa078-b usando el compuesto aa093-a ácido ((2S,3R)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]-3-metoxibutanoico, Fmoc-Thr(Me)-OH) (3 g, 8,44 mmol) como un material de inicio.

LCMS (ESI) m/z = 368 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,88 min (condición de análisis SQDFA05)

[0567]

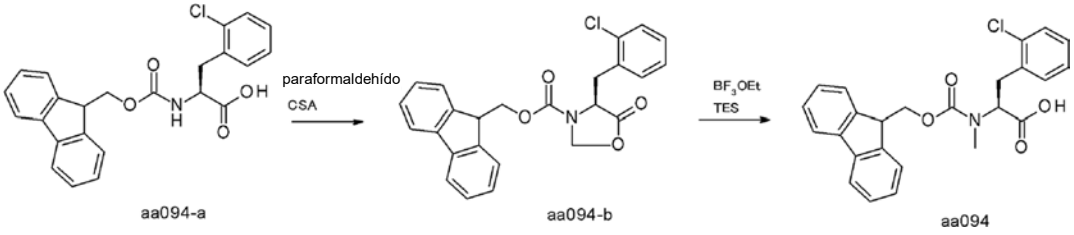
Se obtuvo el compuesto aa093 ácido ((2S,3R)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-metoxibutanoico, Fmoc-MeThr(Me)-OH) (2,79 g, 89% mediante dos pasos) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078 usando la cantidad total del compuesto aa093-b obtenido arriba.

LCMS (ESI) m/z = 370 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,81 min (condición de análisis SQDFA05)

[0568]

<u>Síntesis del compuesto aa094, ácido (2S)-3-(2-clorofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico (Fmoc-MePhe(2-Cl)-OH)</u>



aa094-a aa094-b aa094

[0569]

Se obtuvo el compuesto aa094-b (4,2 g, 82%) mediante el mismo método que

en la síntesis del compuesto aa078-b usando el compuesto aa094-a ácido ((2S)-3-(2-clorofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]propanoico, Fmoc-Phe(2-Cl)-OH) (5 g, 11,85 mmol) como un material de inicio.

LCMS (ESI) m/z = 434 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,01 min (condición de análisis SQDFA05)

[0570]

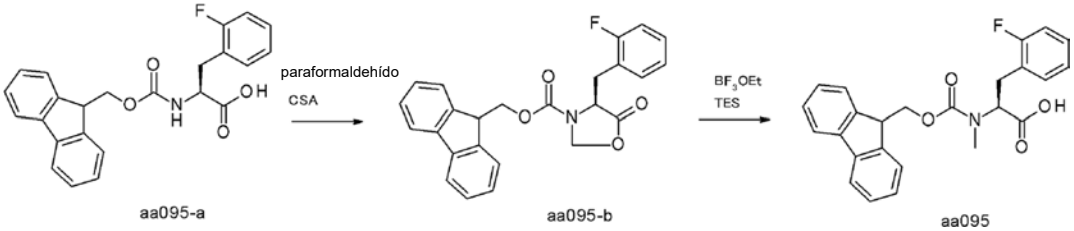
Se obtuvo el compuesto aa094 ácido ((2S)-3-(2-clorofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico, Fmoc-MePhe(2-Cl)-OH) (3,32 g, 79%) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078 usando el compuesto obtenido aa094-b (4,2 g).

LCMS (ESI) m/z = 436 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,94 min (condición de análisis SQDFA05)

[0571]

<u>Síntesis del compuesto aa095, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(2-fluorofenil)propanoico (Fmoc-MePhe(2-F)-OH)</u>



aa095-a aa095-b aa095

[0572]

Se obtuvo el compuesto aa095-b (3,21 g, cuant.) mediante el mismo método

que en la síntesis del compuesto aa079-b usando el compuesto aa095-a ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]-3-(2-fluorofenil)propanoico, Fmoc-Phe(2-F)-OH) (3 g, 7,4 mmol) como un material de inicio.

LCMS (ESI) m/z = 418 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,97 min (condición de análisis SQDFA05)

[0573]

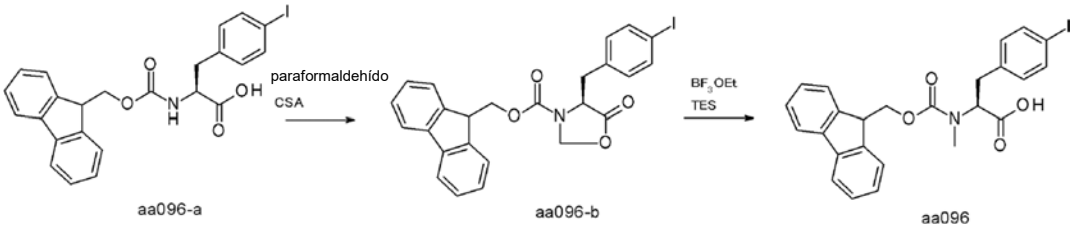
Se obtuvo el compuesto aa095 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(2-fluorofenil)propanoico, Fmoc-MePhe(2-F)-OH) (2,89 g, 96%) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa079 usando el compuesto obtenido aa095-b (3 g, 7,19 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 420 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,90 min (condición de análisis SQDFA05)

[0574]

Síntesis del compuesto aa096, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(4-iodofenil)propanoico (Fmoc-MePhe(4-I)-OH)



[0575]

Se obtuvo el compuesto aa096-b como un producto crudo (2,62 g) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078-b usando el compuesto

aa096-a ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]-3-(4-iodofenil)propanoico, Fmoc-Phe(4-I)-OH) (2,36 g, 4,6 mmol) como un material de inicio.

LCMS (ESI) m/z = 526 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,07 min (condición de análisis SQDFA05)

[0576]

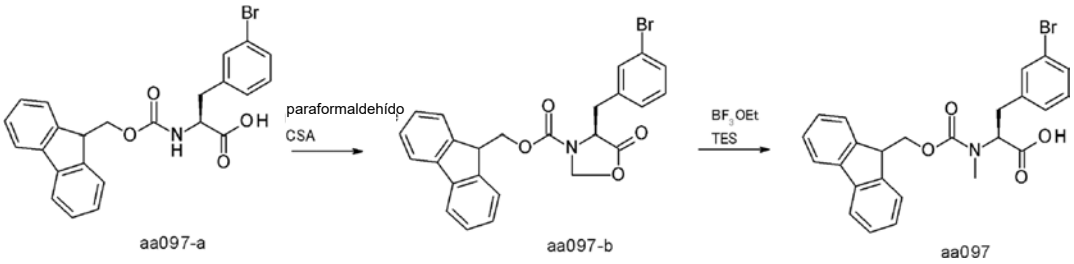
Se obtuvo el compuesto aa096 ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(4-iodofenil)ácido propanoico, Fmoc-MePhe(4-I)-OH) (2,36 g, 97%) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078 usando el compuesto obtenido aa096-b (2,62 g).

LCMS (ESI) m/z = 528 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,98 min (condición de análisis SQDFA05)

[0577]

Síntesis del compuesto aa097, ácido (2S)-3-(3-bromofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico (Fmoc-MePhe(3-Br)-OH)



aa097-a aa097-b aa097

[0578]

Se obtuvo el compuesto aa097-b como un producto crudo (2,98 g) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078-b usando el compuesto

aa097-a ácido ((2S)-3-(3-bromofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]propanoico, Fmoc-Phe(3-Br)-OH) (3 g, 6,43 mmol) como un material de inicio.

LCMS (ESI) m/z = 478 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,05 min (condición de análisis SQDFA05)

[0579]

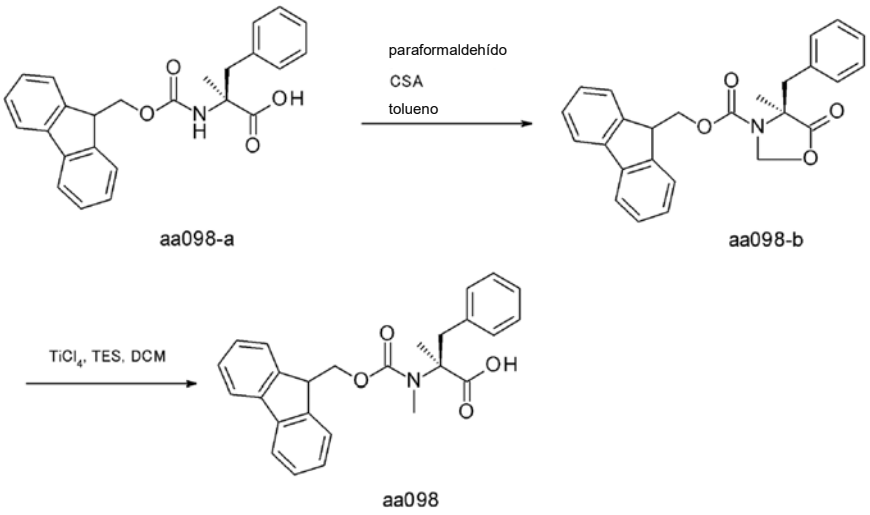
Se obtuvo el compuesto aa097 ácido ((2S)-3-(3-bromofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico, Fmoc-MePhe(3-Br)-OH) (2,87 g, 92% mediante dos pasos) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa078 usando el compuesto obtenido aa097-b (2,98 g).

LCMS (ESI) m/z = 480 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,96 min (condición de análisis SQDFA05)

[0580]

Síntesis del compuesto aa098, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-2-metil-3-fenilpropanoico (Fmoc-Me(Me)Phe-OH)



[0581]

Se suspendió el compuesto aa098-a ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]-2-metil-3-fenilácido propanoico (Fmoc-(Me)Phe-OH)) (2 g, 4,98 mmol) en tolueno (16,61 mL), se añadieron paraformaldehído (0,449 g, 14,95 mmol) y ácido (1S)-(+)-10-alcanforsulfónico (0,058 g, 0,249 mmol) a estos, y la mezcla luego se agitó a 85 °C durante cuatro horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 5% de carbonato de sodio y una solución acuosa al 18% de cloruro de sodio, luego se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró, y luego se concentró en presión reducida para obtener el compuesto aa098-b (2,07 g, 100%).

LCMS (ESI) m/z = 414 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,01 min (condición de análisis SQDFA05)

[0582]

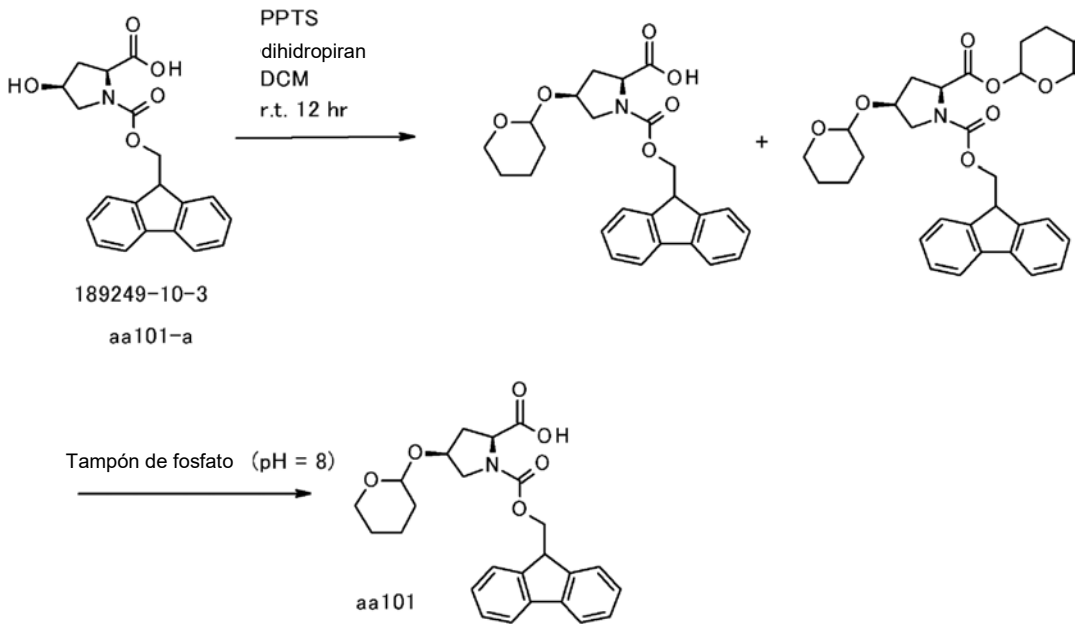
Se disolvió el compuesto aa098-b (520 mg, 1,258 mmol) en diclorometano (6,3 mL), trietilsilano (1,202 mL, 7,55 mmol) y se añadió una solución 1 M de tetracloruro de titanio en diclorometano (2,515 mL), después del cual la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y luego se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la solución de reacción se añadió agua, la mezcla se filtró mediante un separador de fases, y el filtrado se concentró en presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1% de ácido fórmico-agua/0,1% de ácido fórmico-acetonitrilo) para obtener el compuesto aa098 ácido ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-2-metil-3-fenilpropanoico, Fmoc-Me(Me)Phe-OH) (357 mg, 68%).

LCMS (ESI) m/z = 416 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,91 min (condición de análisis SQDFA05)

[0583]

Síntesis del compuesto aa101, ácido (2S,4S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-(oxan-2-iloxi)pirrolidina-2-carboxílico (Fmoc-cisHyp(THP)-OH)



[0584]

A una solución del compuesto aa101-a ácido((2S,4S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico, Fmoc-cisHyp-OH) (4,18 g, 11,83 mmol) en diclorometano (42 mL) se añadieron 3,4-dihidropiran (2,24 g, 2,25 equivalentes) y PPTS (0,3 g, 0,1 equivalentes), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, que luego se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se lavó con agua y salmuera. El solvente se evaporó en presión reducida y el residuo resultante se disolvió en THF (35 mL), después del cual se añadió 1,0 M de tampón de fosfato (pH = 8,0, 35 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas y 30 minutos. A la solución de reacción se añadió acetato de etilo (35 mL), después del cual se separaron la capa orgánica y la capa acuosa y la capa

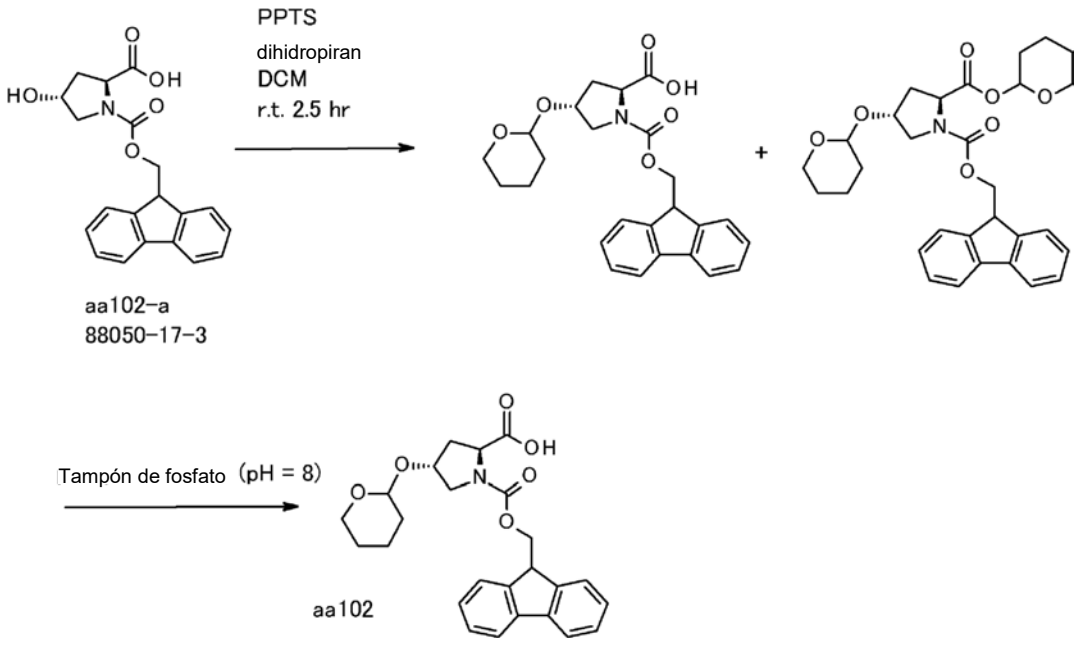
acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se filtraron, y el solvente luego se evaporó en presión reducida. El residuo resultante se disolvió en éter dietilo (50 mL), se añadió heptano (50 mL), y el éter dietilo se evaporó en presión reducida. Se filtró el sólido resultante para obtener la sal sódica del compuesto aa101 (4,97 g). La sal sódica del compuesto obtenido aa101 se disolvió en acetato de etilo (90 mL), luego se añadió una solución acuosa de 0,05 M de ácido fosfórico (pH 2,1, 150 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. Se separaron la capa orgánica y la capa acuosa, luego se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (90 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera dos veces y se secaron sobre sulfato de sodio. Se filtró la capa orgánica resultante, y el solvente luego se evaporó en presión reducida para obtener el compuesto aa101 ácido ((2S,4S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-(oxan-2-iloxi)pirrolidina-2-carboxílico, Fmoc-cisHyp(THP)-OH) (4,57 g, rendimiento: 80%).

LCMS (ESI) m/z = 460 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,81 min (condición de análisis SQDFA05)

[0585]

Síntesis del compuesto aa102, ácido (2S,4R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-(oxan-2-iloxi)pirrolidina-2-carboxílico (Fmoc-Hyp(THP)-OH)



[0586]

Se obtuvo el compuesto aa102 ácido ((2S,4R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-(oxan-2-iloxi)pirrolidina-2-carboxílico, Fmoc-Hyp(THP)-OH) (5,15 g, 83%) mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto aa101 usando el compuesto aa102-a ácido ((2S,4R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico, Fmoc-Hyp-OH) (5 g, 14,15 mmol) como un material de inicio.

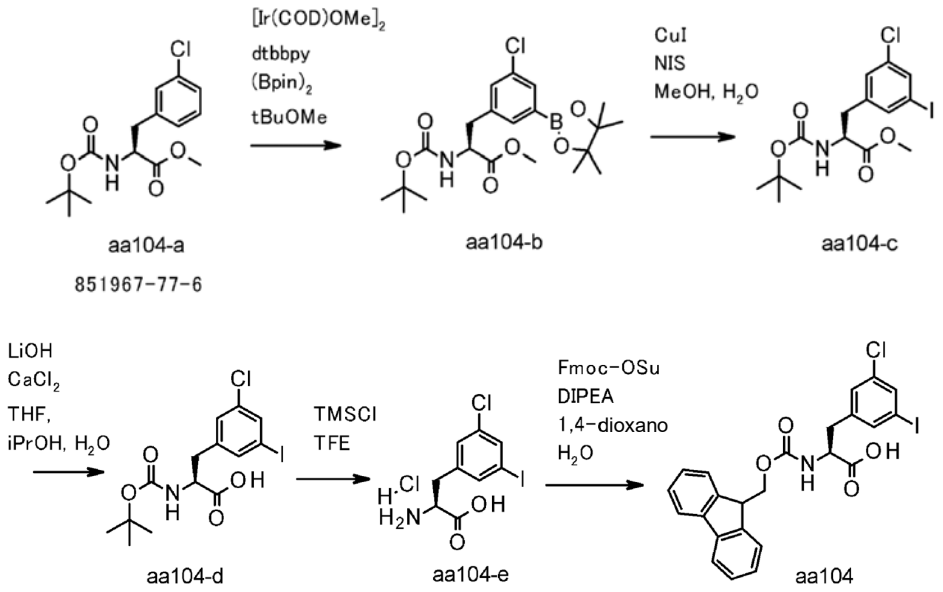
LCMS (ESI) m/z = 438 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,85 min (condición de análisis SQDFA05)

[0587]

Síntesis del Compuesto aa104, ácido (2S)-3-(3-cloro-5-iodofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico

(Fmoc-Phe(3-I-5-Cl)-OH)



[0588]

El Compuesto aa104-a (metil (2S)-3(3-clorofenil)-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]propanoato) (1,05 g, 3,35 mmol) se disolvió en *tert*-butil metil éter (16,73 mL); se agregaron bis(pinacolato)diboron (2,55 g, 10,04 mmol); dímero de (1,5-ciclooctadieno) (metoxi)iridio(I) (0,111 g, 0,167 mmol); y 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridina (0,090 g, 0,335 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el solvente de la solución de reacción bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%) para obtener el Compuesto aa104-b (0,920 g, 63%).

Tiempo de retención: 1,06 min (condición de análisis SQDFA05)

^{1}H-NMR (variante ascendente 400, 400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65-7,61 (m, 1H), 7,43 (bs, 1H), 7,21-7,20 (m, 1H), 5,01-4,98 (m, 1H), 4,55-4,54 (m, 1H), 3,74-3,73 (m, 3H), 3,14-3,10 (m, 1H), 3,02-2,97 (m, 1H), 1,43-1,41 (m, 12H), 1,34 (s, 9H)

[0589]

El Compuesto aa104-b (0,900 g, 2,047 mmol) se disolvió en una solución mixta de metanol (18,61 mL) y agua (1,861 mL), se agregaron yoduro de cobre (I) (0,585 g, 3,07 mmol) y N-yodosuccinimida (0,691 g, 3,07 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante dos horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se la filtró a través de celite, se evaporó el solvente del filtrado resultante bajo presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%) para obtener el Compuesto aa104-c (0,703 g,78%).

LCMS (ESI) m/z = 439,9 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,98 min (condición de análisis SQDFA05)

[0590]

Se suspendió cloruro de calcio (2,65 g, 23,88 mmol) en agua (6,63 mL), se agregó hidróxido de litio monohidrato (0,267 g, 6,37 mmol) y la mezcla se agitó durante cinco minutos. Se agregaron secuencialmente isopropanol (26,5 mL) y una solución del Compuesto aa104-c (0,700 g, 1,592 mmol) en tetrahidrofurano (6,63 mL) la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se agregó una solución acuosa de ácido fórmico al 20% hasta que el pH de la

solución de reacción fue aproximadamente 3 y se extrajo la solución de reacción con *tert*-butil metil éter. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se la secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener el Compuesto aa104-d (679 mg, 1,595 mmol). Esto se mezcló con otro lote sintetizado de la misma manera y se realizó la siguiente reacción.

LCMS (ESI) m/z = 424 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,86 min (condición de análisis SQDFA05)

[0591]

Se disolvió el Compuesto aa104-d (1,09 g, 2,56 mmol) en TFE (12,8 mL), se agregó TMSCl (0,485 mL, 3,84 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El solvente se evaporó de la solución de reacción bajo presión reducida para obtener el Compuesto aa104-e como un producto crudo (997 mg).

LCMS (ESI) m/z = 326 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,43 min (condición de análisis SQDFA05)

[0592]

El Compuesto aa104-e (925 mg, 2,56 mmol) se suspendió en agua (10 mL), luego se agregaron secuencialmente diisopropiletilamina (2,003 mL, 11,50 mmol), 1,4-dioxano (13,33 mL) y N-(9-fluorenilmetoxicarboniloxi)succinimida (862 mg, 2,56 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la solución de reacción se

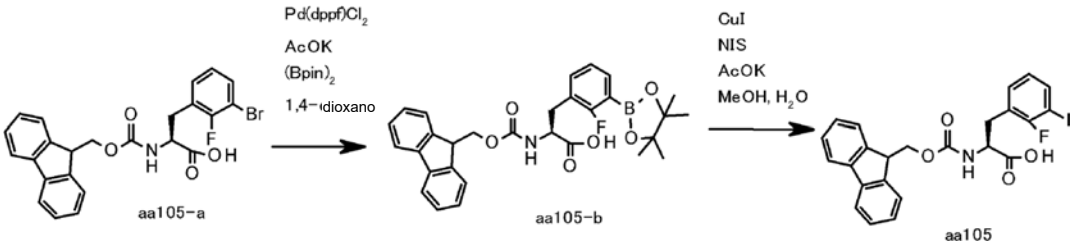
agregó una solución acuosa de ácido fórmico al 20% y se evaporó el 1,4-dioxano bajo presión reducida. Se agregó acetato de etilo al concentrado y se extrajo la paca orgánica. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se la secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó el solvente bajo presión reducida. Se suspendió el residuo resultante en *tert*-butil metil éter/n-hexano (1/1) y se separó mediante filtración para obtener el Compuesto aa104 (ácido (2S)-3-(3-cloro-5-yodofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico, Fmoc-Phe(3-I-5-Cl)-OH) (970 mg, 69%).

LCMS (ESI) m/z = 570 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,99 min (condición de análisis SQDFA05)

[0593]

<u>Síntesis del Compuesto aa105, ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(2-fluoro-3-yodofenil)propanoico (Fmoc-Phe(2-F-3-I)-OH)</u>



[0594]

El Compuesto aa105-a (ácido (2S)-3-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico,

Fmoc-Phe(2-F-3-Br)-OH) (0,7 g, 1,445 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (14,5 mL), se agregaron bis(pinacolato)diboron (1,468 g, 5,78 mmol), acetato de potasio (0,397 g, 4,05 mmol) y [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,212 g, 0,289 mmol) y se agitó la mezcla a 80 °C durante 5,5 horas. Luego de 5,5 horas, se agregaron bis(pinacolato)diboron (0,147 g, 0,578 mmol), acetato de potasio (0,040 g, 0,405 mmol) y [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,021 g, 0,029 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite, luego se concentró el licor madre bajo presión reducida y se evaporó el 1,4-dioxano para obtener el Compuesto aa105-b como un producto crudo. Esto se mezcló con dos lotes sintetizados de la misma manera y se utilizó para la siguiente reacción.

[0595]

El Compuesto aa105-b obtenido (1,15 g, 2,17 mmol) se disolvió en un solvente mixto de metanol (9,75 mL) y agua (1,08 mL), se agregaron acetato de potasio (0,425 g, 4,34 mmol), yoduro de cobre (I) (1,16 g, 6,07 mmol) y N-yodosuccinimida (3,41 g, 15,17 mmol) 0 °C y la mezcla se agitó a 80 °C durante dos horas. Se realizó otra reacción en la misma escala, dos lotes de la solución de reacción se mezclaron y concentraron bajo presión reducida para evaporar el metanol. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (80 mL), se lavó con solución acuosa de amoniaco 7,7% a 8,3% (40 mL) tres veces, se lavó con una solución acuosa de ácido fosfórico 1 M (40 mL) y se lavó con una solución

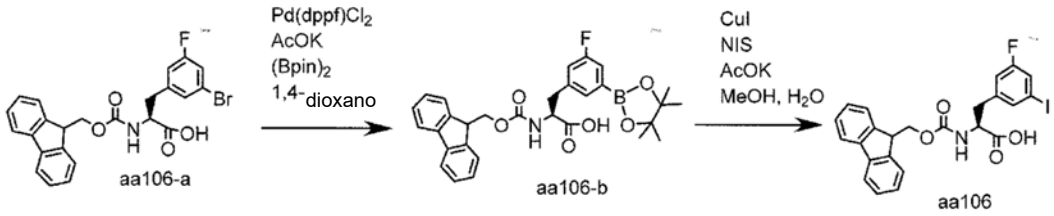
acuosa saturada de cloruro de sodio (40 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró en presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%) para obtener el Compuesto aa105 (ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(2-fluoro-3-yodofenil)propanoico, Fmoc-Phe(2-F-3-I)-OH) (1,55 g, 88%).

LCMS (ESI) m/z = 530 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,90 min (condición de análisis SQDFA05)

[0596]

Síntesis del Compuesto aa106, ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(3-fluoro-5-yodofenil)propanoico (Fmoc-Phe(3-I-5-F)-OH)



[0597]

El Compuesto aa106-b se obtuvo como un producto crudo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa105-b utilizando el Compuesto aa106-a (ácido (2S)-3-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico,

Fmoc-Phe(3-Br-5-F)-OH) (2,1 g, 4,335 mmol) como un material de partida.

[0598]

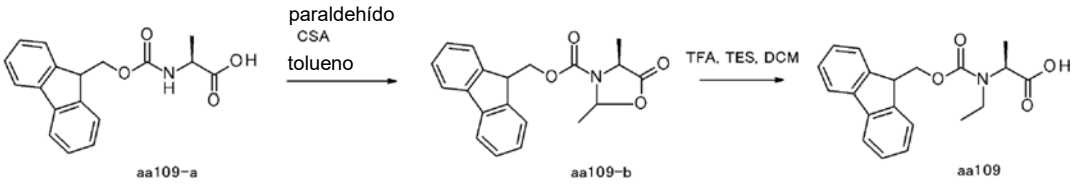
El Compuesto aa106 (ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(3-fluoro-5-yodofenil)propanoico, Fmoc-Phe(3-I-5-F)-OH) (1,54 g, 67%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa105 utilizando el Compuesto aa106-b (1,152 g, 2,17 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 530 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,97 min (condición de análisis SQDFA05)

[0599]

Síntesis del Compuesto aa109, ácido (2S)-2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]propanoico (Fmoc-EtAla-OH)



[0600]

El Compuesto aa109-a (ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico, Fmoc-Ala-OH) (30 g, 96 mmol) se disolvió en tolueno (321 mL), se agregaron paraldehído (19,10 mL, 145 mmol) y CSA (2,24 g, 9,64 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante tres horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregaron n-hexano (300 mL) y acetato de etilo (600 mL) y la capa orgánica se

lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego de lo cual el solvente se evaporó bajo presión reducida. El concentrado resultante se volvió a disolver en acetato de etilo-hexano al 20% (400 mL), se la lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener el Compuesto aa109-b (22,07 g, 68%) como un producto crudo.

LCMS (ESI) m/z = 338 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,90 min (condición de análisis SQDFA05)

[0601]

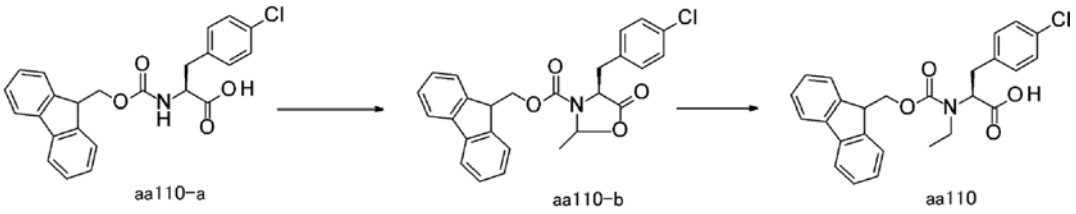
Se disolvió el Compuesto aa109-b obtenido (22,04 g, 65,3 mmol) en DCM (218 mL), se agregaron TFA (150 mL, 1960 mmol) y trietilsilano (104 mL, 653 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Luego de la concentración bajo presión reducida, el concentrado se disolvió en DCM. La solución se concentró bajo presión reducida a un volumen de aproximadamente 200 mL y se agregó hexano (500 mL), lo que resultó en la precipitación del compuesto diana. El compuesto diana se recogió mediante filtración para obtener el Compuesto aa109 (ácido (2S)-2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]propanoico, Fmoc-EtAla-OH) (13,41 g, 61%).

LCMS (ESI) m/z = 340 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,81 min (condición de análisis SQDFA05)

[0602]

Síntesis del Compuesto aa110, ácido (2S)-3-(4-clorofenil)-2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]propanoico (Fmoc-EtPhe(4-Cl)-OH)



[0603]

El Compuesto aa110-a (ácido (2S)-3-(4-clorofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico, Fmoc--fe(4-Cl)-OH) (3,00 g, 7,11 mmol) se disolvió en tolueno (17,8 mL), se agregaron paraldehído (0,940 mL, 7,11 mmol) y CSA (0,165 g, 0,711 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se disolvió en acetato de etilo-hexano al 20% (300 mL), se la lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener el Compuesto aa110-b (2,63 g, 83%) como un producto crudo.

LCMS (ESI) m/z = 448 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,06 min (condición de análisis SQDFA05)

[0604]

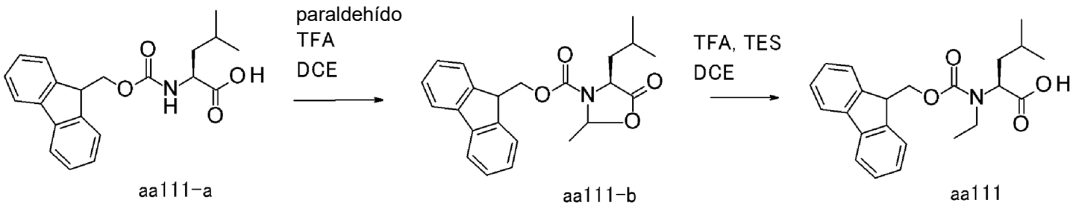
Se disolvió el Compuesto aa110-b obtenido (2,6 g, 5,8 mmol) en DCE (19,35 mL), se agregaron TFA (13,33 mL, 174 mmol) y trietilsilano (9,25 mL, 58,0 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante seis horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo obtenido mediante concentración bajo presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%) para obtener el Compuesto aa110 (ácido (2S)-3-(4-clorofenil)-2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]propanoico (Fmoc-EtPhe(4-Cl)-OH) (1,46 g, 56%).

LCMS (ESI) m/z = 450 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,98 min (condición de análisis SQDFA05)

[0605]

<u>Síntesis del Compuesto aa111, ácido (2S)-2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoico (Fmoc-EtLeu-OH)</u>



[0606]

El Compuesto aa111-a (ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-metilpentanoico, Fmoc-Leu-OH)

(4,95 g, 14,0 mmol, CAS n.º 35661-60-0) se suspendió en DCE (17,5 mL) en atmósfera de nitrógeno, se agregaron paraldehído (5,61 mL, 42,0 mmol) y TFA (9,65 mL, 126 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante seis horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida, luego se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (40 mL). Se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (40 mL) y salmuera (40 mL) y se la secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener el Compuesto aa111-b como un producto crudo.

LCMS (ESI) m/z = 380 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,02 min (condición de análisis SQDFA05)

[0607]

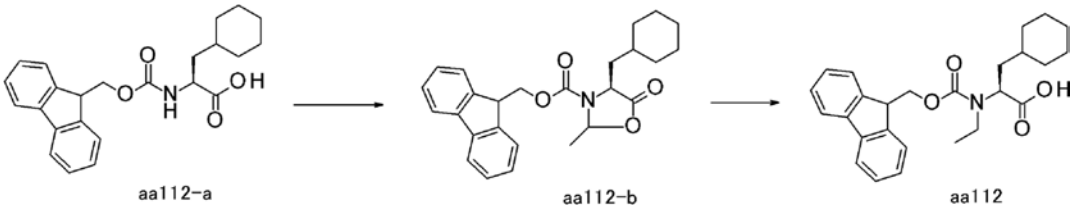
La cantidad total de Compuesto aa111-b obtenido anteriormente se disolvió en DCE (35 mL), se agregaron TFA (28,9 mL, 378 mmol) y trietilsilano (20,1 mL, 126 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 90 minutos. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida y luego se destiló azeotrópicamente con tolueno tres veces. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%) para obtener el Compuesto aa111 (ácido (2S)-2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoico, (Fmoc-EtLeu-OH) (3,15 g, 59% a través de dos pasos).

LCMS (ESI) m/z = 382 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,94 min (condición de análisis SQDFA05)

[0608]

Síntesis del Compuesto aa112, ácido (2S)-3-ciclohexil-2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]propanoico (Fmoc-EtCha-OH)



[0609]

El Compuesto aa112-b se obtuvo como un producto crudo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa111-b utilizando el Compuesto aa112-a (ácido (2S)-3-ciclohexil-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico, Fmoc-Cha-OH) (5,51 g, 14,0 mmol, CAS n.º 135673-97-1) como un material de partida.

LCMS (ESI) m/z = 420 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,12 min (condición de análisis SQDFA05)

[0610]

El Compuesto aa112 (ácido (2S)-3-ciclohexil-2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)amino]propanoico,

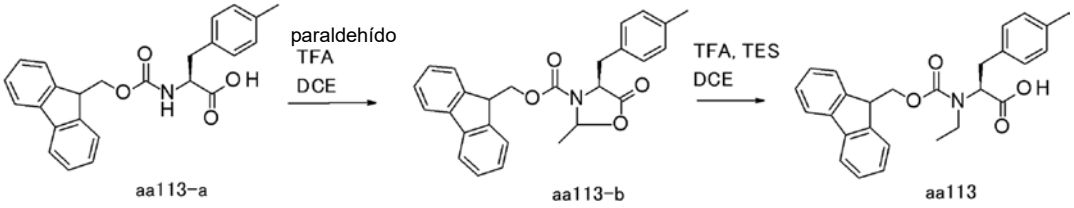
Fmoc-EtCha-OH) (4,78 g, 81% a través de dos pasos) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa111 utilizando una cantidad total del Compuesto aa112-b obtenido anteriormente.

LCMS (ESI) m/z = 422 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,04 min (condición de análisis SQDFA05)

[0611]

Síntesis del Compuesto aa113, ácido (2S)-2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]-3-(4metilfenil)propanoico (Fmoc-EtPhe(4-Me)-OH)



[0612]

El Compuesto aa113-a (ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(4metilfenil)propanoico, Fmoc-Phe(4-Me)-OH) (5,62 g, 14,0 mmol, CAS n.º 199006-54-7) se suspendió en dicloroetano (DCE) (17,5 mL) en atmósfera de nitrógeno, se agregaron paraldehído (5,61 mL, 42,0 mmol) y ácido trifuoroacético (TFA) (9,65 mL, 126 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante seis horas. La solución de reacción resultante que contenía el Compuesto aa113-b se utilizó como tal para el próximo paso.

LCMS (ESI) m/z = 428 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,03 min (condición de análisis SQDFA05)

[0613]

A la solución de reacción resultante del Compuesto aa113-b se agregaron dicloroetano (DCE) (17,5 mL), ácido trifluoroacético (TFA) (19,3 mL, 252 mmol) y trietilsilano (TES) (20,1 mL, 126 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida, luego se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (40 mL). Se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (40 mL) y salmuera (40 mL) y se la secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó el solvente bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (30 mL) y se lavó con hexano (15 mL) dos veces y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%) para obtener el Compuesto aa113 (ácido (2S)-2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]-3-(4-metilfenil)propanoico, (Fmoc-EtPhe(4-Me)-OH) (4,4 g, 73% a través de dos pasos).

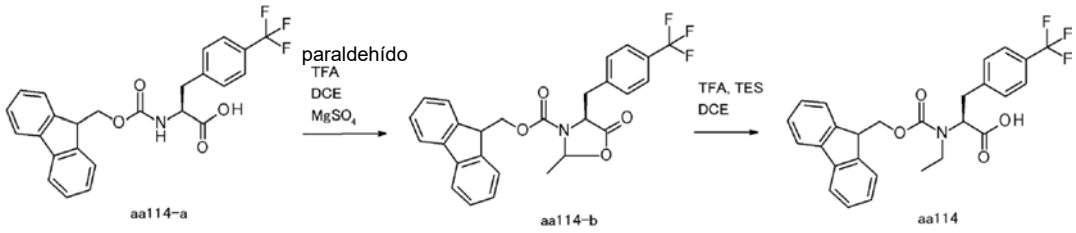
LCMS (ESI) m/z = 430 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,95 min (condición de análisis SQDFA05)

[0614]

Síntesis del Compuesto aa114, ácido

(2S)-2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico (Fmoc-EtPhe(4-CF3)-OH)



[0615]

El Compuesto aa114-a (ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico, Fmoc-Phe(4-CF3)-OH) (4,04 g, 8,87 mmol, CAS n.º 247113-86-6) se suspendió en DCE (11,1 mL) en atmósfera de nitrógeno, se agregaron sulfato de magnesio anhidro (4,27 g, 35,4 mmol), paraldehído (3,55 mL, 26,6 mmol) y ácido trifuoroacético (TFA) (6,11 mL, 80 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante tres horas. Se agregó sulfato de magnesio anhidro (2,14 g, 17,7 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante una hora. La solución de reacción resultante que contenía el Compuesto aa114-b se utilizó como tal para la próxima reacción.

LCMS (ESI) m/z = 482 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,04 min (condición de análisis SQDFA05)

[0616]

A la solución de reacción resultante que contenía el Compuesto aa114-b se agregaron DCE (11,1 mL), TFA (12,2 mL, 159 mmol) y trietilsilano TES (12,7 mL, 80 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 10 horas. La solución de reacción

se enfrió hasta temperatura ambiente, el sulfato de magnesio se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Dado que la reacción deseada no se completó, el residuo resultante se disolvió en DCE (22,2 mL), se agregaron TFA (18,3 mL, 239 mmol) y trietilsilano (12,7 mL, 80 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante ocho horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida, luego se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (40 mL). Se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (40 mL) y salmuera (40 mL) y se la secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó el solvente bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (30 mL) y se lavó con hexano (15 mL) dos veces y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (agua-acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1%) para obtener el Compuesto aa114 (ácido (2S)-2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico, (Fmoc-EtPhe(4-CF3)-OH) (1,90 g, 44% a través de dos pasos).

LCMS (ESI) m/z = 484 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,97 min (condición de análisis SQDFA05)

[0617]

<u>Síntesis del Compuesto aa116, ácido (2S)-3-(2,6-difluorofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico (Fmoc-Phe(26-F2)-OH)</u>



aa116-a aa116

[0618]

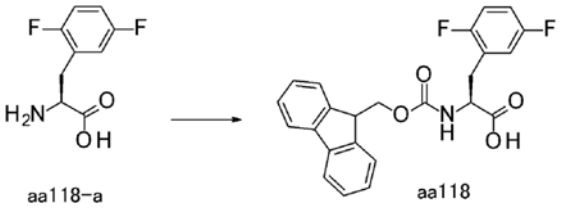
El Compuesto aa116-a (ácido (2S)-2-amino-3-(2,6-difluorofenil)propanoico, H-Phe(26-F2)-OH) (1,00 g, 4,97 mmol) se disolvió en un solvente mixto de 1,4-dioxano (12 mL) y agua destilada (9 mL), se agregaron diisopropiletilamina (DIPEA) (3,03 mL, 17,4 mmol) y N-(9-fluorenilmetoxicarboniloxi)succinimida (Fmoc-OSu) (1,761 g, 5,22 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la solución de reacción se agregaron una solución acuosa de ácido fórmico al 20% y dimetilsulfóxido, luego la mezcla se concentró bajo presión reducida y el 1,4-dioxano se evaporó. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%) para obtener el Compuesto aa116 (ácido (2S)-3-(2,6-difluorofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico, Fmoc-Phe(26-F2)-OH) (1,81 g, 86%).

LCMS (ESI) m/z = 445,9 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,202 min (condición de análisis SMDmethod_04)

[0619]

Síntesis del Compuesto aa118, ácido (2S)-3-(2,5-difluorofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico (Fmoc-Phe(25-F2)-OH)



[0620]

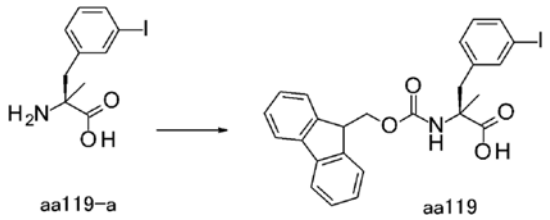
El Compuesto aa118 (ácido (2S)-3-(2,5-difluorofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico, Fmoc-Phe(25-F2)-OH) (2,43 g, 58%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa116 utilizando el Compuesto aa118-a (ácido (2S)-2-amino-3-(2,5-difluorofenil) propanoico, H-Phe(25-F2)-OH) (2 g, 9,94 mmol) como un material de partida.

LCMS (ESI) m/z = 424 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,85 min (condición de análisis SQDFA05)

[0621]

Síntesis del Compuesto aa119, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]-3-(3-yodofenil)-2-metilpropanoico (Fmoc-(Me)Phe(3-I)-OH)



aa119-a aa119

[0622]

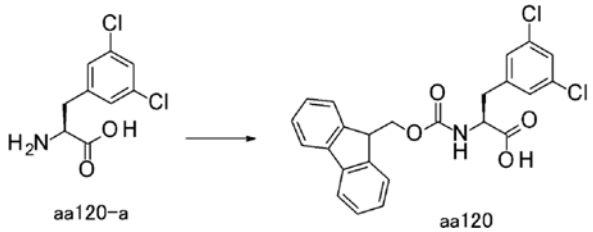
El Compuesto aa119 (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]-3-(3-yodofenil)-2-metilpropanoico, Fmoc-(Me)Phe(3-I)-OH) (1,1 g, 64%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa116 utilizando el Compuesto aa119-a (ácido (2S)-2-amino-3-(3-yodofenil)-2-metilpropanoico, H-(Me)Phe(3-I)-OH) (1 g, 3,28 mmol) como un material de partida.

LCMS (ESI) m/z = 528 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,98 minuto (condición de análisis SQDFA05)

[0623]

<u>Síntesis del Compuesto aa120, ácido (2S)-3-(3,5-diclorofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico (Fmoc-Phe(35-Cl2)-OH)</u>



aa120-a aa120

[0624]

El Compuesto aa120 (ácido

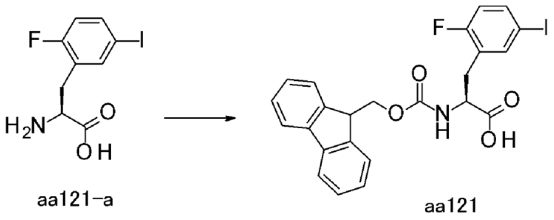
(2S)-3-(3,5-diclorofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico, Fmoc-Fe(35-Cl2)-OH) (6,2 g, 80%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa116 utilizando el Compuesto aa120-a (ácido (2S)-2-amino-3-(3,5-diclorofenil) propanoico, H-Fe(35-Cl2)-OH) (4 g, 17,09 mmol) como un material de partida y utilizando carbonato de sodio en vez de DIPEA.

LCMS (ESI) m/z = 456 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,94 min (condición de análisis SQDFA05)

[0625]

Síntesis del Compuesto aa121, ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(2-fluoro-5-yodofenil)propanoico (Fmoc-Phe(2-F-5-I)-OH)



[0626]

El Compuesto aa121 (ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(2-fluoro-5-yodofenil)propanoico, Fmoc-Phe(2-F-5-I)-OH) (1,6 g, 92%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa116 utilizando el Compuesto aa121-a (ácido (2S)-2-amino-3-(2-fluoro-5-yodofenil)propanoico, H-Phe(2-F-5-I)-OH) (1 g,

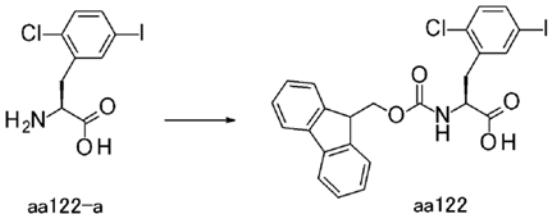
3,24 mmol) como un material de partida.

LCMS (ESI) m/z = 532 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,94 min (condición de análisis SQDFA05)

[0627]

Síntesis del Compuesto aa122, ácido (2S)-3-(2-cloro-5-yodofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico (Fmoc-Phe(2-Cl-5-I)-OH)



[0628]

El Compuesto aa122 (ácido (2S)-3-(2-cloro-5-yodofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico, Fmoc-Phe(2-Cl-5-I)-OH) (0,93 g, 55%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa116 utilizando el Compuesto aa122-a (ácido (2S)-2-amino-3-(2-cloro-5-yodofenil) propanoico, H-Phe(2-Cl-5-I)-OH) (1 g, 3,07 mmol) como un material de partida.

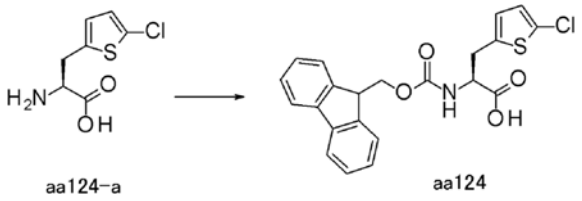
LCMS (ESI) m/z = 546 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,97 min (condición de análisis SQDFA05)

[0629]

Síntesis del Compuesto aa124, ácido

(2S)-3-(5-clorotiofen-2-il)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico (Fmoc-Ala(2-Thie-5-Cl)-OH)



[0630]

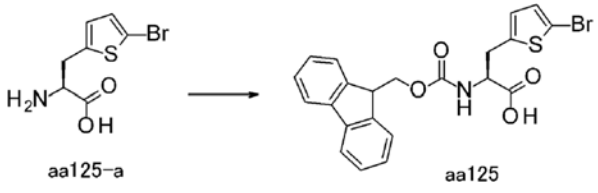
El Compuesto aa124 (ácido (2S)-3-(5-clorotiofen-2-il)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico, Fmoc-Ala(2-Thie-5-Cl)-OH) (0,87 g, 84%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa116 utilizando el Compuesto aa124-a (ácido (2S)-2-amino-3-(5-clorotiofen-2-il) propanoico, H-Ala(2-Thie-5-Cl)-OH) (0,5 g, 2,431 mmol) como un material de partida.

LCMS (ESI) m/z = 426 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,91 min (condición de análisis SQDFA05)

[0631]

Síntesis del Compuesto aa125, ácido (2S)-3-(5-bromotiofen-2-il)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico (Fmoc-Ala(2-Thie-5-Br)-OH)



[0632]

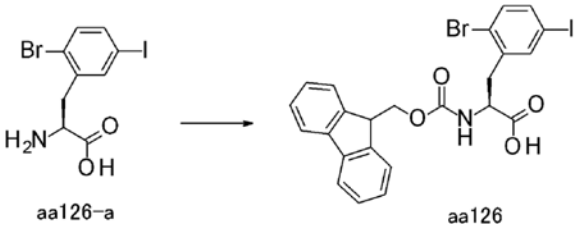
El Compuesto aa125 (ácido (2S)-3-(5-bromotiofen-2-il)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico, Fmoc-Ala(2-Thie-5-Br)-OH) (0,80 g, 85%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa116 utilizando el Compuesto aa125-a (ácido (2S)-2-amino-3-(5-bromotiofen-2-il) propanoico, H-Ala(2-Thie-5-Br)-OH) (0,5 g, 2 mmol) como un material de partida.

LCMS (ESI) m/z = 470 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,91 min (condición de análisis SQDFA05)

[0633]

Síntesis del Compuesto aa126, ácido (2S)-3-(2-bromo-5-yodofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico (Fmoc-Phe(2-Br-5-I)-OH)



aa126-a aa126

[0634]

El Compuesto aa126 (ácido (2S)-3-(2-bromo-5-yodofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico, Fmoc-Phe(2-Br-5-I)-OH) (0,80 g, 25%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa116 utilizando el Compuesto aa126-a (ácido (2S)-2-amino-3-(2-bromo-5-yodofenil) propanoico, H-Phe(2-Br-5-I)-OH) (2 g,

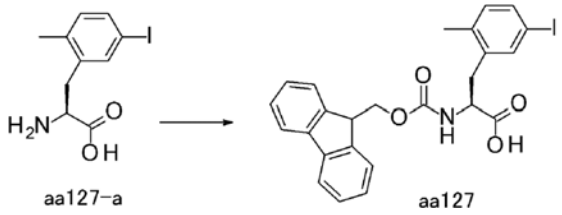
5,41 mmol) como un material de partida.

LCMS (ESI) m/z = 590 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,96 min (condición de análisis SQDFA05)

[0635]

Síntesis del Compuesto aa127, ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(5-yodo-2-metilfenil)propanoico (Fmoc-Phe(2-Me-5-I)-OH)



[0636]

El Compuesto aa127 (ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(5-yodo-2-metilfenil)propanoico, Fmoc-Phe(2-Me-5-I)-OH) (2,87 g, cant.) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa116 utilizando el Compuesto aa127-a (ácido (2S)-2-amino-3-(5-yodo-2-metilfenil) propanoico, H-Phe(2-Me-5-I)-OH) (1,651 g, 5,41 mmol) como un material de partida.

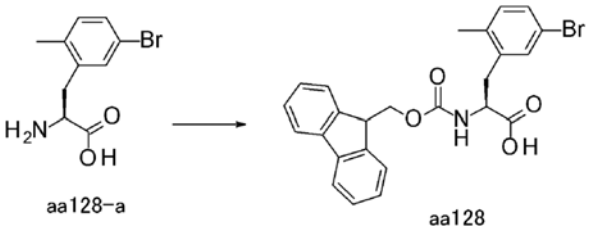
LCMS (ESI) m/z = 526 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,97 min (condición de análisis SQDFA05)

[0637]

Síntesis del Compuesto aa128, ácido

(2S)-3-(5-bromo-2-metilfenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico (Fmoc-Phe(2-Me-5-Br)-OH)



[0638]

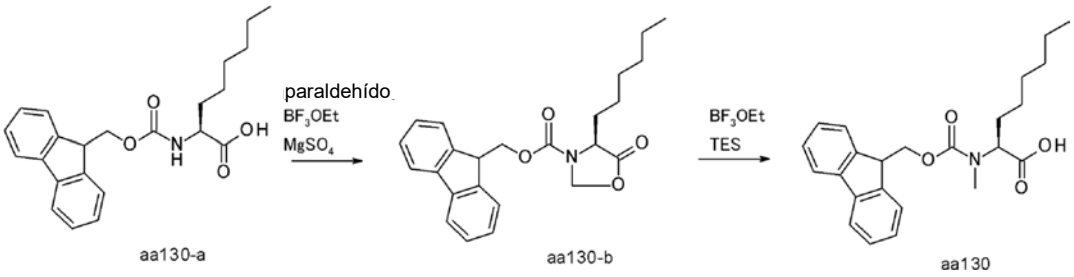
El Compuesto aa128 (ácido (2S)-3-(5-bromo-2-metilfenil))-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico, Fmoc-Phe(2-Me-5-Br)-OH) (2,91 g, cant.) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa116 utilizando el Compuesto aa128-a (ácido (2S)-2-amino-3-(5-bromo-2-metilfenil)propanoico, H-Phe(2-Me-5-Br)-OH) (1,396 g, 5,41 mmol) como un material de partida.

LCMS (ESI) m/z = 478 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,96 min (condición de análisis SQDFA05)

[0639]

Síntesis del Compuesto aa130, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]octanoico (Fmoc-MeAOC(2)-OH)



[0640]

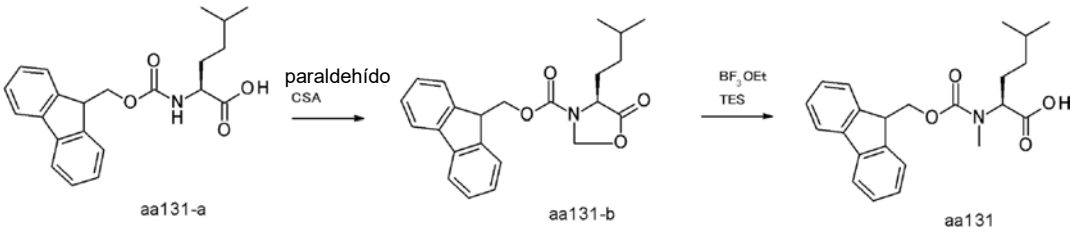
El Compuesto aa130-b se obtuvo como un producto crudo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa069-b utilizando el Compuesto aa130-a (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]octanoico, Fmoc-AOC(2)-OH) (6,15 g, 16,12 mmol) como un material de partida. Además, el Compuesto aa130 (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino(amino)amino]octanoico, Fmoc-MeAOC(2)-OH) (6,4 g, 100% a través de dos pasos) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa069 utilizando el Compuesto aa130-b.

LCMS (ESI) m/z = 396,3 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,00 min (condición de análisis SQDFA05)

[0641]

Síntesis del Compuesto aa131, ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-5-metilhexanoico (Fmoc-MeHle-OH)



[0642]

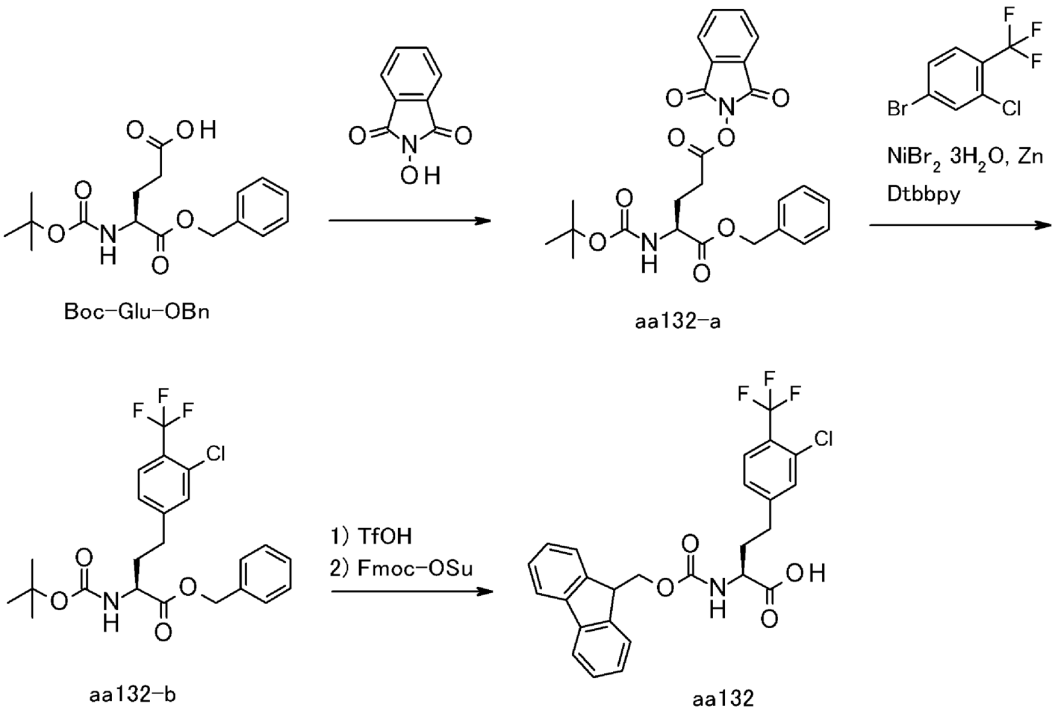
El Compuesto aa131-b se obtuvo como un producto crudo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa078-b utilizando el Compuesto aa131-a (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]-5-metilhexanoico, Fmoc-Hle-OH) (20 g, 54,4 mmol) como un material de partida. Además, el Compuesto aa131 (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino(amino)amino]-5-metilhexanoico, Fmoc-MeHle-OH) (21,5 g, cant.) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa078 utilizando el Compuesto aa131-b.

LCMS (ESI) m/z = 382 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,95 min (condición de análisis SQDFA05)

[0643]

<u>Síntesis del Compuesto aa132, ácido (2S)-4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico, Fmoc-Hph(4-CF3-3-Cl)-OH</u>



[0644]

A una solución de (4S)-4-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-5-oxo-5-fenilmetoxipentanoico (Boc-Glu-OBn, CAS n.º 30924-93-7) (200 g, 592,82 mmol), N-hidroxiftalimida (106 g, 649,78 mmol, 1,10 equivalentes) y DMAP (3,6 g, 29,47 mmol, 0,05 equivalentes) en THF (2 L) se agregó, gota a gota, DIC (138 mL, 1,54 equivalentes) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas, se retiró el sólido mediante filtración y el solvente se evaporó del filtrado bajo presión reducida. El residuo se diluyó con tolueno, se retiró el sólido resultante mediante filtración y el solvente se evaporó del filtrado bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante recristalización (acetona/heptano) para obtener el Compuesto aa132-a (1-O-bencil

5-O-(1,3-dioxoisoindol-2-il)

(2S)-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]pentanodioato) (230 g, 80%).

LCMS (ESI) m/z = 505,2 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,992 min (condición de análisis SMDmethod_16)

[0645]

Se agregaron trihidrato de bromuro de níquel ($NiBr_2 \cdot 3H_2O$) (4 g, 0,07 equivalentes) y 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridil (dtbbpy, CAS n.º 72914-19-3) (3,9 g, 14,55 mmol, 0,07 equivalentes) a DMA (500 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C durante dos horas en atmósfera de nitrógeno para preparar una solución de Ni.

[0646]

A una mezcla del Compuesto aa132-a (100 g, 207,3 mmol), polvo de zinc (70 g, 5 equivalentes) y 4-bromo-2-cloro-1-(trifluorometil)benceno (CAS n.º 467435-07-0, 160 g, 617 mmol, 3 equivalentes) en DMA (500 mL) se agregó la solución de Ni preparada anteriormente y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. A la solución de reacción se agregó una solución acuosa de EDTA 2Na (10%) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el Compuesto aa132-b (75 g, 77%).

LCMS (ESI) m/z = 494 (M+Na)+

Tiempo de retención: 2,863 min (condición de análisis SMDmethod_17)

[0647]

Una solución del Compuesto aa132-b (75 g, 158,93 mmol) en tolueno (900 mL) se enfrió hasta 0 °C y le se agregó, gota a gota, ácido trifluorometanosulfónico (TfOH) (42 mL, 3,00 equivalentes). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, se agregó agua (75 mL). La mezcla se extrajo con agua y las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se agregó acetonitrilo/agua (900 mL/900 mL) y se ajustó el pH a 7 con solución acuosa de hidróxido de sodio (48%). A la solución se agregó Fmoc-OSu (51,2 g, 151,93 mmol, 0,95 equivalentes) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas mientras se mantuvo el pH de 7,8 a 8,0. Se filtró la solución de reacción y se ajustó el pH del filtrado a 2 con 6 mol/L ácido hidroclórico acuoso. Se recogió el sólido precipitado y se lo secó a 50 °C para obtener el Compuesto aa132 (ácido (2S)-4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico, Fmoc-Hph(4-CF3-3-Cl)-OH) (70 g, 87%).

LCMS (ESI) m/z = 525,8 (M+Na)+

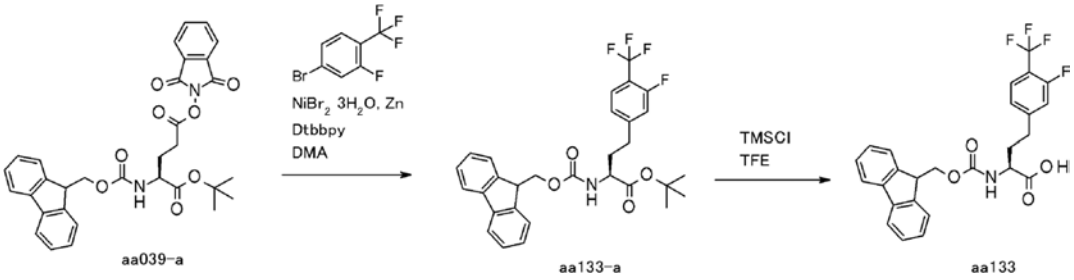
Tiempo de retención: 2,180 min (condición de análisis SMDmethod_21)

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,70 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,79-7,59 (m, 5H), 7,45-7,28 (m, 5H), 4,40-4,19 (m, 3H), 3,96-3,88 (m, 1H), 2,82-2,60

(m, 2H), 2,11-1,77 (m, 2H)

[0648]

Síntesis del Compuesto aa133, ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]butanoico (Fmoc-Hph(4-CF3-3-F)-OH)



[0649]

Se agregaron Bromuro de níquel trihidrato ($NiBr_2 \cdot 3H_2O$) (71,5 g, 263 mmol, 0,3 equivalentes) y 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridil (dtbbpy, CAS n.º 72914-19-3) (70,56 g, 263 mmol, 0,3 equivalentes) a DMA (2 L) y la mezcla se agitó a 50 °C durante tres horas en atmósfera de nitrógeno para preparar una solución de Ni.

[0650]

Una mezcla del Compuesto aa039-a (1-O-*tert*-butil 5-O-(1,3-dioxoisoindol-2-il) (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)pentanodioato) (500 g, 876 mmol), el cual se sintetizó según el método descrito en este ejemplo utilizando el Compuesto Fmoc-Glu-OtBu (ácido (4S)-4-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-5-[(2-metilpropan-2-il)oxi]-5-oxopentanoico, CAS n.º 84793-07-7) como un material crudo, polvo de zinc (287 g, 4,38 mol, 5 equivalentes) y 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno (CAS n.º

142808-15-9, 425,87 g, 1,753 mol, 2 equivalentes) en DMA (2 L) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se agregó la solución de Ni preparada anteriormente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción se agregó una solución acuosa de EDTA 2Na (4 L, 10%) y se retiró el sólido mediante filtración mientras se lo lavó con acetato de etilo. Se lavó el filtrado con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el Compuesto aa133-a (230 g, 43%).

LCMS (ESI) m/z = 566,2 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,317 min (condición de análisis SMDmethod_18)

[0651]

Una mezcla del Compuesto aa133-a obtenido (230 g, 423 mmol) y clorotrimetilsilano (TMSCl) (137,9 g, 1,269 mol) en trifluoroetanol (TFE) (2,3 L) se agitó a temperatura ambiente durante una hora y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se disolvió en TBME y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Esta operación se repitió varias veces para obtener el Compuesto diana aa133 (ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]butanoico, Fmoc-Hph(4-CF3-3-F)-OH) (190 g, 90%).

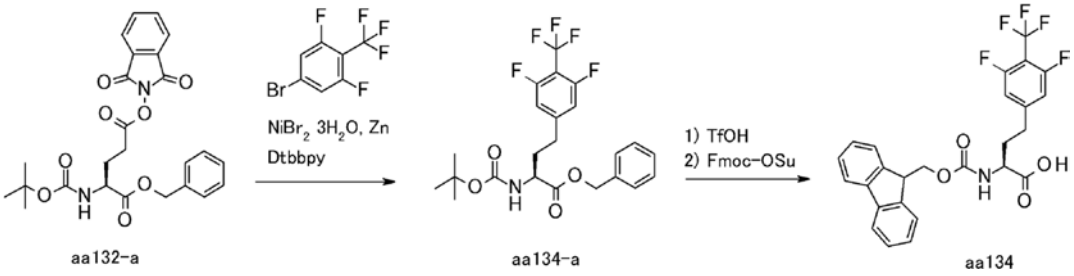
LCMS (ESI) m/z = 510,2 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,585 min (condición de análisis SMDmethod_13)

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,69 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,81-7,66 (m, 4H), 7,47-7,37 (m, 3H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,44-4,14 (m, 3H), 3,97-3,84 (m, 1H), 2,80-2,63 (m, 2H), 2,12-1,81 (m, 2H).

[0652]

Síntesis del Compuesto aa134, ácido (2S)-4-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino) butanoico, Fmoc-Hph(4-CF3-35-F2)-OH



[0653]

Se agregaron Bromuro de níquel trihidrato ($NiBr_2 \cdot 3H_2O$) (13,5 g, 49,7 mmol, 0,3 equivalentes) y 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridil (dtbbpy, CAS n.º 72914-19-3) (13,3 g, 49,7 mmol, 0,3 equivalentes) a DMA (400 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C durante tres horas en atmósfera de nitrógeno para preparar una solución de Ni.

[0654]

Una mezcla del Compuesto aa132-a (1-O-bencil 5-O-(1,3-dioxoisoindol-2-il) (2S)-2-[(2--metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]pentanodioato) (80 g, 166 mmol), polvo de zinc (54,2 g, 829 mmol, 5 equivalentes) y

4-bromo-1,3-difluoro-2-(trifluorometil)benceno (CAS n.º 156243-64-0, 86,6 g, 332 mmol, 2 equivalentes) en DMA (400 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una hora en atmósfera de nitrógeno. Se agregó la solución de Ni preparada anteriormente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción se agregó una solución acuosa de EDTA 2Na (800 mL, 10%) y se retiró el sólido mediante filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el Compuesto aa134-a (57,2 g, 69%).

LCMS (ESI) m/z = 496 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,544 min (condición de análisis SMDmethod_15)

[0655]

Una mezcla del Compuesto aa134-a (57,2 g, 121 mmol) en tolueno (690 mL) se enfrió hasta 0 °C y le se agregó, gota a gota, ácido trifluorometanosulfónico (TfOH) (54,4 g, 362 mmol, 3 equivalentes). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, se agregó agua (58 mL). La mezcla se extrajo con agua y las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener 60 g de un residuo. Al residuo se agregó acetonitrilo/agua (400 mL/400 mL) y se

ajustó el pH a 7 con solución acuosa de hidróxido de sodio (48%). A la solución se le agregó Fmoc-OSu (36,6 g, 108,6 mmol, 0,9 equivalentes), se ajustó el pH a 8,0 con una solución acuosa de hidróxido de sodio (48%) y luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se filtró mientras se lavaba con acetonitrilo/agua (1/1) para retirar el componente sólido. El filtrado se diluyó con acetonitrilo y se acidificó con 6 mol/L ácido hidroclórico acuoso y el precipitado sólido se recogió mediante filtración para obtener el Compuesto aa134 (ácido (2S)-4[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino) butanoico, Fmoc-Hph(4-CF3-35-F2)-OH) (52 g, 83%).

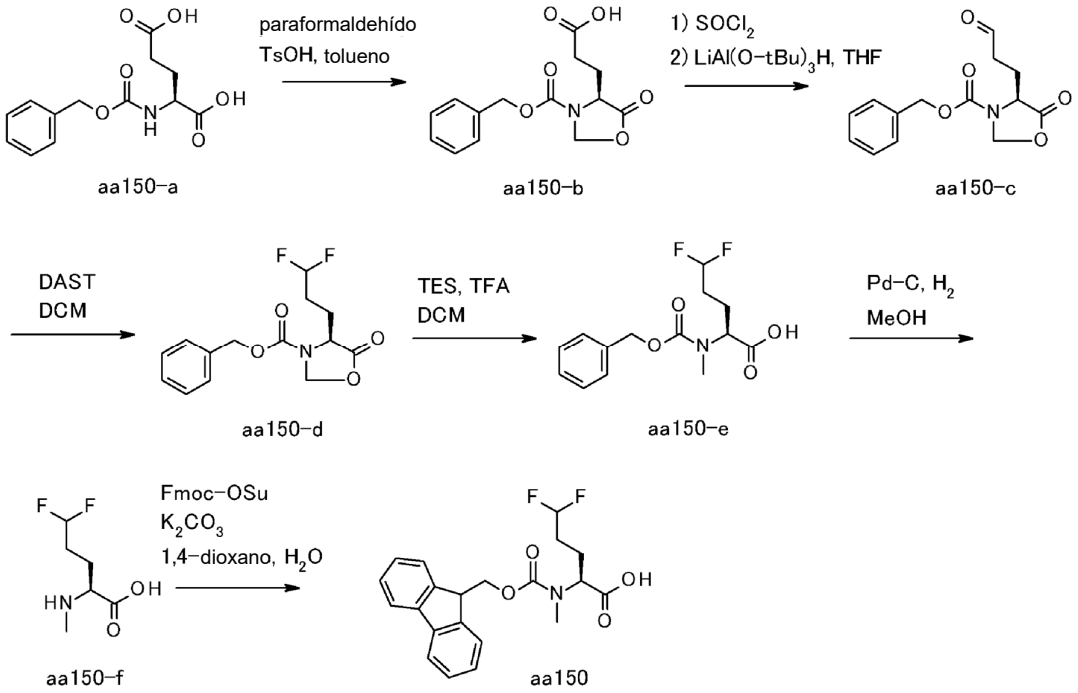
LCMS (ESI) m/z = 528,45 (M+Na)+

Tiempo de retención: 3,538 min (condición de análisis SMDmethod_14)

1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,69 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,78-7,54 (m, 3H), 7,48-7,20 (m, 6H), 4,33 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,97-3,84 (m, 1H), 2,79-2,65 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 1H), 2,00-1,83 (m, 1H)

[0656]

<u>Síntesis del Compuesto aa150, (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]5,5,5-trifluoropentanoico (Fmoc-MeNva(5-F2)-OH)</u>



[0657]

Una mezcla del Compuesto aa150-a (acido (2S)-2-(fenilmetoxicarbonilamino)pentanodioico) (50 g, 177,8 mmol), paraformaldehído (11,87 g) y p-toluenosulfónico (1,84 g, 10,69 mmol) en tolueno (500 mL) se agitó a 120 °C durante 16 horas. La solución de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el Compuesto aa150-b como un producto crudo (52 g, 96%). El producto crudo se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

[0658]

Una solución del Compuesto aa150-b (4 g, 13,64 mmol) en cloruro de tionilo

(50 mL) se agitó a 85 °C durante una hora y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en THF (20 mL) y se enfrió hasta -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Una solución de hidruro de litio tri-*tert*-butoxialuminio (2,76 g, 10,87 mmol) en THF (20 mL) se agregó a este, gota a gota, durante 2,5 horas. Luego de agitar a -78 °C durante tres horas, se agregó agua a la solución de reacción y el precipitado se retiró mediante filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el Compuesto aa150-c (2 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,32 (m, 5H), 5,49 (br.s, 1H), 5,27-5,11 (m, 3H), 4,38-4,33 (m, 1H), 2,58-2,19 (m, 4H)

[0659]

A una solución del Compuesto aa150-c (450 mg, 1,62 mmol) en DCM (20 mL) se agregó Trifluoruro de N, N-dietilaminosulfuro (DAST) (780 mg, 4,84 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego de agregar agua, la solución de reacción se diluyó con DCM y luego se lavó secuencialmente con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de

petróleo) para obtener el Compuesto aa150-d (0,35 g, 72%). Esto se mezcló con otro lote sintetizado de la misma manera y se realizó la siguiente reacción.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42-7,35 (m, 5H), 5,97-5,58 (m, 2H), 5,25-5,16 (m, 3H), 4,50-4,35 (m, 1H), 2,14-1,68 (m, 4H)

^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ-116,562

[0660]

El Compuesto aa150-d (1 g, 3,34 mmol) y TES (12,63 g, 109 mmol) se disolvieron en TFA/DCM (10 mL/10 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se lavó con éter y luego se ajustó a pH 3 con 2 N ácido clorhídrico. Se extrajo la capa orgánica con DCM, se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó el solvente bajo presión reducida para obtener el Compuesto aa150-e (0,6 g) como un producto crudo. El producto crudo se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

[0661]

Una mezcla del Compuesto aa150-e (0,6 g) y paladio sobre carbono (10%, 60 mg) en metanol (10 mL) se agitó durante 16 horas en atmósfera hidrógeno a aproximadamente 3 atm. Se retiró el paladio sobre carbono mediante filtración y el solvente se evaporó del filtrado bajo presión reducida para obtener el Compuesto aa150-f (0,23 g) como un producto crudo. El producto crudo se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional. Esto se mezcló con otro lote

sintetizado de la misma manera y se realizó la siguiente reacción.

[0662]

A una mezcla del Compuesto aa150-f (0,3 g, 1,79 mmol) y carbonato de potasio (745 mg, 5,4 mmol) en 1,4-dioxano/agua (5 mL/5 mL) se agregó Fmoc-OSu (0,9 g, 1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante dos horas. La solución de reacción se diluyó en agua, se lavó con éter dietílico y luego se ajustó a pH 3 con 2 N ácido clorhídrico acuoso. Las capas orgánicas se extrajeron con acetato de etilo tres veces, se combinaron, se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con TFA al 0,05%/agua destilada con TFA al 0,05%) para obtener el Compuesto aa150 (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]]-5,5,5-trifluoropentanoico, Fmoc-MeNva(5-F2)-OH) (0,2 g, 29%). Otro lote sintetizado de la misma manera también se utilizó para la síntesis de péptidos en los presentes Ejemplos.

Tiempo de retención: 3,153 min (condición de análisis SMDmethod_19)

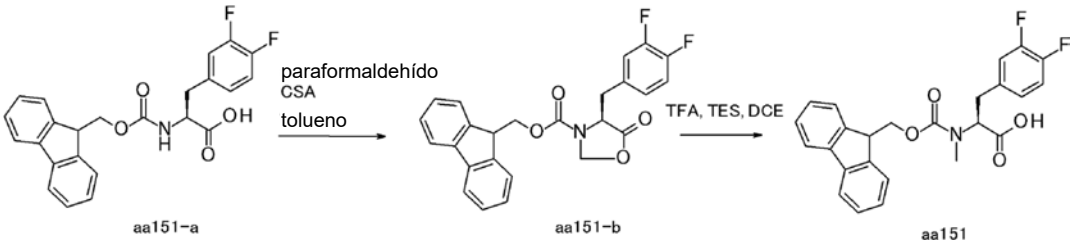
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,94 (br.s, 1H), 7,92-7,88 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,44-7,31 (m, 4H), 6,35-5,75 (m, 1H), 4,49-4,26 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 1,78-1,65 (m, 4H)

^{19}F NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ-115,730

[0663]

Síntesis del Compuesto aa151, (ácido

(2S)-3-(3,4-difluorofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoic o (Fmoc-MePhe(34-F2)-OH)



[0664]

El Compuesto aa151-b se obtuvo como un producto crudo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa078-b utilizando el Compuesto aa151-a (ácido (2S)-3-(3,4-difluorofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoic o, Fmoc-Phe(34-F2)-OH) (105 mg, 0,247 mmol) como un material de partida. Además, el Compuesto aa151 (ácido (2S)-3-(3,4-difluorofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino(amino)amino]pr opanoico, Fmoc-MePhe(34-F2)-OH) (74,4 mg, 69% a través de dos pasos) se obtuvo mediante el mismo método de la síntesis del Compuesto aa060 utilizando el aa151-b.

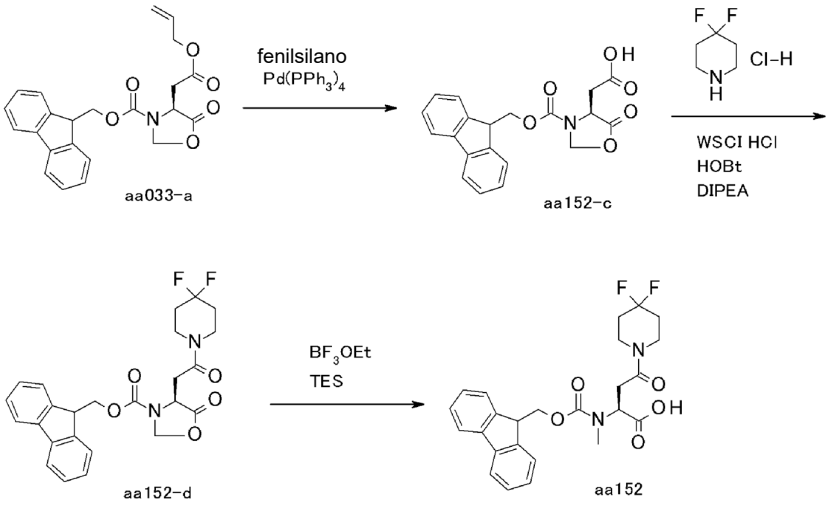
LCMS (ESI) m/z = 438 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,88 min (condición de análisis SQDFA05)

[0665]

Síntesis del Compuesto aa152 (ácido

(2S)-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxobutanoico, Fmoc-MeAsn(pip-4-F2)-OH)



[0666]

A una mezcla del Compuesto aa033-a (9H-fluoren-9-ilmetil (4S)-5-oxo-4-(2-oxo-2-prop-2-enoxyetil)-1,3-oxazolidin-3-carboxilato) (10,3 g, 25,3 mmol) en DCM (25,3 mL) se agregaron fenilsilano (2,176 mL, 17,7 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (146 mg, 0,126 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La solución de reacción se diluyó con TBME (10 v/w) y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%. La capa acuosa se ajustó a pH 4 con ácido fosfórico y se extrajo con. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera/agua (1/1) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el Compuesto aa152-c (9,12 g, 98%).

LCMS (ESI) m/z = 368 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,72 min (condición de análisis SQDFA05)

[0667]

El Compuesto aa152-c (9,1 g, 24,77 mmol) y HOBt (3,68 g, 27,2 mmol) se agregaron a una suspensión de WSCI·HCl (5,7 g, 29,7 mmol) en DMF (70,8 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Hidrocloruro de 4,4-difluoropiperidina (4,29 g, 27,2 mmol) y DIPEA (4,39 mL, 24,77 mL) se agregaron a esta, y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso 0,5 mol/L, agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado/agua (1/1) y salmuera/agua (1/1). La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el Compuesto aa152-d (10,87 g, 93%).

LCMS (ESI) m/z = 471 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,85 min (condición de análisis SQDFA05)

[0668]

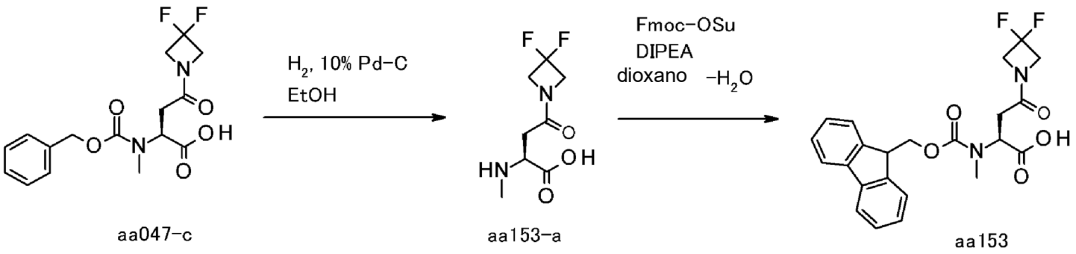
El Compuesto aa152-d obtenido (10,87 g) reaccionó mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa069 y luego se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (ácido fórmico acuoso al 0,1%/ácido fórmico-acetonitrilo al 0,1%) para obtener el Compuesto aa152, ácido (2S)-4(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxobutanoico (Fmoc-MeAsn(pip-4-F2)-OH) (10,6 g, 91%).

LCMS (ESI) m/z = 473 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,78 min (condición de análisis SQDFA05)

[0669]

Síntesis del Compuesto aa153 (ácido (2S)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxobutanoico, Fmoc-MeAsn(Aze-3-F2)-OH)



[0670]

Una suspensión del Compuesto aa047-c (ácido (2S)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-[metil(fenilmetoxicarbonil)amino]-4-oxobutanoico) (500 mg, 1,403 mmol) y paladio sobre carbono al 10% (50% p/p agua, 100 mg) en etanol (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas y 15 minutos en atmósfera de hidrógeno, luego de lo cual, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado resultante se concentró bajo presión reducida para rendir el Compuesto aa153-a como un producto crudo (324 mg).

[0671]

El Compuesto aa153-a (324 mg) se disolvió en agua destilada (5 mL), se agregaron 1,4-dioxano (5 mL), diisopropiletilamina (DIPEA) (1,019 mL, 5,83 mmol) y N-(9-fluorenilmetoxicarboniloxi)succinimida (Fmoc-OSu) (492 mg, 1,458 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

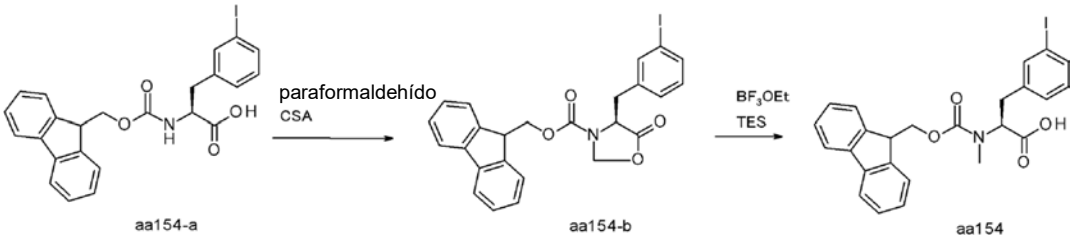
A la solución de reacción se agregaron agua (5 mL) y hexano/ciclopentil metil éter (3/1, 5 mL), y la mezcla se lavó con hexano/éter (3/1). A la capa acuosa resultante se agregaron sulfato de hidrógeno de potasio (0,79 g), acetato de etilo y sulfato de hidrógeno de potasio acuoso saturado (1 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera/agua (1/1) y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el Compuesto aa153, ácido (2S)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxobutanoico (Fmoc-MeAsn(Aze-3-F2)-OH) (660 mg, cant.).

LCMS (ESI) m/z = 445 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,72 min (condición de análisis SQDFA05)

[0672]

Síntesis del Compuesto aa154, (ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino)-3-(3-yodefenil)propanoico (Fmoc-MePhe(3-I)-OH)



[0673]

El Compuesto aa154-b (3,11 g) se obtuvo como un producto crudo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa078-b utilizando el

Compuesto aa154-a (ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(3-yodefenil)propanoico, Fmoc-Phe(3-I)-OH) (que contenía una molécula de THF por molécula de aminoácido, 3,29 g, 5,62 mmol) como un material de partida.

LCMS (ESI) m/z = 526 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,07 min (condición de análisis SQDFA05)

[0674]

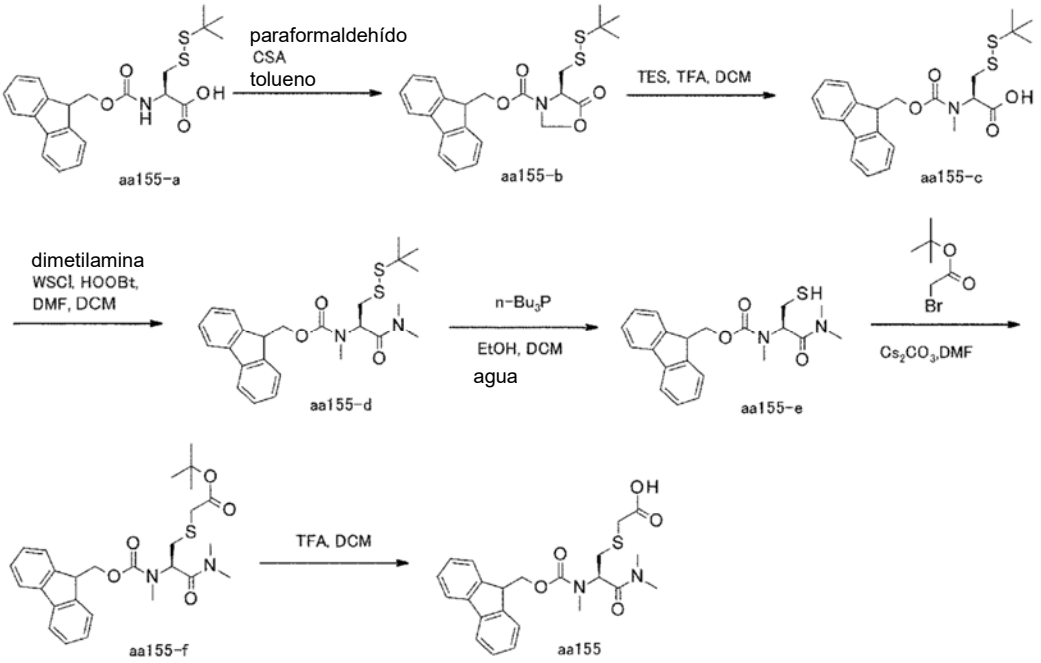
El Compuesto aa154 (ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino(amino)amino)-3-(3-yodefenil)propanoico, Fmoc-MeFe(3-I)-OH)) (2,924 g, 99% a través de dos pasos) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa078 utilizando el Compuesto aa154-b obtenido.

LCMS (ESI) m/z = 528 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,98 min (condición de análisis SQDFA05)

[0675]

El aminoácido a ser cargado en la resina se sintetizó según el siguiente esquema.



[0676]

Síntesis del Compuesto aa155, (ácido (2R)-3-(*tert*-butildisulfanil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico

Una mezcla de ácido (2R)-3-(*tert*-butildisulfanil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]propanoico (20,0 g, 46,3 mmol), (+)-ácido canforsulfónico (752,6 mg, 3,2 mmol, 0,07 equivalentes) y paraformaldehído (13,9 g, 463,4 mmol, 10,0 equivalentes) en tolueno (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio tres veces y luego se lavó con salmuera. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro

y el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el Compuesto aa155-b (9H-fluoren-9-ilmetil(4R)-4-[(*tert*-butildisulfanil)metil]-5-oxo-1,3-oxazolidin-3-carboxilato, 23 g) como un producto crudo.

LCMS (ESI) m/z = 466,1 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,560 min (condición de análisis SMDmethod_20)

[0677]

A una mezcla del Compuesto aa155-b (9H-fluoren-9-ilmetil(4R)-4-[(*tert*-butildisulfanil)metil]-5-oxo-1,3-oxazolidin-3-carboxilato, 23 g) obtenido anteriormente y trietilsilano (60,2 g, 518 mmol) en diclorometano (120 mL) se agregó ácido trifluoroacetico (120 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 40 horas. Se evaporó el solvente de la solución de reacción bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua) para obtener el Compuesto aa155-c, (2R)-3-(*tert*-butildisulfanil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico (13 g, 63% a través de dos pasos).

LCMS (ESI) m/z = 446,1 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,852 min (condición de análisis SMDmethod_30)

[0678]

Síntesis del Compuesto aa155-d, 9H-fluoren-9-ilmetil N-[(2R)-3-(*tert*-butildisulfanil)-1-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbam

ato

En atmósfera de nitrógeno, el Compuesto aa155-c (ácido (2R)-3-(*tert*-butildisulfanil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico, 13,0 g, 29,2 mmol), se agregaron WSCI·HCl (6,49 g, 33,84 mmol, 1,2 equivalentes) y 3,4-dihidro-3-hidroxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazina (HOOBt) (5,23 g, 32,09 mmol, 1,1 equivalentes) a una mezcla de DMF (26 mL) y DCM (90 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante cinco minutos. La solución de reacción obtenida se enfrió hasta 0 °C, y se agregó, gota a gota, dimetilamina (una solución de 2 mol/L en THF, 15,60 mL, 31,2 mmol, 1,07 equivalentes), y la solución de reacción se agitó a 0 °C durante una hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con ácido clorhídrico (1 mol/L, 130 mL), luego se lavó una vez con agua (130 mL), se lavó dos veces con solución acuosa de bicarbonato de sodio (130 mL) y se lavó una vez con salmuera (130 mL). La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase normal (éter de petróleo/acetato de etilo) para obtener el Compuesto aa155-d (9H-fluoren-9-ilmetil

N-[(2R)-3-(*tert*-butildisulfanil)-1-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato, 12,1 g, 88%).

LCMS (ESI) m/z = 495,2 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,546 min (condición de análisis SMDmethod_20)

[0679]

Síntesis del Compuesto aa155-e, 9H-fluoren-9-ilmetil N-[(2R)-1-(dimetilamino)-1-oxo-3-sulfanilpropan-2-il]-N-metilcarbamato

En atmósfera de nitrógeno, a una mezcla del Compuesto aa155-d (9H-fluoren-9-ilmetil N-[(2R)-3-(*tert*-butildisulfanil)-1-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato, 11,7 g, 24,7 mmol) en etanol (100 mL), DCM (150 mL) y agua (25 mL), se agregó, gota a gota, a temperatura ambiente, tri-n-butilfosfina (6,0 g, 29,7 mmol, 1,2 equivalentes) y la mezcla se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se extrajo con diclorometano (DCM), la capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (éter de petróleo/acetato de etilo), y la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua) para obtener el Compuesto aa155-e (9H-fluoren-9-ilmetil N-[(2R)-1-(dimetilamino)-1-oxo-3-sulfanilpropan-2-il]-N-metilcarbamato, 3,03 g, 32%).

LCMS (ESI) m/z = 407,2 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,326 min (condición de análisis SMDmethod_20)

[0680]

Síntesis del Compuesto aa155, ácido

2-[(2R)-3-(dimetilamino)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-oxopropil]sulfanilacético

Una mezcla del Compuesto aa155-e (9H-fluoren-9-ilmetil N-[(2R)-1-(dimetilamino)-1-oxo-3-sulfanilpropan-2-il]-N-metilcarbamato, 2,80 g, 7,29 mmol) y ácido *tert*-butil bromoacético (2,10 g, 10,77 mmol, 1,5 equivalentes) en DMF (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos, se agregó carbonato de cesio (2,80 g, 8,59 mmol, 1,2 equivalentes), y la mezcla se agitó durante una hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el Compuesto aa155-f (acetato de *tert*-butil 2-[(2R)-3-(dimetilamino)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-oxopropil]sulfanilo, 3,1 g) como un producto crudo. El producto crudo obtenido se utilizó para la siguiente reacción sin otra purificación.

LCMS (ESI) m/z = 499,3 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,467 min (condición de análisis SMDmethod_20)

[0681]

El Compuesto aa155-f (acetato de *tert*-butil 2-[(2R)-3-(dimetilamino)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-oxopropil]sulfanilo, 3,1 g) obtenido anteriormente se disolvió en una mezcla de ácido trifluoroacético (TFA) (30 mL) y diclorometano (DCM) (30 mL), y la mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. El

solvente se evaporó de la solución de reacción bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua). La mezcla obtenida se volvió a purificar mediante cromatografía en columna de fase inversa de alto rendimiento (acetonitrilo/agua, que contenía TFA), y el eluato resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y ácido clorhídrico (1 mol/L), y el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el Compuesto aa155 (ácido

2-[(2R)-3-(dimetilamino)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-oxopro pil]sulfanilo, 1,79 g, 55% a través de dos pasos).

LCMS (ESI) m/z = 443,2 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,383 min (condición de análisis SMDmethod_31)

[0682]

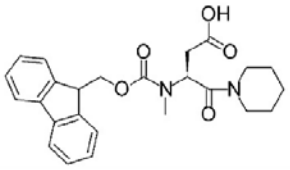
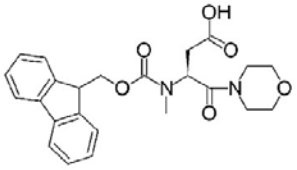
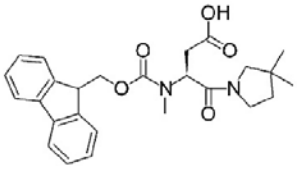
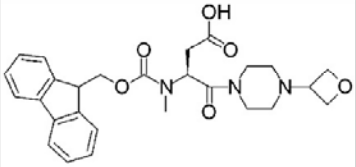
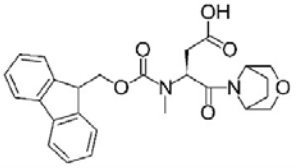
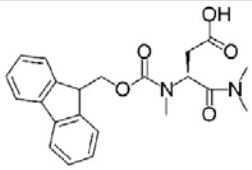
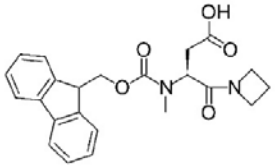
<u>1-2. Síntesis de resinas cargadas con aminoácidos utilizadas para síntesis de péptidos en fase sólida mediante un sintetizador automatizado</u>

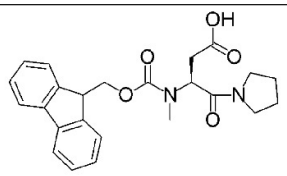
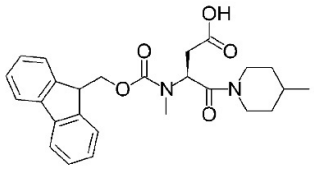
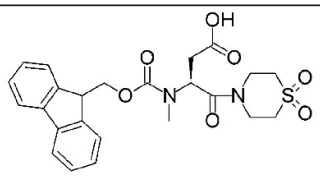
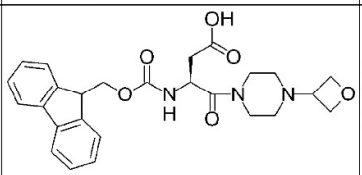
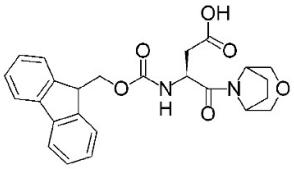
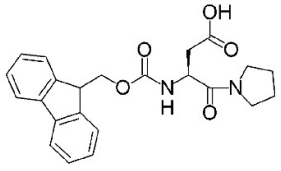
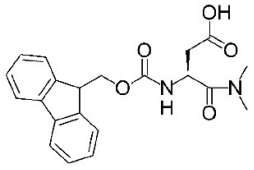
Los aminoácidos listados en la Tabla 6 se sintetizaron mediante los métodos provistos a continuación, se cargaron en resinas y se utilizaron para la síntesis de péptidos utilizando un sintetizador de péptidos. Los aminoácidos listados en la Tabla 7 se compraron en proveedores comerciales, se cargaron en resinas y se utilizaron para la síntesis de péptidos utilizando un sintetizador de péptidos. Se cargaron aminoácidos Fmoc en resinas según el método descrito en WO 2013/100132 o WO 2018/225864. Se compró resina de cloruro de 2-clorotritilo

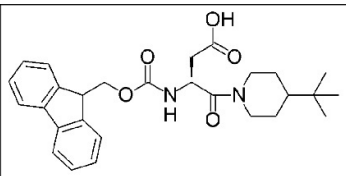
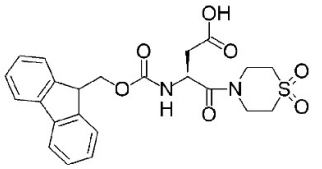
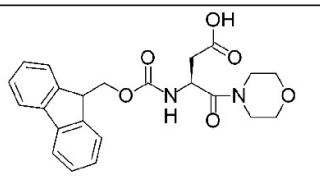
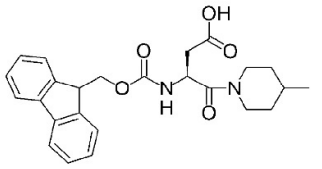
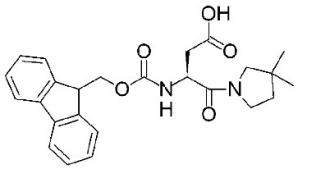
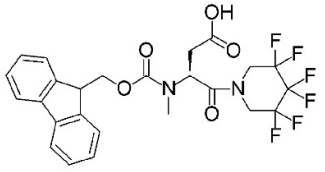
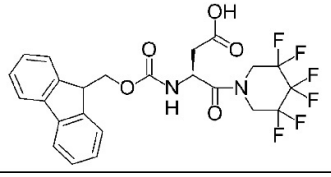
(malla de 100 a 200, 1% DVB) de Watanabe Chemical Industries, Ltd. y Chem-Impex.

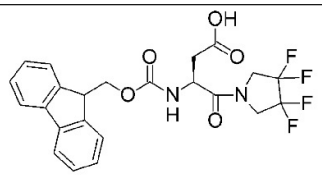
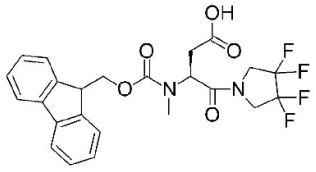
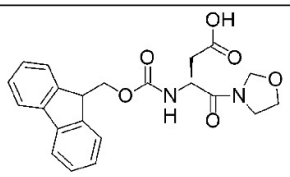
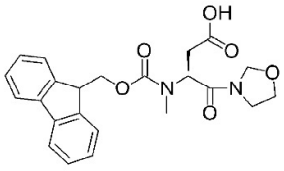
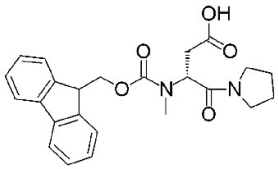
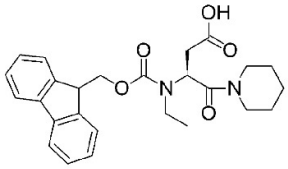
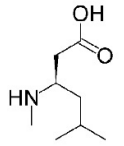
[0683]

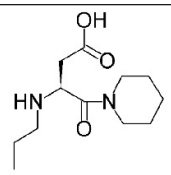
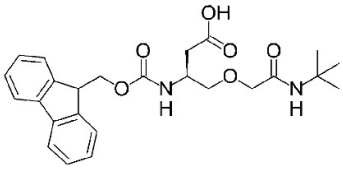
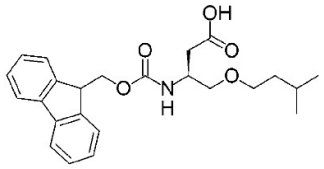
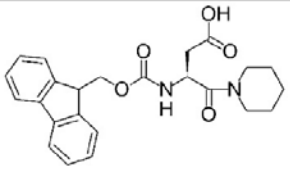
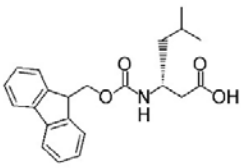
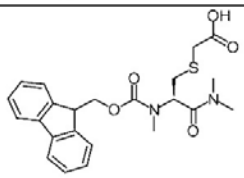
[Tabla 6]

Compuesto N.º	Abreviatura	Fórmula estructural	Nombre
aa006	Fmoc-MeAsp-pip		Ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -4-oxo-4-piperidin-1-il butanoico
aa007	Fmoc-MeAsp-mor		Ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -4-morfolin-4-il-4-oxobutanoico
aa008	Fmoc-MeAsp-pyrro(3-Me2)		Ácido (3S)-4-(3,3-dimetil pirrolidin-1-il)-3-[9H-fluoren -9-il metoxicarbonil(metil) amino]-4-oxobutanoico
aa009	Fmoc-MeAsp-piz(oxe)		Ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -4-[4-(oxetan-3-il)piperazin -1-il]-4-oxobutanoico
aa010	Fmoc-MeAsp-mor(26-bicyc)		Ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1] octan-8-il)-4-oxobutanoico
aa011	Fmoc-MeAsp-NMe2		Ácido (3S)-4-(dimetil amino) -3-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -4-oxobutanoico
aa012	Fmoc-MeAsp-aze		Ácido (3S)-4-(azetidin-1-il) -3-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -4-oxobutanoico

aa013	Fmoc-MeAsp-pyrro		Ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -4-oxo-4-pirrolidin-1-il butanoico
aa014	Fmoc-MeAsp-pip(4-Me)		Ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil)amino] -4-(4-metil piperidin-1-il) -4-oxobutanoico
aa015	Fmoc-MeAsp-mor(SO2)		Ácido (3S)-4-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-3-[9H-fluoren -9-il metoxicarbonil(metil) amino]-4-oxobutanoico
aa016	Fmoc-Asp-piz(oxe)		Ácido (3S)-3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il] -4-oxobutanoico
aa017	Fmoc-Asp-mor(26-bicyc)		Ácido (3S)-3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1] octan-8-il)-4-oxobutanoico
aa018	Fmoc-Asp-pyrro		Ácido (3S)-3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-4-oxo-4-pirrolidin-1-il butanoico
aa019	Fmoc-Asp-NMe2		Ácido (3S)-4-(dimetil amino) -3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-4-oxobutanoico

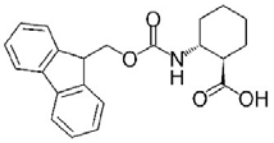
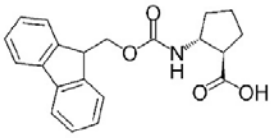
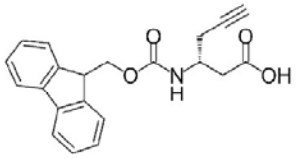
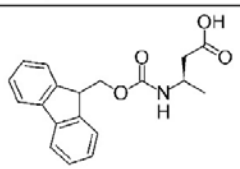
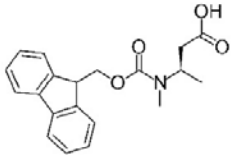
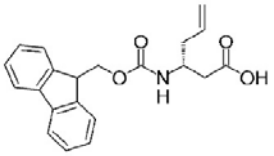
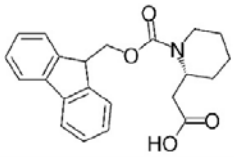
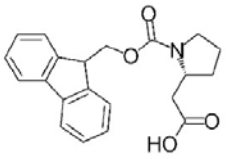
aa020	Fmoc-Asp-pip-tBu		Ácido (3S)-4-(4-tert-butilpiperidin-1-il)-3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-4-oxobutanoico
aa021	Fmoc-Asp-mor(SO2)		Ácido (3S)-4-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-4-oxobutanoico
aa022	Fmoc-Asp-mor		Ácido (3S)-3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-4-morfolin-4-il-4-oxobutanoico
aa023	Fmoc-Asp-pip(4-Me)		Ácido (3S)-3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-4-(4-metil piperidin-1-il)-4-oxobutanoico
aa024	Fmoc-Asp-pyrro(3-Me2)		Ácido (3S)-4-(3,3-dimetil pirrolidin-1-il)-3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-4-oxobutanoico
aa025	Fmoc-MeAsp-pip(345-F6)		Ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil) amino]-4-(3,3,4,4,5,5-hexafluoropiperidin-1-il)-4-oxobutanoico
aa026	Fmoc-Asp-pip(345-F6)		Ácido (3S)-3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-4-(3,3,4,4,5,5-hexafluoropiperidin-1-il)-4-oxobutanoico

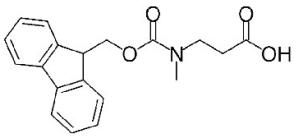
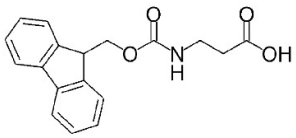
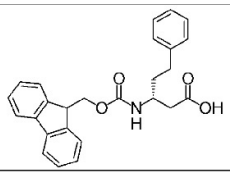
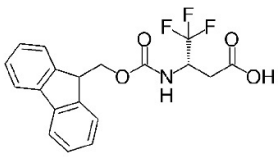
aa027	Fmoc-Asp-pyrro(34-F4)		Ácido (3S)-3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-4-oxo-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il) butanoico
aa028	Fmoc-MeAsp-pyrro(34-F4)		Ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil) amino]-4-oxo-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il) butanoico
aa029	Fmoc-Asp-oxz		Ácido (3S)-3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-4-(1,3-oxazolidin-3-il)-4-oxobutanoico
aa030	Fmoc-MeAsp-oxz		Ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil) amino]-4-(1,3-oxazolidin-3-il) -4-oxobutanoico
aa031	Fmoc-D-MeAsp-pyrro		Ácido (3R)-3-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil) amino]-4-oxo-4-pirrolidin-1-il butanoico
aa032	Fmoc-EtAsp-pip		Ácido (3S)-3-[etil(9H-fluoren -9-il metoxicarbonil)amino] -4-oxo-4-piperidin-1-il butanoico
aa051	D-MeLeu-(C#CH2)-OH		Ácido (3R)-5-metil-3-(metil amino)hexanoico

aa052	nPrAsp-pip		Ácido (3S)-4-oxo-4-piperidin-1-il-3-(propil amino)butanoico
aa107	Fmoc-D-Ser(NtBu-Aca)-(C#CH2)-OH		Ácido (3S)-4-[2-(tert-butil amino)-2-oxoetoxi]-3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) butanoico
aa108	Fmoc-D-Ser(iPen)-(C#CH2)-OH		Ácido (3S)-3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-4-(3-metil butoxi)butanoico
aa149	Fmoc-Asp-pip		Ácido (3S)-3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-4-oxo-4-piperidin-1-il butanoico
aa141	Fmoc-D-Leu-(C#CH2)-OH		Ácido (3R)-3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino)-5-metil hexanoico
aa155	Fmoc-MeCys(AcOH)-NMe2		Ácido 2-[(2R)-3-(dimetilamino)-2-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil) amino]-3-oxo-propil] sulfanilacético

[0684]

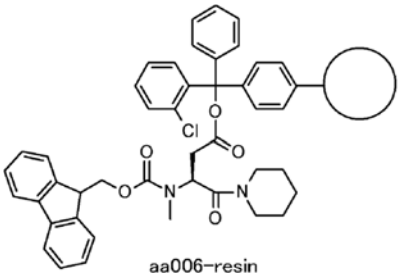
[Tabla 7]

Compuesto N.º	Abreviatura	Fórmula estructural	Nombre	N.º CAS
aa135	Fmoc-2-ACHxC-OH		Ácido (1R,2R)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) ciclohexan-1-carboxílico	389057-34-5
aa136	Fmoc-2-ACPnC-OH		Ácido (1R,2R)-2-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) ciclopentan-1-carboxílico	359586-69-9
aa137	Fmoc-D-(Propargyl)Gly-(C#CH2)-OH		Ácido (3R)-3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) hex-5-inoico	332064-94-5
aa138	Fmoc-D-3-Abu-OH		Ácido (3R)-3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) butanoico	201864-71-3
aa139	Fmoc-D-3-MeAbu-OH		Ácido (3R)-3-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil(metil) amino]butanoico	1460306-60-8
aa140	Fmoc-D-Gly(Allyl)-(C#CH2)-OH		Ácido (3R)-3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) hex-5-enoico	269726-95-6
aa143	Fmoc-D-Pic(2)-(C#CH2)-OH		Ácido (R)-2-[1-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil) piperidin-2-il]acético	193693-63-9
aa144	Fmoc-D-Pro-(C#CH2)-OH		Ácido 2-[(2R)-1-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonil) pirrolidin-2-il]acético	193693-61-7

aa145	Fmoc-bMeAla-OH		Ácido 3-[9H-fluoren-9-il metoxicarbonil (metil)amino] propanoico	172965-84-3
aa146	Fmoc-bAla-OH		Ácido 3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) propanoico	35737-10-1
aa147	Fmoc-D-Hph-(C#CH2)-OH		Ácido (3R)-3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) -5-fenil pentanoico	269398-87-0
aa148	Fmoc-3-CF3-bAla-OH		Ácido (3S)-3-(9H-fluoren-9-il metoxicarbonilamino) -4,4,4-trifluorobutanoico	1310680-31-9

[0685]

Síntesis del Compuesto aa006-resina, resina de 2-clorotritilo de ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ilbutanoico (Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip)



aa006-resin

[0686]

El Compuesto aa006-resina, (resina de 2-clorotritilo de ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ilbutanoico, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip) se sintetizó mediante el método descrito

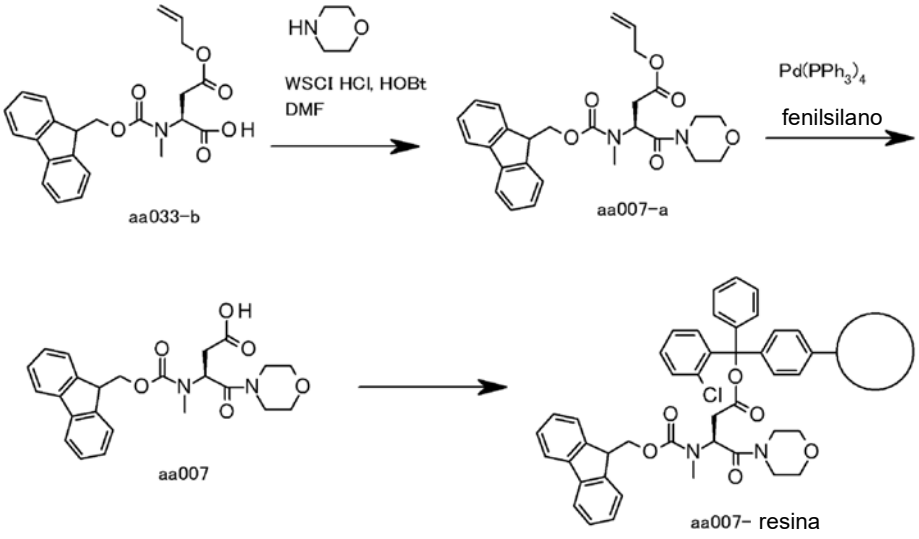
en WO 2018/225864.

[0687]

En la presente memoria, cuando una resina se une a un compuesto, la porción de resina se puede indicar como "○". Para especificar el punto de reacción en la porción de resina, la estructura química del sitio de reacción se puede indicar como una estructura conectada a "○". La estructura anterior muestra que el grupo 2-clorotritil en la resina está unido al ácido carboxílico de cadena lateral de MeAsp a través de un enlace éster en Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip (Compuesto aa006-resina).

[0688]

Síntesis del Compuesto aa007-resina, resina de 2-clorotritilo de ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-morfolin-4-il-4-oxobutanoico (Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-mor)



[0689]

WSCI·HCl (0,506 g, 2,64 mmol) se disolvió en DMF (4,4 mL), se agregaron HOBt (0,356 g, 2,64 mmol) y Compuesto aa033-b (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoic o, Fmoc-MeAsp(OAl)-OH) (0,9 g, 2,2 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. A la solución de reacción se agregó morfolina (0,23 mL, 2,64 mmol) gota a gota, y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora. Se agregó acetato de etilo (9 mL) a la solución de reacción, la cual se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,5 N, agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado/agua (1/1) y salmuera/agua (1/1) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el Compuesto aa007-a como un producto crudo (522 mg, 50%).

LCMS (ESI) m/z = 479 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,87 min (condición de análisis SQDFA05)

[0690]

A una solución del Compuesto aa007-a (446 mg, 0,932 mmol) en DCM (1,86 mL) se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (10,8 mg, 0,0093 mmol) y además se agregó, gota a gota, fenilsilana (0,081 mL, 0,653 mmol), luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con TBME y se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%. La capa orgánica se retiró, se agregó ácido fosfórico (548 mg) a la capa acuosa, la cual se extrajo con TBME. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se evaporó

bajo presión reducida para obtener el Compuesto aa007, (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-morfolin-4-il-4-oxobutanoic o (Fmoc-MeAsp-mor) (321 mg, 79%).

LCMS (ESI) m/z = 439 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,69 min (condición de análisis SQDFA05)

[0691]

Se cargaron aminoácidos Fmoc en resinas según el método descrito en WO 2013/100132 o WO 2018/225864. En un vaso de reacción equipado con un filtro, se pusieron resina de cloruro de 2-clorotritilo (1,60 mmol/g, malla de 100 a 200, 1% DVB, 1 g, 1,6 mmol) y diclorometano deshidratado (13,3 mL), y el vaso se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se retiró el diclorometano mediante aplicación de presión de nitrógeno, luego de lo cual, se agregaron metanol deshidratado (0,259 mL, 6,4 mmol) y diisopropiletilamina (DIPEA) (0,671 mL, 3,84 mmol) a una solución del Compuesto aa007 (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-morfolin-4-il-4-oxobutanoic o, Fmoc-MeAsp-mor) (317 mg, 0,723 mmol) en diclorometano deshidratado (13,3 mL), la mezcla resultante se agregó al vaso de reacción, y el vaso se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se retiró mediante aplicación de presión de nitrógeno, luego de lo cual, se agregaron metanol deshidratado (1,99 mL) y diisopropiletilamina (DIPEA) (0,671 mL) a diclorometano deshidratado (13,3 mL), la mezcla resultante se agregó al vaso de reacción, y el vaso se agitó durante 1 hora y 30 minutos. La solución de reacción se retiró

mediante aplicación de presión de nitrógeno, luego de lo cual, se agregó diclorometano al vaso de reacción. Luego de agitar durante 5 minutos, la solución de reacción se retiró mediante aplicación de presión de nitrógeno. La operación del lavado de la resina con diclorometano se repitió dos veces, y la resina resultante se secó bajo presión reducida durante la noche para obtener el Compuesto aa007-resina (resina de 2-clorotritil de ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-morfolin-4-il-4-oxobutanoic o, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-mor) (1,22 g, 0,37 mmol/g).

[0692]

La cantidad de aminoácido cargado en la resina se calculó de la siguiente manera. El Compuesto aa007-resina obtenido (resina de 2-clorotritil de ácido O-Trt(2-Cl)resin)-

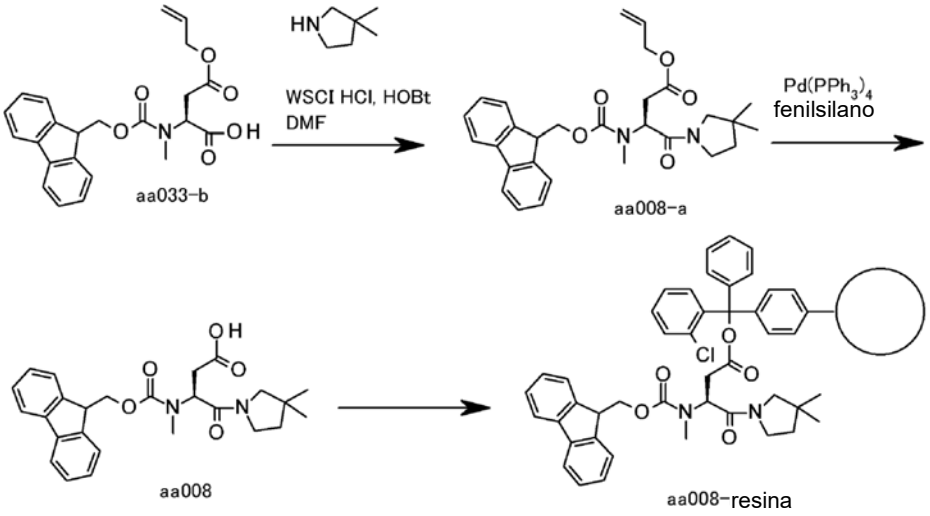
mor(3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-morfolin-4-il-4-oxobuta noico, Fmoc-MeAsp(resinaO-Trt(2-Cl))-mor) (10,4 mg) se ubicó en un vaso de reacción, se agregó DMF (2 mL), y el vaso se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Luego se agregó DBU (40 μL) y la mezcla se agitó a 30 °C durante 30 minutos. Luego se agregó DMF (8 mL) a la mezcla de reacción, y se diluyó 1 mL de la solución con DMF (11,5 mL). La absorbancia (294 nm) de la solución diluida resultante se midió (utilizando Shimadzu, UV-1600PC (longitud de célula: 1,0 cm)), y se calculó que la cantidad de carga del Compuesto aa007-resina era 0,370 mmol/g.

Otro lote sintetizado de la misma manera con una cantidad de carga diferente

también se utilizó para la síntesis de péptidos.

[0693]

Síntesis del Compuesto aa008-resina, resina de 2-clorotritilo de ácido (3S)-4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxobutanoico (Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pirro(3-Me2))



[0694]

El Compuesto aa008-a (359,6 mg, 60%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007-a utilizando el Compuesto aa033-b (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico) (0,5 g, 1,221 mmol) como un material de partida y utilizando 3,3-dimetilpirrolidina en lugar de morfolina.

LCMS (ESI) m/z = 491 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,98 min (condición de análisis SQDFA05)

[0695]

El Compuesto aa008 (ácido (3S)-4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxobutanoico, Fmoc-MeAsp-pirro(3-Me2)) (226,2 mg, 73%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007 utilizando el Compuesto aa008-a obtenido (338 mg, 0,689 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 451 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,84 min (condición de análisis SQDFA05)

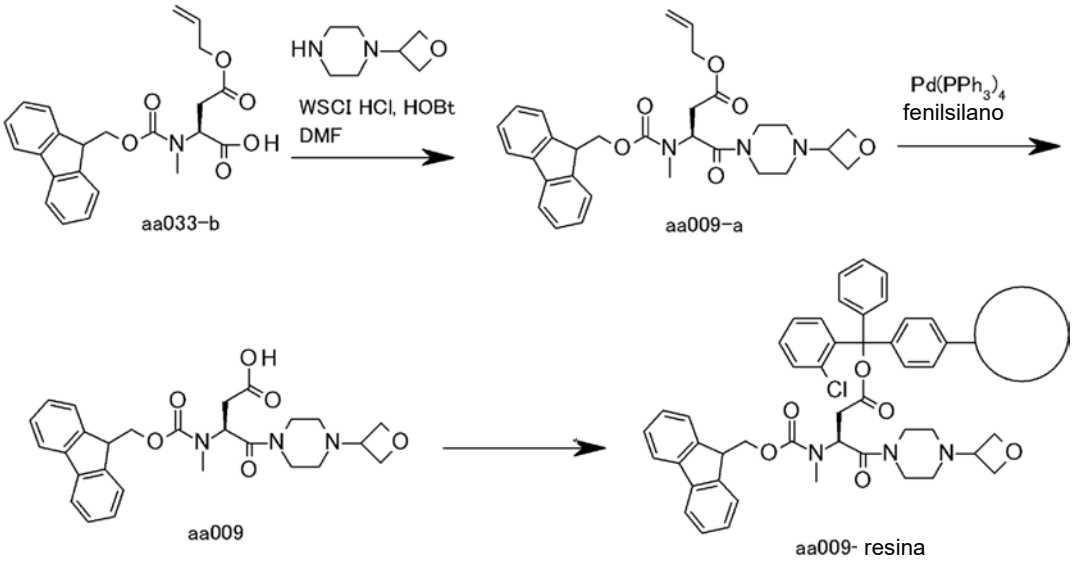
[0696]

El Compuesto aa008-resina (resina de 2-clorotritilo de ácido (3S)-4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxobutanoico, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pirro(3-Me2)) (731 mg, cantidad de carga 0,455 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007-resina utilizando el Compuesto aa008 obtenido (ácido

(3S)-4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxobutanoico, Fmoc-MeAsp-pirro(3-Me2)) (226 mg, 0,502 mmol).

[0697]

Síntesis del Compuesto aa009-resina, resina de 2-clorotritilo de ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-4-oxobutanoico (Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-piz(oxe))



[0698]

El Compuesto aa009-a (466 mg, 89%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007-a utilizando el Compuesto aa033-b (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico) (0,4 g, 0,977 mmol) como un material de partida y utilizando 1-(oxetan-3-il)piperazina en lugar de morfolina.

LCMS (ESI) m/z = 534 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,64 min (condición de análisis SQDFA05)

[0699]

Un producto crudo obtenido mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007 utilizando el Compuesto aa009-a obtenido (466 mg, 0,873 mmol) se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con 0,1% ácido fórmico/agua destillada con 0,1% ácido fórmico)

para obtener el Compuesto aa009 (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-4-oxobutanoico, Fmoc-MeAsp-piz(oxe)) (385 mg, 89%).

LCMS (ESI) m/z = 494 (M+H)+

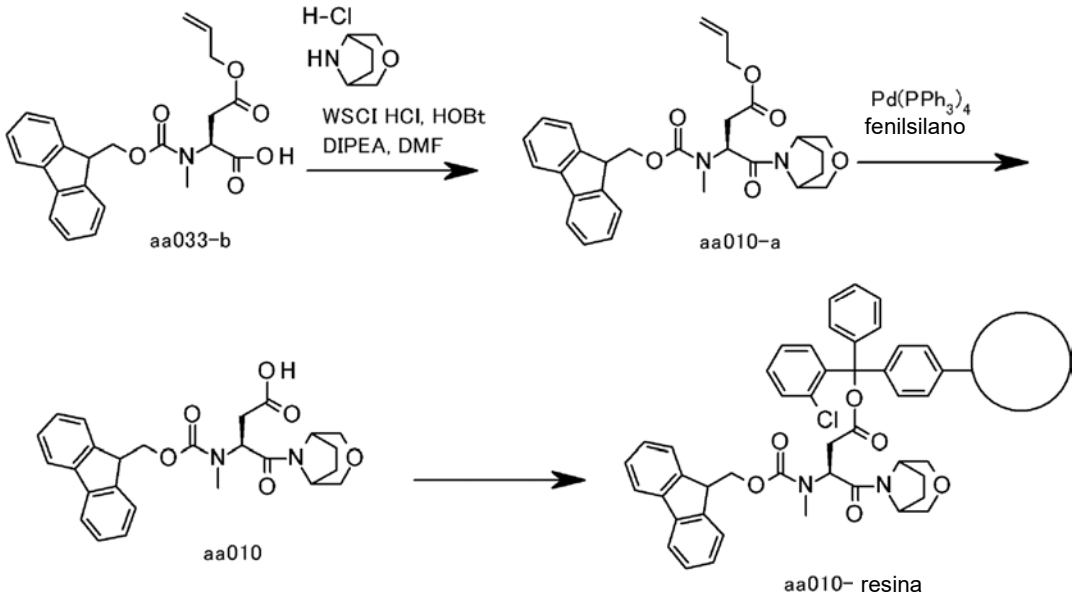
Tiempo de retención: 0,50 min (condición de análisis SQDFA05)

[0700]

El Compuesto aa009-resina (resina de 2-clorotritilo de ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-4-oxobutanoico, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-piz(oxe)) (1,49 g, cantidad de carga 0,266 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007-resina utilizando el Compuesto aa009 obtenido (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-4-oxobutanoico, Fmoc-MeAsp-piz(oxe)) (385 mg, 0,78 mmol).

[0701]

Síntesis del Compuesto aa010-resina, resina de 2-clorotritilo de ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-oxobutanoico (Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-Mor(26-bicic))



[0702]

El Compuesto aa010-a (5,8 g, 94%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007-a utilizando el Compuesto aa033-b (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico) (5 g, 12,21 mmol) como un material de partida y utilizando hidrocloruro de (1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano y un equivalente de DIPEA en comparación con amina en lugar de morfolina.

LCMS (ESI) m/z = 505 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,87 min (condición de análisis SQDFA05)

[0703]

El Compuesto aa010 (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-oxobutanoico, Fmoc-MeAsp-Mor(26-bicic)) (5,1 g, 96%) se obtuvo

mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007 utilizando el Compuesto aa010-a obtenido (5,8 g, 11,49 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 465 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,69 (condición de análisis SQDFA05)

[0704]

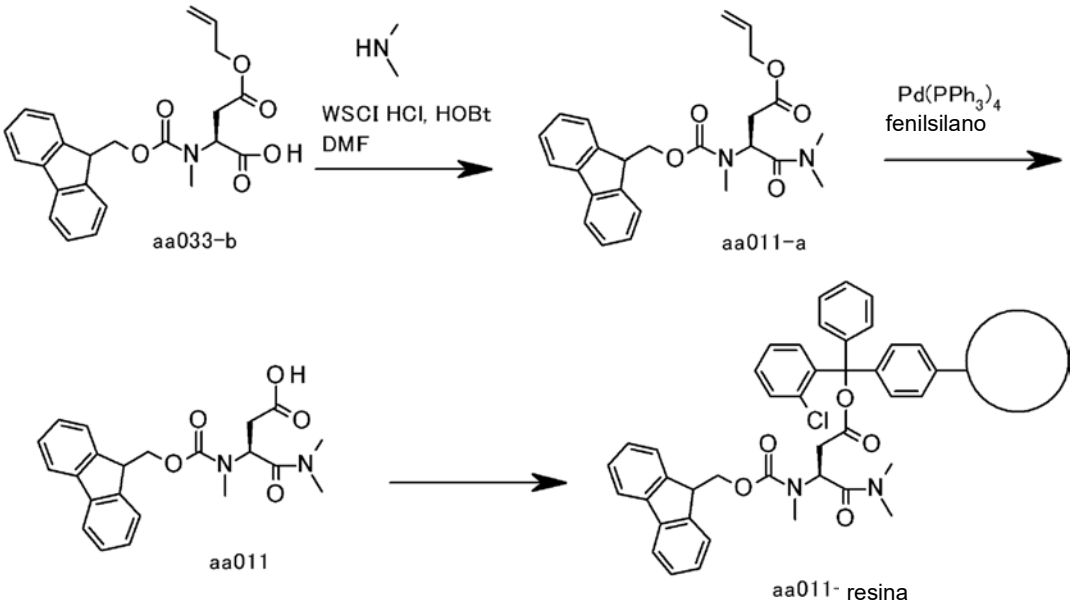
El Compuesto aa010-resina (resina de 2-clorotritilo de ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-oxobutanoico, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-Mor(26-bicic)) (18,3 g, cantidad de carga 0,419 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007-resina utilizando el Compuesto aa010 obtenido (ácido

(3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-oxobutanoico, Fmoc-MeAsp-Mor(26-bicic)) (5,1 g, 10,98 mmol).

Otro lote sintetizado de la misma manera con una cantidad de carga diferente también se usó para la síntesis de péptidos en los presentes Ejemplos.

[0705]

<u>Síntesis del Compuesto aa011-resina, resina de 2-clorotritilo de ácido (3S)-4-(dimetilamino)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxobutanoico (Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2)</u>



[0706]

El Compuesto aa011-a (1,47 g, 92%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007-a utilizando el Compuesto aa033-b (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico) (1,5 g, 3,66 mmol) como un material de partida y utilizando una solución de dimetilamina en THF (2 mol/L) en lugar de morfolina.

LCMS (ESI) m/z = 437 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,88 min (condición de análisis SQDFA05)

[0707]

El Compuesto aa011 (ácido (3S)-4-(dimetilamino)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxobutanoico, Fmoc-MeAsp-NMe2) (1,30 g, cant.) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007 utilizando el Compuesto aa011-a

obtenido (1,4 g, 3,21 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 397 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,70 min (condición de análisis SQDFA05)

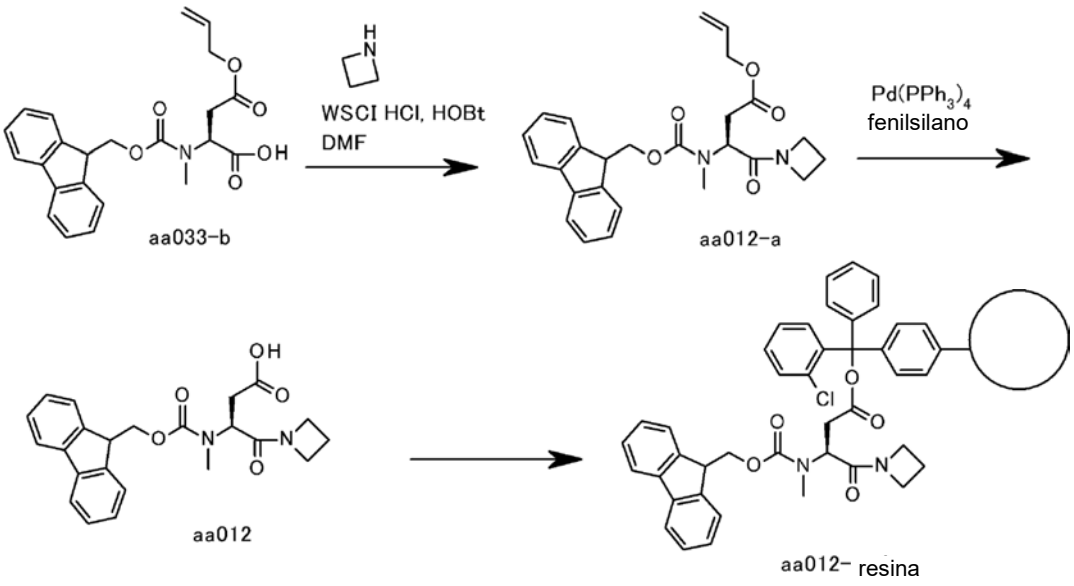
[0708]

El Compuesto aa011-resina (resina de 2-clorotritilo de ácido (3S)-4-(dimetilamino)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxobutanoico, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2) (4,45 g, cantidad de carga 0,318 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007-resina utilizando el Compuesto aa011 obtenido (ácido (3S)-4-(dimetilamino)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxobutanoico, Fmoc-MeAsp-NMe2) (1,21 g, 3,05 mmol).

Otro lote sintetizado de la misma manera con una cantidad de carga diferente también se usó para la síntesis de péptidos en los presentes Ejemplos.

[0709]

Síntesis del Compuesto aa012-resina, resina de 2-clorotritilo de ácido (3S)-4-(azetidin-1-il)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxobutanoico (Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-aze)



[0710]

El Compuesto aa012-a (1,41 g, 86%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007-a utilizando el Compuesto aa033-b (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico) (1,5 g, 3,66 mmol) como un material de partida y utilizando azetidina en lugar de morfolina.

LCMS (ESI) m/z = 449 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,86 min (condición de análisis SQDFA05)

[0711]

El Compuesto aa012 (ácido (3S)-4-(azetidin-1-il)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxobutanoico, Fmoc-MeAsp-aze) (1,14 g, 89%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007 utilizando el Compuesto aa012-a obtenido

(1,4 g, 3,12 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 409 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,69 min (condición de análisis SQDFA05)

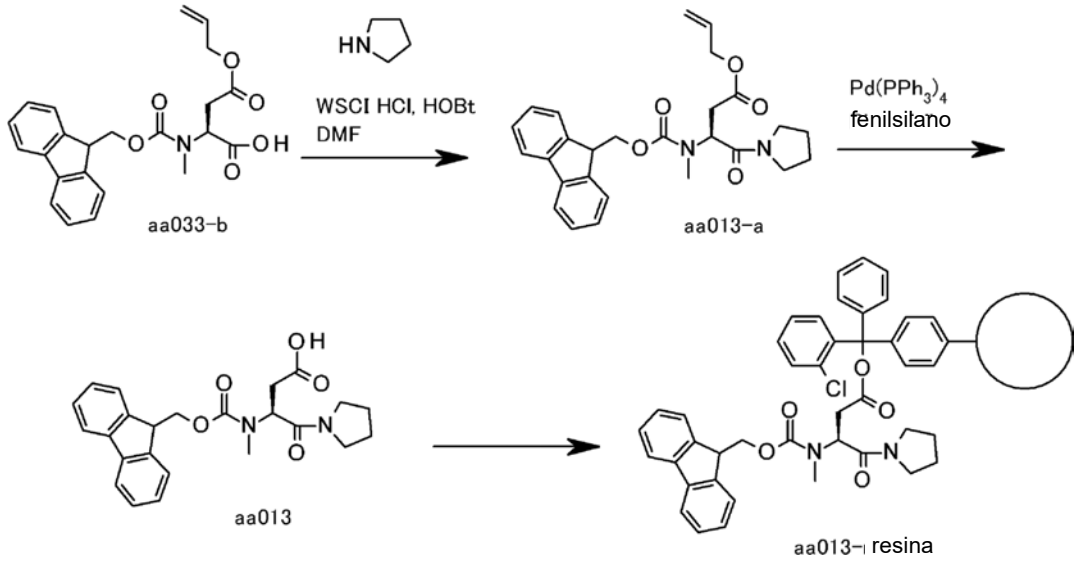
[0712]

El Compuesto aa012-resina (resina de 2-clorotritilo de ácido (3S)-4-(azetidin-1-il)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxobutanoico, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-aze) (3,64 g, cantidad de carga 0,2984 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007-resina utilizando el Compuesto aa012 obtenido (ácido (3S)-4-(azetidin-1-il)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxobutanoico, Fmoc-MeAsp-aze) (1,05 g, 2,57 mmol).

Otro lote sintetizado de la misma manera con una cantidad de carga diferente también se usó para la síntesis de péptidos en los presentes Ejemplos.

[0713]

Síntesis del Compuesto aa013-resina, resina de 2-clorotritilo de ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-pirrolidin-1-ilbutanoico (Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pirro)



[0714]

El Compuesto aa013-a (30,7 g, 91%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007-a utilizando el Compuesto aa033-b (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico) (30 g, 73,3 mmol) como un material de partida y utilizando pirrolidina en lugar de morfolina.

LCMS (ESI) m/z = 463 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,88 min (condición de análisis SQDFA05)

[0715]

El Compuesto aa013 (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-pirrolidin-1-ilbutanoico, Fmoc-MeAsp-pirro) (26,2 g, 93%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007 utilizando el Compuesto aa013-a obtenido (30,7 g, 66,4 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 423 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,71 min (condición de análisis SQDFA05)

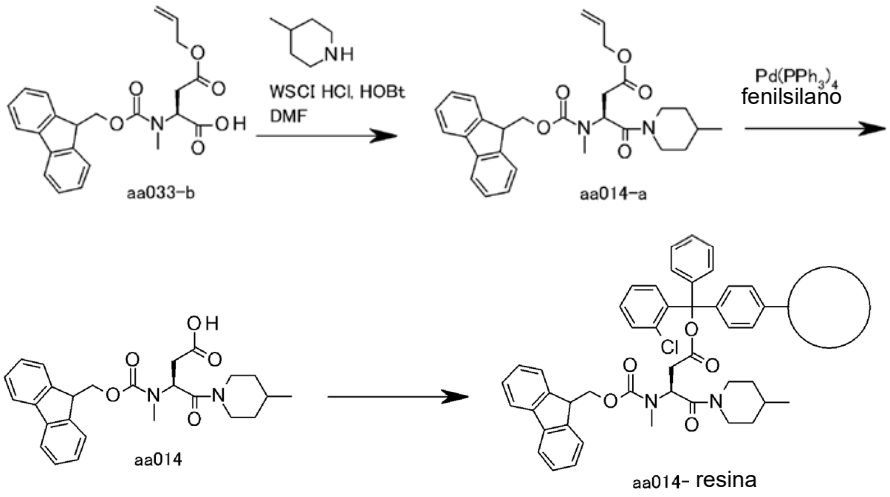
[0716]

El Compuesto aa013-resina (resina de 2-clorotritilo de ácido (9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-pirrolidin-1-ilbutanoico, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pirro) (84,1 g, cantidad de carga 0,5216 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007-resina utilizando el Compuesto aa013 obtenido (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-pirrolidin-1-ilbutanoico, Fmoc-MeAsp-pirro) (24,6 g, 58,2 mmol).

Otro lote sintetizado de la misma manera con una cantidad de carga diferente también se usó para la síntesis de péptidos en los presentes Ejemplos.

[0717]

Síntesis del Compuesto aa014-resina, resina de 2-clorotritilo de ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(4-metilpiperidin-1-il)-4-oxo butanoico (Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)--pip(4-Me))



[0718]

Un producto crudo del Compuesto aa014-a se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007-a utilizando el Compuesto aa033-b (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico) (0,9 g, 2,198 mmol) como un material de partida y utilizando 4-metilpiperidina en lugar de morfolina. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (agua-acetonitrilo, que contenía ácido fórmico al 0,1%), además se disolvió en acetato de etilo-hexano al 20%, luego se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el Compuesto aa014-a (0,587 g, 54%).

LCMS (ESI) m/z = 491 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,02 min (condición de análisis SQDFA05)

[0719]

El Compuesto aa014 (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(4-metilpiperidin-1-il)-4-oxo butanoico, Fmoc-MeAsp-pip(4-Me)) (376,6 mg, 77%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007 utilizando el Compuesto aa014-a obtenido (535 mg, 1,09 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 451 (M+H)+

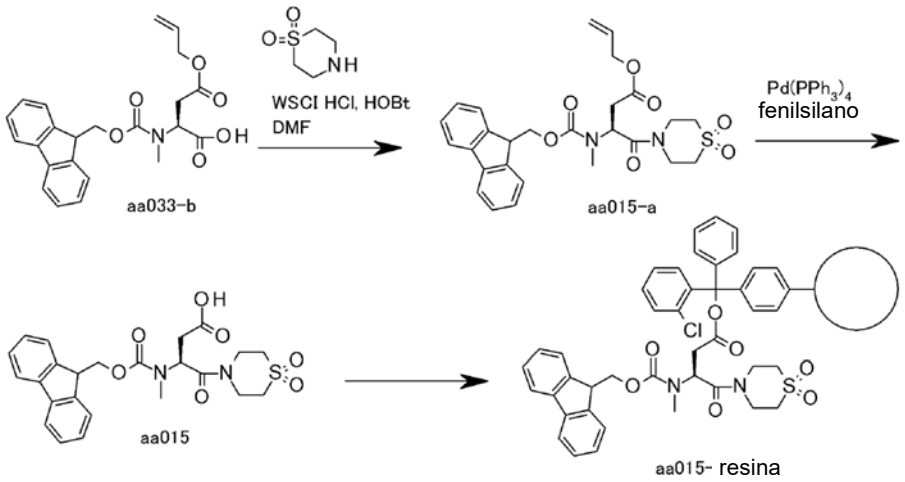
Tiempo de retención: 0,85 min (condición de análisis SQDFA05)

[0720]

El Compuesto aa014-resina (resina de 2-clorotritilo de ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(4-metilpiperidin-1-il)-4-oxo butanoico, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip(4-Me)) (1,2 g, cantidad de carga 0,403 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007-resina utilizando el Compuesto aa014 obtenido (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(4-metilpiperidin-1-il)-4-oxo butanoico, Fmoc-MeAsp-pip(4-Me)) (364 mg, 0,808 mmol).

[0721]

Síntesis del Compuesto aa015-resina, resina de 2-clorotritilo de ácido (3S)-4-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino] -4-oxobutanoico (Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-mor(SO2))



[0722]

El Compuesto aa015-a (796,2 mg, 69%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007-a utilizando el Compuesto aa033-b (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico) (0,9 g, 2,198 mmol) como un material de partida y utilizando 1,1-dióxido-tiomorfolina en lugar de morfolina.

LCMS (ESI) m/z = 527 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,84 min (condición de análisis SQDFA05)

[0723]

El Compuesto aa015 (ácido (3S)-4-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxobutanoico, Fmoc-MeAsp-mor(SO2)) (624,2 mg, 91%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007 utilizando el Compuesto aa015-a obtenido (743 mg, 1,41 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 487 (M+H)+

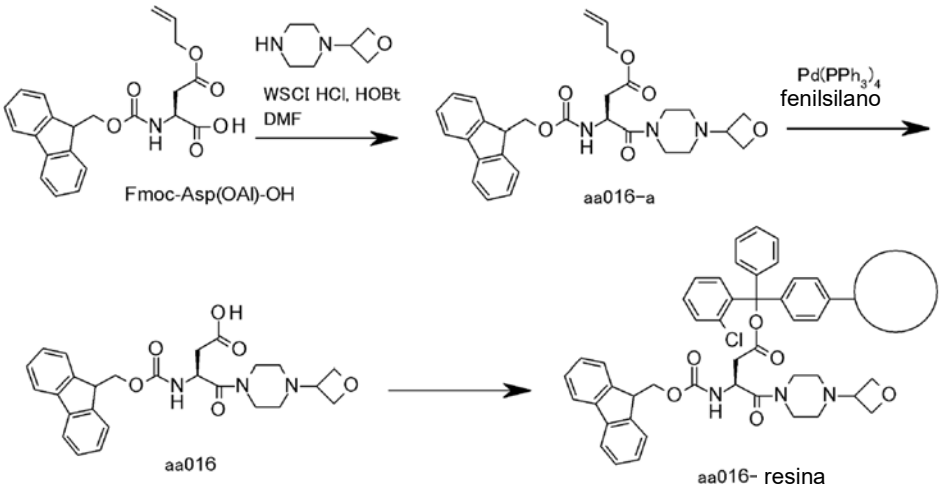
Tiempo de retención: 0,68 min (condición de análisis SQDFA05)

[0724]

El Compuesto aa015-resina (resina de 2-clorotritilo de ácido (3S)-4-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino] -4-oxobutanoico, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-mor(SO2)) (1,85 g, cantidad de carga 0,424 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007-resina utilizando el Compuesto aa015 obtenido (ácido (3S)-4-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino] -4-oxobutanoico, Fmoc-MeAsp-mor(SO2)) (606,7 mg, 1,247 mmol).

[0725]

Síntesis del Compuesto aa016-resina, resina de 2-clorotritilo de ácido (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-4-oxobutanoico (Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resin)-piz(oxe))



[0726]

El Compuesto aa016-a (499 mg, 95%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007-a utilizando Fmoc-Asp(OAl)-OH (ácido

(2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico,

CAS n.º 146982-24-3) (0,4 g, 1,012 mmol) como un material de partida y utilizando 1-(oxetan-3-il)piperazina en lugar de morfolina.

LCMS (ESI) m/z = 520 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,60 min (condición de análisis SQDFA05)

[0727]

El Compuesto aa016 (ácido (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-4-oxobutanoico, (Fmoc-Asp-piz(oxe)) (415 mg, 90%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007 utilizando el Compuesto aa016-a obtenido (499 mg, 0,960 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 480 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,49 min (condición de análisis SQDFA05)

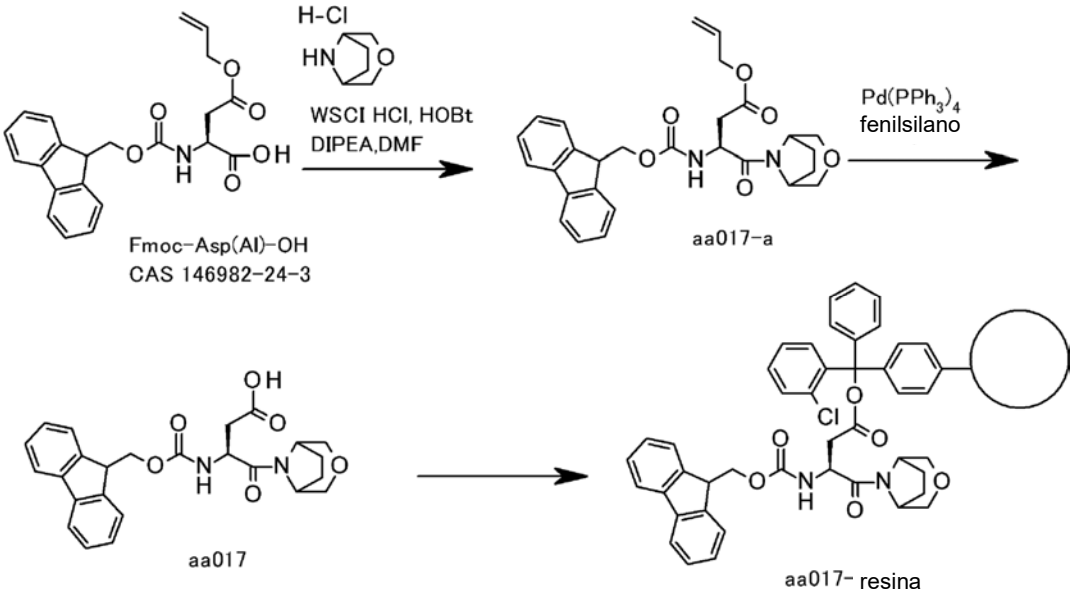
[0728]

El Compuesto aa016-resina (resina de 2-clorotritilo de ácido (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-4-oxobutanoico, Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resin)-piz(oxe)) (463 mg, cantidad de carga 0,329 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del

Compuesto aa007-resina utilizando el Compuesto aa016 obtenido (ácido (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-4-oxobutanoico (Fmoc-Asp-piz(oxe)) (123 mg, 0,256 mmol).

[0729]

Síntesis del Compuesto aa017-resina, resina de 2-clorotritilo de ácido (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-oxobutanoico (Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resin)-Mor(26-bicic))



[0730]

El Compuesto aa017-a (706 mg, 95%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007-a utilizando Fmoc-Asp(OAl)-OH (ácido

(2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico,

CAS n.º 146982-24-3) (0,6 g, 1,517 mmol) como un material de partida y

utilizando hidrocloruro de (1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano y un equivalente de DIPEA en comparación con amina en lugar de morfolina.

LCMS (ESI) m/z = 491 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,82 (condición de análisis SQDFA05)

[0731]

El Compuesto aa017 (ácido (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-oxobutanoico, Fmoc-Asp-Mor(26-bicic)) (564,5 mg, 87%) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007 utilizando el Compuesto aa017-a obtenido (705 mg, 1,437 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 451 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,66 min (condición de análisis SQDFA05)

[0732]

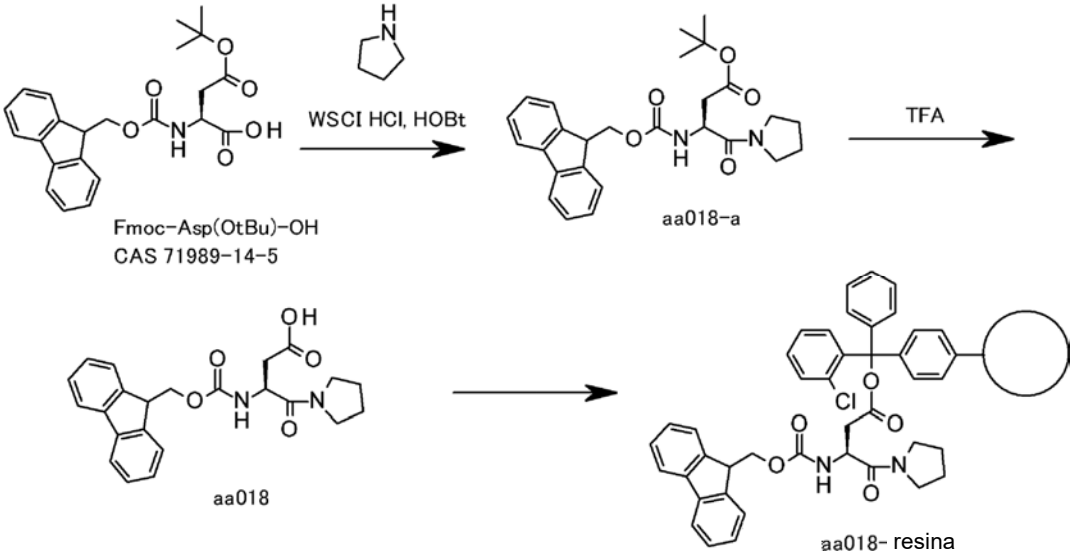
El Compuesto aa017-resina (resina de 2-clorotritilo de ácido (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicaO-Trt(2-Cl)resinrbonilamino)-4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-oxobutanoico, Fmoc-Asp(resinaO-Trt(2-Cl))-Mor(26-bicic)) (464 mg, cantidad de carga 0,340 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que el de la síntesis del Compuesto aa007-resina utilizando el Compuesto aa017 obtenido (ácido (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-oxobutanoico, Fmoc-Asp-Mor(26-bicic)) (115 mg, 0,256 mmol).

Otro lote sintetizado de la misma manera con una cantidad de carga diferente

también se usó para la síntesis de péptidos en los presentes Ejemplos.

[0733]

Síntesis del Compuesto aa018-resina, resina de 2-clorotritilo de ácido (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-4-pirrolidin-1-ilbutanoico (Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resin)-pirro)



[0734]

A DMF (600 mL) se le añadió secuencialmente WSCI·HCl (67,1 g, 350 mmol), HOBt (43,4 g, 321 mmol) y Fmoc-Asp(OtBu)-OH (120 g, 292 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora. A esta solución de reacción se le añadió lentamente pirrolidina (26,3 mL, 321 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. A la solución de reacción se le añadieron acetato de etilo (10 v) y ácido clorhídrico acuoso 0,5 mol/L (2 v) a 0 °C y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con 0,5 mol/L de ácido clorhídrico acuoso, agua, bicarbonato

de sodio acuoso saturado/agua (1/1) y salmuera/agua (1/1) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente luego se evaporó a presión reducida para obtener el Compuesto aa018-a como un producto crudo (137,1 g, cuant.).

LCMS (ESI) m/z = 465 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,05 minutos (condición de análisis SQDAA05)

[0735]

A una solución del Compuesto aa018-a (137 g, 395 mmol) en DCM (137 mL) se le añadió lentamente TFA (271 mL) con enfriamiento con hielo, de manera que la temperatura interna no superara los 10 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, se añadió éter diisopropílico (3,4 L) en cuatro porciones, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el Compuesto aa018 ((3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-4-pirrolidin-1-ácido ilbutanoico, Fmoc-Asp-pirro) (108,4 g, 90%).

LCMS (ESI) m/z = 409 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,83 min (condición de análisis SQDAA05)

[0736]

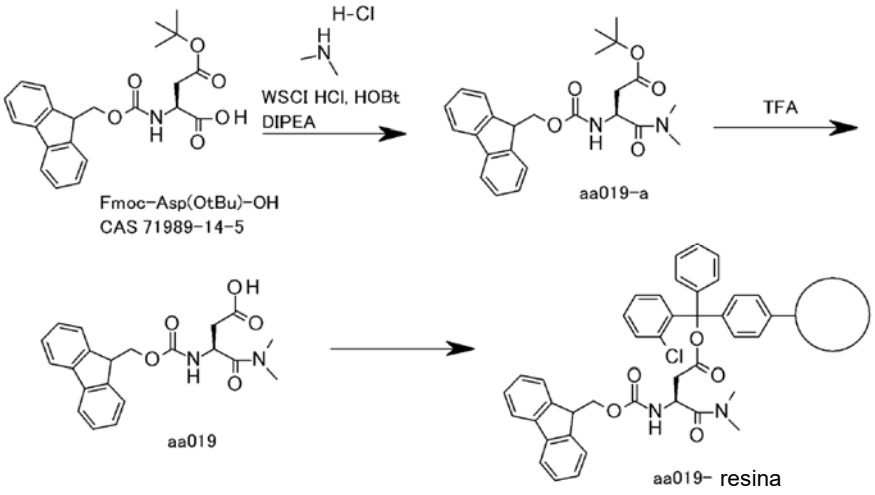
El Compuesto aa017-resina (resina de (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-4-pirrolidin-1-ácido ilbutanoico-2-clorotritil (Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)-resina)-pirro)) (59,79 g, cantidad de carga 0,464 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando el Compuesto aa018 ((3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-4-pirrolidin-1-ácido ilbutanoico, Fmoc-Asp-pirro)

(15,91 g, 30 mmol).

Otro lote sintetizado de la misma manera con una cantidad de carga diferente también se usó para la síntesis de péptidos en los presentes Ejemplos.

[0737]

Síntesis del Compuesto aa019-resina, resina de (3S)-4-(dimetilamino)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-ácido oxobutanoico-2-clorotritil (Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resina)-NMe2)



[0738]

A una solución de Fmoc-Asp(OtBu)-OH (N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-L-aspartato de 4-*tert*-butilo, n.° CAS 71989-14-5) (5 g, 12,15 mmol) y HOBt monohidrato (2,047 g, 13,37 mmol) en DMF (24,3 mL) se añadieron secuencialmente clorhidrato de dimetilamina (0,991 g, 12,15 mmol), WSCI·HCl (2,8 g, 14,58 mmol) y DIPEA (2,117 mL, 12,15 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 50 minutos. A la solución de

reacción se le añadieron acetato de etilo/hexano (1/1, 100 mL) y salmuera/agua (1/1, 50 mL) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el Compuesto aa019-a (5,02 g, 94%).

LCMS (ESI) m/z = 439 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,03 minutos (condición de análisis SQDAA05)

[0739]

Al Compuesto aa019-a (5 g, 11,4 mmol) se le añadió tolueno (150 mL) y el disolvente se evaporó a presión reducida. Esta operación se realizó tres veces. El residuo se disolvió en DCM (5,06 mL), se añadió TFA (10,13 mL, 137 mmol) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se enfrió a 0° C, se añadió dietil éter (10,1 mL) y se añadieron gota a gota 8 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (17,1 mL). Además, se añadieron una solución acuosa saturada de dihidrogenfosfato de sodio (7,6 mL) y agua (5 mL). La solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica resultante se lavó con dihidrogenofosfato de sodio acuoso saturado/agua (1/1) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después de lo cual el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el Compuesto aa019 ((3S)-4-(dimetilamino)-3-(9H-fluoren-9-

ilmetoxicarbonilamino)-4-ácido oxobutanoico, Fmoc-Asp-NMe2) (2,63 g, 60%), que se usó para la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

LCMS (ESI) m/z = 383 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,80 minutos (condición de análisis SQD Compuesto AA05)

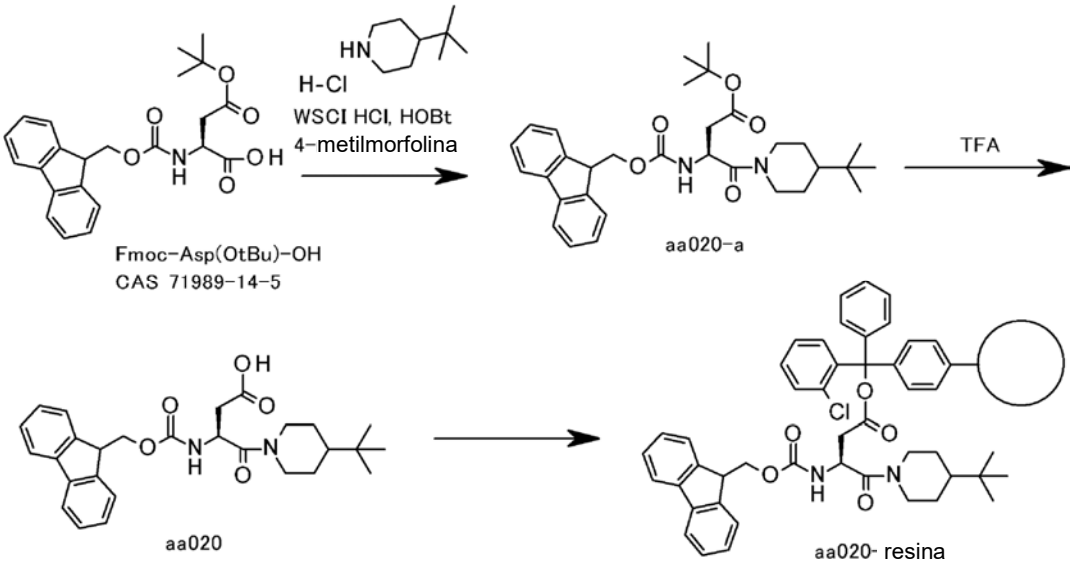
[0740]

El Compuesto aa019-resina (resina de (3S)-4-(dimetilamino)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-ácido oxobutanoico-2-clorotritil, Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resina)-NMe2) (9,07 g, cantidad de carga 0,399 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando el Compuesto aa019 obtenido ((3S)-4-(dimetilamino)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-ácido oxobutanoico, Fmoc-Asp-NMe2) (2,367 g, 6,19 mmol).

Otro lote sintetizado de la misma manera con una cantidad de carga diferente también se usó para la síntesis de péptidos en los presentes Ejemplos.

[0741]

Síntesis del Compuesto aa020-resina, resina de (3S)-4-(4-*tert*-butilpiperidina-1-il)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-ácido oxobutanoico-2-clorotritil (Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip-tBu)



[0742]

El Compuesto aa020-a (11,5 g, 93%) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa019-a usando Fmoc-Asp(OtBu)-OH (N-[(9H-fluoren-9 -ilmetoxi)carbonil]-L-aspartato de 4-*tert*-butilo, n.° CAS 71989-14-5) (10 g, 24,3 mmol) como material de partida, utilizando clorhidrato de 4-(*tert*-butil)piperidina en lugar de clorhidrato de dimetilamina y utilizando 1,0 equivalente de 4-metilmorfolina en relación con la amina, en lugar de DIPEA.

LCMS (ESI) m/z = 535,4 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,19 minutos (condición de análisis SQDAA05)

[0743]

Al Compuesto aa020-a (2 g, 3,74 mmol) se le añadió tolueno (150 mL) y el disolvente se evaporó a presión reducida. Esta operación se realizó tres veces. El residuo se disolvió en DCM (1,66 mL), se añadió TFA (1,66 mL, 22,44 mmol) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió trietilamina (3,13 mL, 22,4 mmol) gota a gota. Esta solución se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó nueve veces con una solución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio (5%). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el Compuesto aa020 ((3S)-4-(4-*tert*-butilpiperidina-1-il)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-ácido oxobutanoico, Fmoc-Asp-pip-tBu) (1,73 g, 96%).

LCMS (ESI) m/z = 479,4 (M+H)+

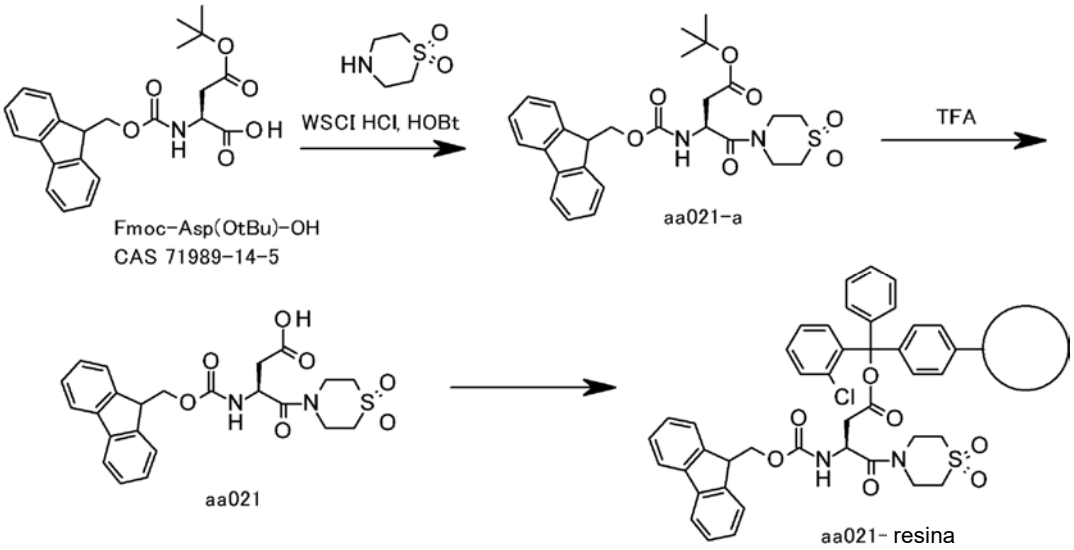
Tiempo de retención: 1,02 minutos (condición de análisis SQDAA05)

[0744]

El Compuesto aa020-resina (resina de (3S)-4-(4-*tert*-butilpiperidina-1-il)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-ácido oxobutanoico-2-clorotritil, Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip-tBu) (5,23 g, cantidad de carga 0,356 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando el Compuesto aa020 obtenido ((3S)-4-(4-*tert*-butilpiperidina-1-il)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-ácido oxobutanoico, Fmoc-Asp-pip-tBu) (1,73 g, 3,61 mmol).

[0745]

<u>Síntesis del Compuesto aa021-resina, resina de (3S)-4-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-ácido oxobutanoico-2- clorotritil (Fmoc-Asp (resina O-Trt(2-Cl))-mor(SO2))</u>



[0746]

El Compuesto aa021-a (492 mg, 38%) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa019-a usando Fmoc-Asp(OtBu)-OH (N-[(9H-fluoren-9 -ilmetoxi)carbonil]-L-aspartato de 4-*tert*-butilo, n.° CAS 71989-14-5) (1 g, 2,43 mmol) como material de partida y usando 1,1-dióxido-tiomorfolina en lugar de clorhidrato de dimetilamina y DIPEA.

LCMS (ESI) m/z = 551 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,86 min (condición de análisis SQDFA05)

[0747]

El Compuesto aa021 ((3S)-4-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-ácido oxobutanoico, Fmoc-Asp-mor(SO2)) (356,4 mg, 95%) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa020 usando el Compuesto aa021-a obtenido (420 mg, 0,795 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 473 (M+H)+

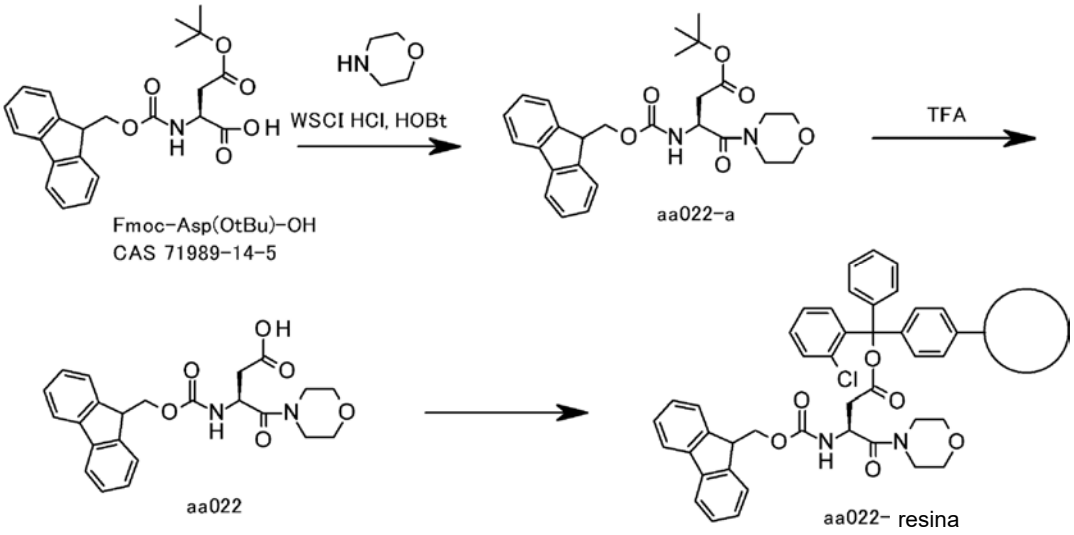
Tiempo de retención: 0,67 min (condición de análisis SQDFA05)

[0748]

El Compuesto aa021-resina (resina de (3S)-4-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-ácido oxobutanoico-2-clorotritil, Fmoc-Asp (resina O-Trt(2-Cl))-mor(SO2)) (1,16 g, cantidad de carga 0,371 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando el Compuesto aa021 obtenido ((3S)-4-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-ácido oxobutanoico, Fmoc-Asp-mor(SO2)) (346 mg, 0,773 mmol).

[0749]

Síntesis del Compuesto aa022-resina, resina de (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-morfolin-4-il-4-ácido oxobutanoico-2-clorotritil (Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resina)-mor)



[0750]

El Compuesto aa022-a (713 mg, 61%) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa019-a usando Fmoc-Asp(OtBu)-OH (N-[(9H-fluoren-9 -ilmetoxi)carbonil]-L-aspartato de 4-*tert*-butilo, n.° CAS 71989-14-5) (1 g, 2,43 mmol) como material de partida y usando morfolina en lugar de clorhidrato de dimetilamina y DIPEA.

LCMS (ESI) m/z = 481 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,88 min (condición de análisis SQDFA05)

[0751]

El Compuesto aa022 ((3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-morfolin-4-il-4-ácido oxobutanoico, Fmoc-Asp-mor) (353,4 mg, 100%) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa020 usando el Compuesto aa022-a obtenido (400 mg, 0,832 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 425 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,66 min (condición de análisis SQDFA05)

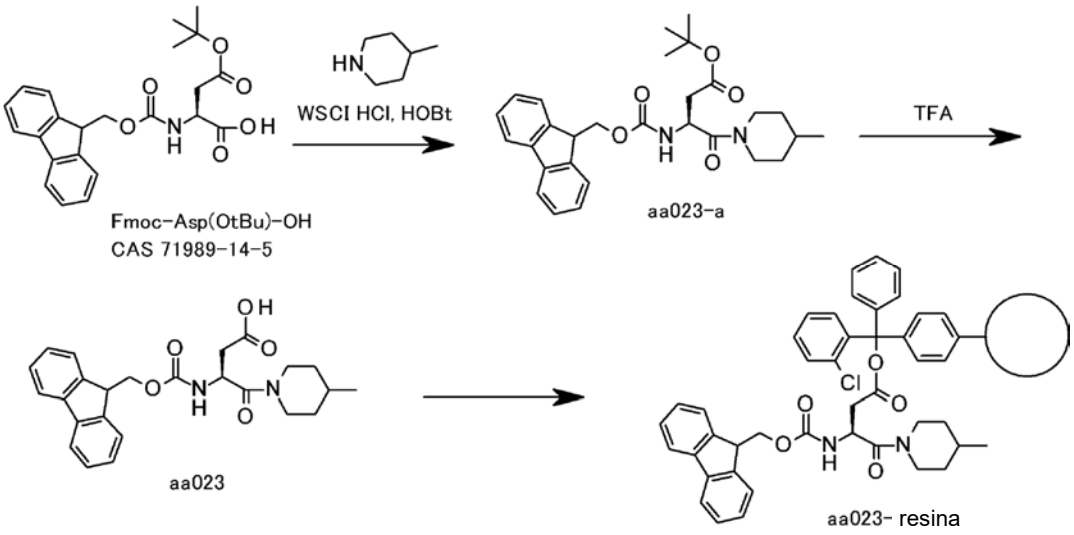
[0752]

El Compuesto aa022-resina, resina de (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-morfolin-4-il-4-ácido oxobutanoico-2-clorotritil (Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resina)-mor) (1,21 g, cantidad de carga 0,415 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando el Compuesto aa022 obtenido ((3S)-3-(9H-fluoren-9 -ilmetoxicarbonilamino)-4-morfolin-4-il-4-ácido oxobutanoico, Fmoc-Asp-mor) (326 mg, 0,768 mmol).

Otro lote sintetizado de la misma manera con una cantidad de carga diferente también se usó para la síntesis de péptidos en los presentes Ejemplos.

[0753]

Síntesis del Compuesto aa023-resina, resina de (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(4-metilpiperidin-1-il)-4-ácido oxobutanoico-2-clorotritil (Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip(4-Me))



[0754]

Se obtuvo un producto crudo del Compuesto aa023-a mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa019-a usando Fmoc-Asp(OtBu)-OH (N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-L-aspartato de 4-*tert*-butilo, n.° CAS 71989-14-5) (1 g, 2,43 mmol) como material de partida y usando 4-metilpiperidina en lugar de clorhidrato de dimetilamina y DIPEA. El producto crudo resultante se disolvió en acetato de etilo-hexano al 20%, se lavó tres veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con salmuera, y se secó

sobre sulfato de sodio anhidro, después de lo cual el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el Compuesto aa023-a (430 mg, 36%).

LCMS (ESI) m/z = 493 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,74 minutos (condición de análisis SQDAA50)

[0755]

El Compuesto aa023 ((3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(4-metilpiperidin-1-il)-4-ácido oxobutanoico, Fmoc-Asp-pip(4-Me)) (326,5 mg , cuant.) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa020 usando el Compuesto aa023-a obtenido (359 mg, 0,728 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 437 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,80 min (condición de análisis SQDFA05)

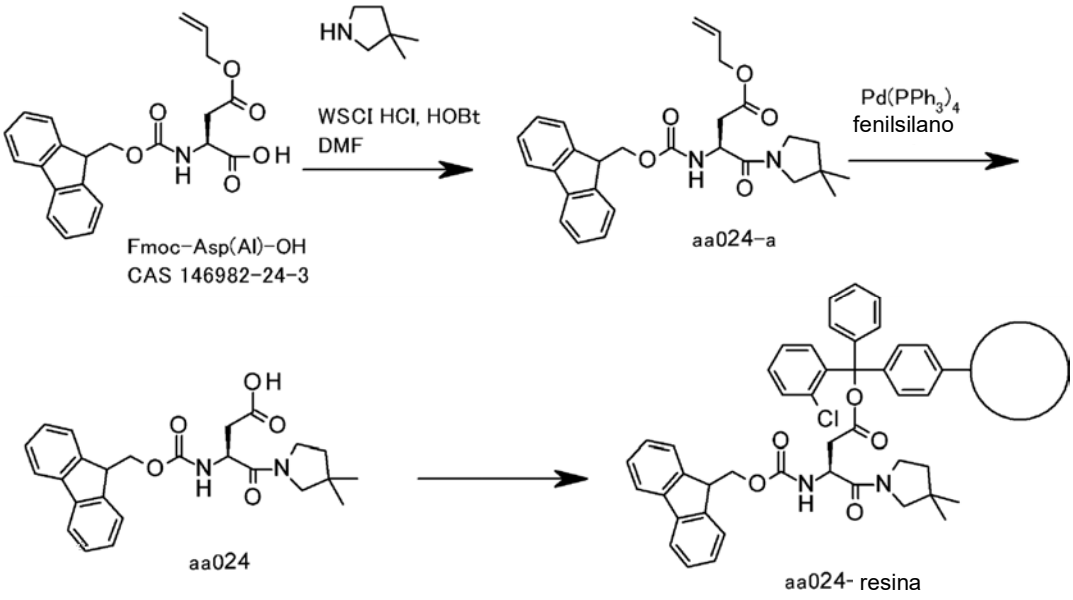
[0756]

El Compuesto aa023-resina (resina de (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(4-metilpiperidin-1-il)-4-ácido oxobutanoico-2-clorotritil, Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip(4-Me)) (1,07 g, cantidad de carga 0,363 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando el Compuesto aa023 obtenido ((3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(4-metilpiperidin-1-il)-4-ácido oxobutanoico, Fmoc-Asp-pip(4-Me)) (315 mg, 0,722 mmol).

[0757]

Síntesis del Compuesto aa024-resina, resina de (3S)-4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-ácido oxobutanoico-2-clorotritil (Fmoc-

Asp(O-Trt(2-Cl)resina)-pirro(3-Me2))



[0758]

El Compuesto aa024-a (1,36 g, 56%) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-a usando Fmoc-Asp(OAl)-OH ((2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-4-prop-2-ácido enoxibutanoico, n.° CAS 146982-24-3) (2 g, 5,06 mmol) como material de partida y usando 3,3-dimetilpirrolidina en lugar de morfolina.

LCMS (ESI) m/z = 477 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,322 minutos (condición de análisis SMDmethod_04)

[0759]

El Compuesto aa024 ((3S)-4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-ácido oxobutanoico, Fmoc-Asp-pirro(3-Me2)) (1,041 g, 90%) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto

aa007 usando el Compuesto aa024-a obtenido (1,269 g, 2,66 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 437 (M+H)+

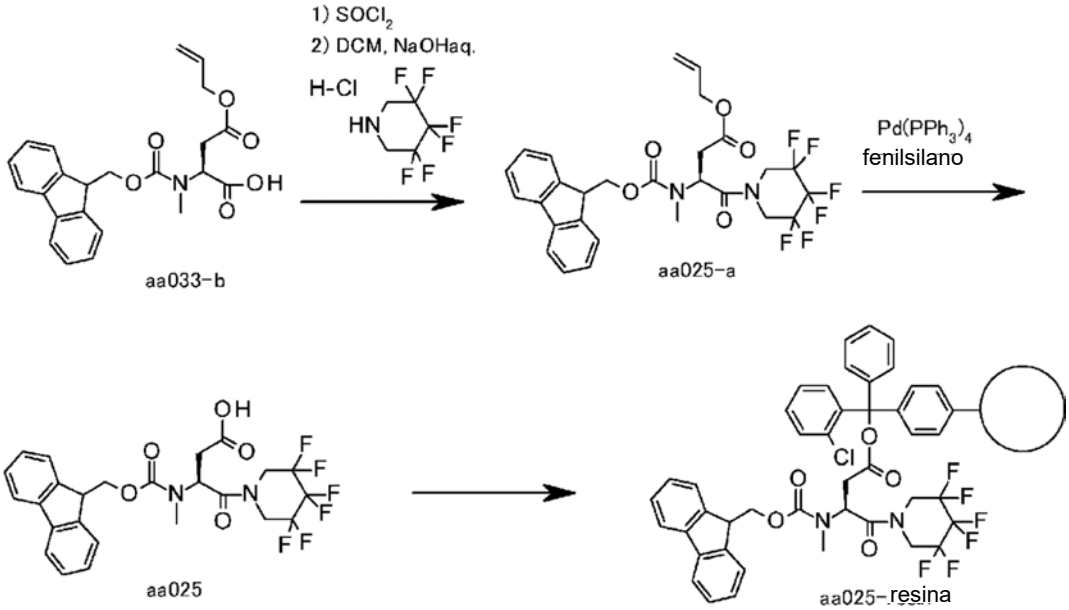
Tiempo de retención: 0,81 min (condición de análisis SQDFA05)

[0760]

El Compuesto aa024-resina (resina de (3S)-4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-ácido oxobutanoico-2-clorotritil, Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resina)-pirro(3-Me2)) (4,16 g, cantidad de carga 0,569 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando el Compuesto aa024 obtenido ((3S)-4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-ácido oxobutanoico, Fmoc-Asp-pirro(3-Me2)) (1,903 g, 5,81 mmol).

[0761]

Síntesis del Compuesto aa025-resina, resina de (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(3,3,4,4,5,5-hexafluoropiperidin-1-il)-4 -ácido oxobutanoico-2-clorotritil (Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip(345-F6))



[0762]

A una suspensión del Compuesto aa033-b ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-prop-2-ácido enoxibutanóico) (0,62 g, 1,57 mmol) en DCM (7,8 mL, 0,2 M) se añadieron a cloruro de tionilo (0,136 mL, 1,88 mmol, 1,2 equivalentes) y DMF (0,00607 mL, 0,078 mmol, 5% en moles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante cuatro horas. La solución de reacción se concentró, después de lo cual se añadió la solución resultante del producto crudo en DCM (3 mL) a una suspensión mixta compuesta por una solución de clorhidrato de 3,3,4,4,5,5-hexafluoropiperidina (300 mg, 1,31 mmol) en DCM (10 mL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/L (13 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La solución de reacción se extrajo con TBME dos veces y las capas orgánicas resultantes se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron a

presión reducida para obtener un producto crudo. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa a presión media para obtener el Compuesto aa025-a (587 mg, 77%).

LCMS (ESI) m/z = 585 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,03 min (condición de análisis SQDFA05)

[0763]

El Compuesto aa025 ((3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(3,3,4,4,5,5-hexafluoropiperidin-1-il)-4-ácido oxobutanoico, Fmoc-MeAsp-pip(345-F6)) (413 mg, 81%) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007 usando el Compuesto aa025-a obtenido (550 mg, 0,941 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 545 (M+H)+

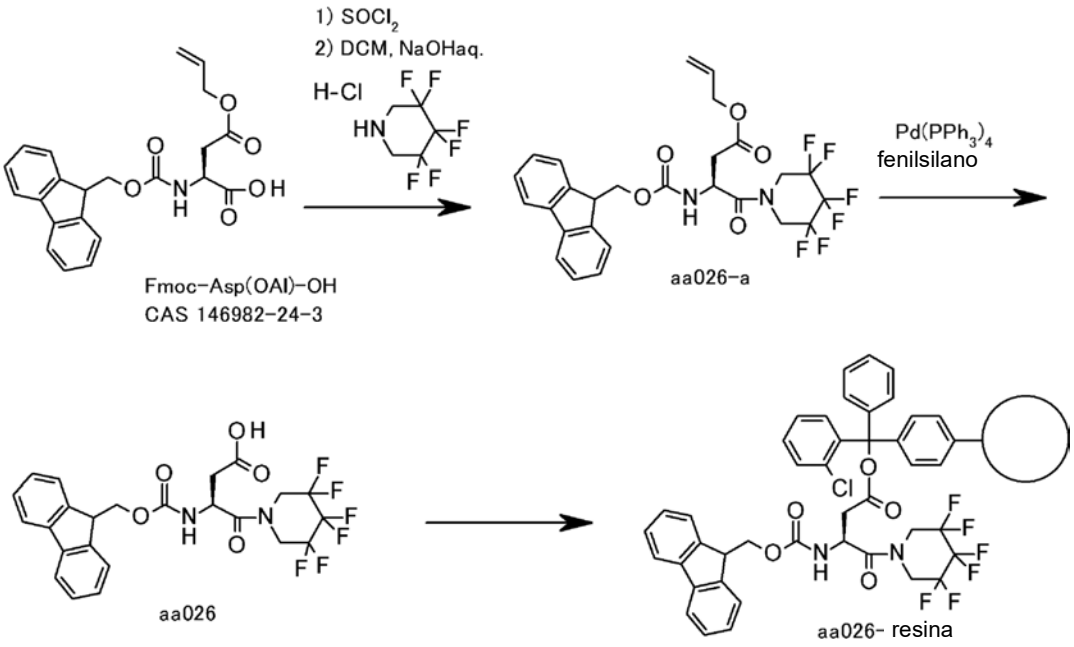
Tiempo de retención: 0,89 min (condición de análisis SQDFA05)

[0764]

El Compuesto aa025-resina (resina de (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(3,3,4,4,5,5-hexafluoropiperidin-1-il)-4-ácido oxobutanoico-2-clorotritil, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip(345-F6)) (1,17 g, cantidad de carga 0,315 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando el Compuesto aa025 obtenido ((3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(3,3,4,4,5,5-hexafluoropiperidin-1-il)-4-ácido oxobutanoico, Fmoc-MeAsp-pip(345-F6)) (327 mg, 0,6 mmol).

[0765]

Síntesis del Compuesto aa026-resina, resina de (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(3,3,4,4,5,5-hexafluoropiperidin-1-il)-4-ácido oxobutanoico-2-clorotritil (Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip(345-F6))



[0766]

El Compuesto aa026-a (552 mg, 74%) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa025-a usando Fmoc-Asp(OAl)-OH ((2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-4-prop-2-ácido enoxibutanoico, número CAS 146982-24-3) (649 mg, 1,568 mmol) como material de partida.

LCMS (ESI) m/z = 571 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,97 min (condición de análisis SQDFA05)

[0767]

El Compuesto aa026 ((3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(3,3,4,4,5,5-hexafluoropiperidin-1-il)-4-ácido oxobutanoico, Fmoc-Asp-pip(345-F6)) (462 mg, 90%) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007 usando el Compuesto aa026-a obtenido (552 mg, 0,968 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 531 (M+H)+

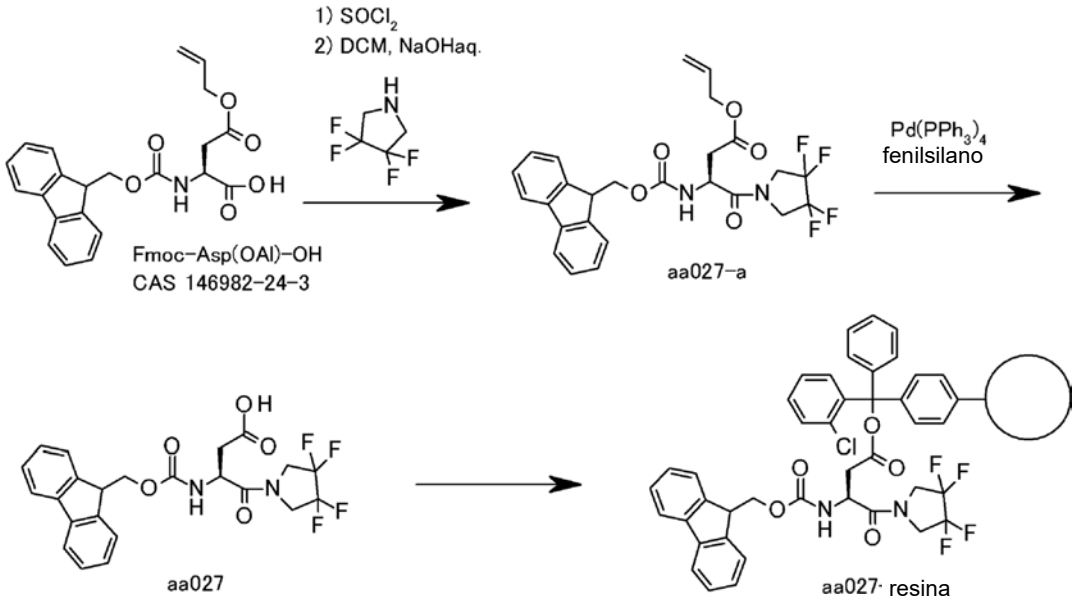
Tiempo de retención: 0,84 min (condición de análisis SQDFA05)

[0768]

El Compuesto aa026-resina (resina de (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(3,3,4,4,5,5-hexafluoropiperidin-1-il)-4-ácido oxobutanoico-2-clorotritil, se obtuvo Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip(345-F6)) (1,64 g, cantidad de carga 0,309 mmol/g) mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando el Compuesto aa026 obtenido ((3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(3,3,4,4,5,5-hexafluoropiperidin-1-il)-4-ácido oxobutanoico, Fmoc-Asp-pip(345-F6)) (446 mg, 0,84 mmol).

[0769]

<u>Síntesis del Compuesto aa027-resina, resina de (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)ácido butanoico-2-clorotritil (Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resina)-pirro(34-F4))</u>



[0770]

El Compuesto aa027-a (478 mg, 91%) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa025-a usando Fmoc-Asp(OAl)-OH ((2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-4-prop-2-ácido enoxibutanoico, n.° CAS 146982-24-3) (0,62 g, 1,568 mmol) como material de partida y utilizando clorhidrato de 3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina en lugar de clorhidrato de 3,3,4,4,5,5-hexafluoropiperidina.

LCMS (ESI) m/z = 521 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,95 min (condición de análisis SQDFA05)

[0771]

El Compuesto aa027 ((3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)ácido butanoico, Fmoc-Asp-pirro(34 -F4)) (388 mg, cuant.) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del

Compuesto aa007 usando el Compuesto aa027-a obtenido (416 mg, 0,799 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 481 (M+H)+

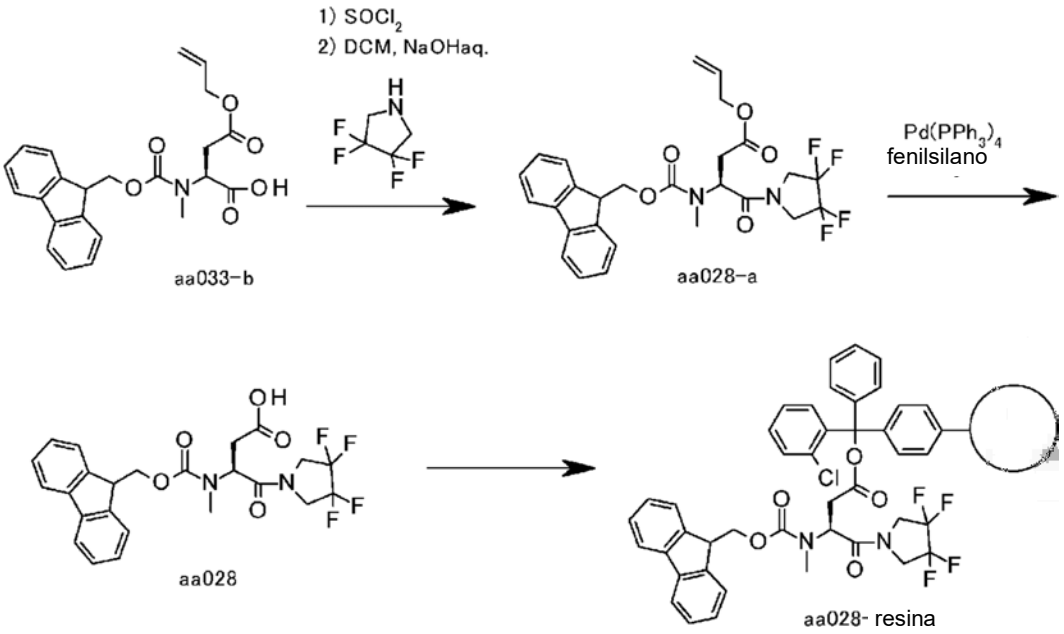
Tiempo de retención: 0,81 min (condición de análisis SQDFA05)

[0772]

El Compuesto aa027-resina (resina de (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)ácido butanoico-2-clorotritil, Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resina)-pirro(34-F4)) (1,74 g, cantidad de carga 0,343 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando el Compuesto aa027 obtenido ((3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)ácido butanoico, Fmoc-Asp-pirro(34-F4)) (0,388 g, 0,808 mmol).

[0773]

Síntesis del Compuesto aa028-resina, resina de (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)ácido butanoico-2-clorotritil (Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pirro(34-F4))



[0774]

El Compuesto aa028-a (490 mg, 90%) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa025-a usando el Compuesto aa033-b ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-prop-2-ácido enoxibutanoico) (0,416 mg, 1,208 mmol) como material de partida y usando clorhidrato de 3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina en lugar de clorhidrato de 3,3,4,4,5,5-hexafluoropiperidina.

LCMS (ESI) m/z = 535 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,99 min (condición de análisis SQDFA05)

[0775]

Compuesto aa028 ((3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)ácido butanoico, Fmoc-MeAsp-pirro(34-F4))

(388 mg, 97%) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007 usando el Compuesto aa028-a obtenido (450 mg, 0,842 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 495 (M+H)+

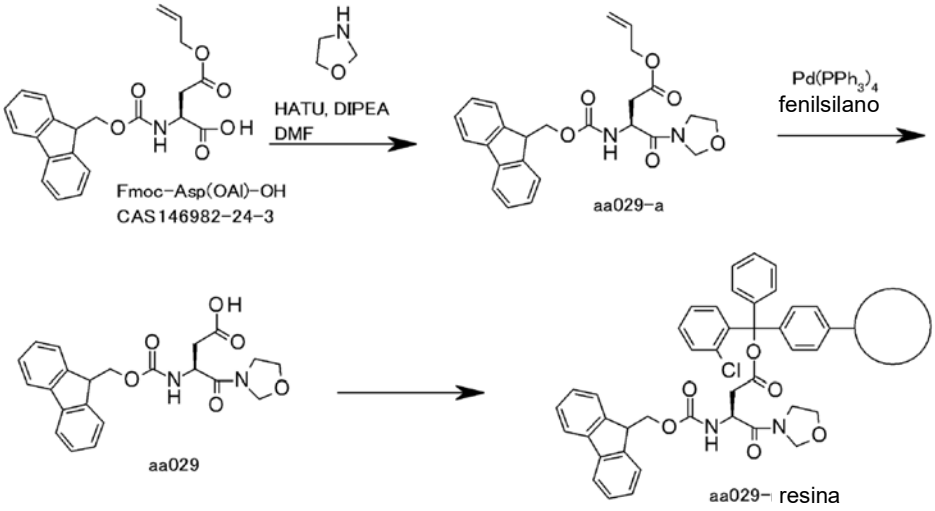
Tiempo de retención: 0,83 min (condición de análisis SQDFA05)

[0776]

Compuesto aa028-resina (resina de (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)ácido butanoico-2 -clorotritil, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pirro(34-F4)) (1,88 g, cantidad de carga 0,355 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando el Compuesto aa028 obtenido ((3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)ácido butanoico, Fmoc-MeAsp-pirro(34-F4)) (388 mg, 0,785 mmol).

[0777]

Síntesis del Compuesto aa029-resina, resina de (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(1,3-oxazolidin-3-il)-4-ácido oxobutanoico-2-clorotritil (Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resina)-oxz)



[0778]

A una solución de Fmoc-Asp(OAl)-OH ((2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-4-prop-2-ácido enoxibutanoico, n.° CAS 146982-24-3) (700 mg, 1,77 mmol) y HATU (740 mg, 1,1 equivalentes) en DMF (3,5 mL, 0,5 M) se añadió DIPEA (229 mg, 1 equivalente), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después de a la cual se añadió oxazolidina (155 mg, 1,2 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, que luego se extrajo con TBME y DCM. El disolvente se evaporó de la capa orgánica resultante a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa a presión media (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%) para obtener el Compuesto aa029-a (456,7 mg, 57%).

LCMS (ESI) m/z = 451 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,82 min (condición de análisis SQDFA05)

[0779]

Compuesto aa029 ((3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(1,3-oxazolidin-3-il)-4-ácido oxobutanoico, Fmoc-Asp-oxz) (426 mg, cuant.) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007 usando el Compuesto aa029-a obtenido (444 mg, 0,985 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 411 (M+H)+

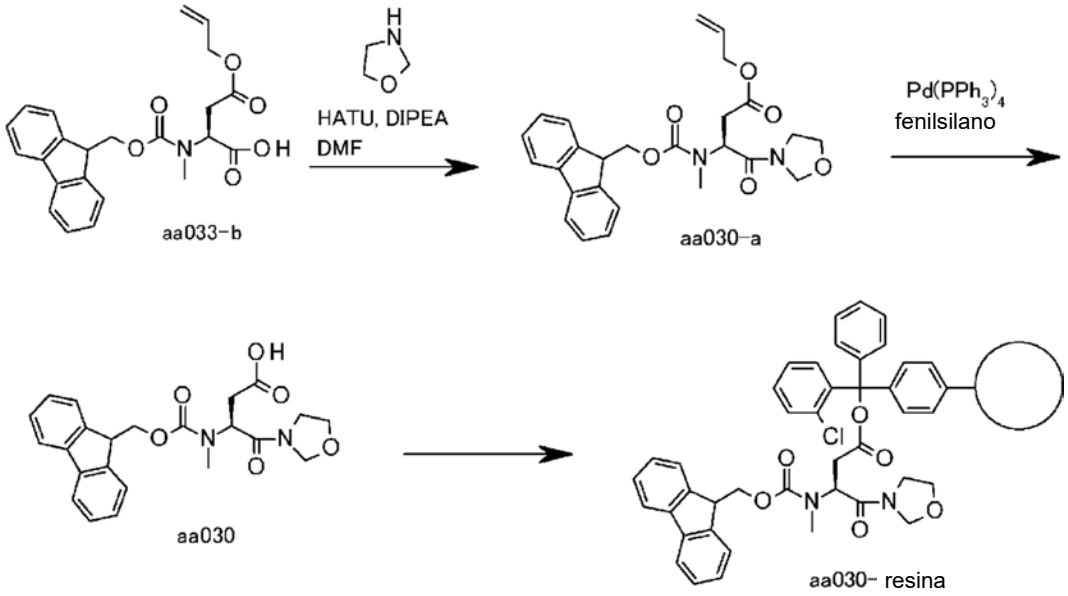
Tiempo de retención: 0,67 min (condición de análisis SQDFA05)

[0780]

El Compuesto aa029-resina (resina de (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(1,3-oxazolidin-3-il)-4-ácido oxobutanoico-2-clorotritil, Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resina)-oxz) (1,99 g, cantidad de carga 0,285 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando el Compuesto aa029 obtenido ((3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(1,3-oxazolidin-3-il)-4-ácido oxobutanoico, Fmoc-Asp-oxz) (425 mg, 1,036 mmol).

[0781]

Síntesis del Compuesto aa030-resina, resina de (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(1,3-oxazolidin-3-il)-4-ácido oxobutanoico-2-clorotritil (Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-oxz)



[0782]

El Compuesto aa030-a (164 mg, 20%) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa029-a usando el Compuesto aa033-b ((2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-prop-2-ácido enoxibutanoico) (725 mg, 1,77 mmol) como material de partida.

LCMS (ESI) m/z = 465 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,86 min (condición de análisis SQDFA05)

[0783]

El Compuesto aa030 ((3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(1,3-oxazolidin-3-il)-4-ácido oxobutanoico, Fmoc-MeAsp-oxz) (111 mg, 83%) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007 usando el Compuesto aa030-a obtenido (146,4 mg, 0,315 mmol). Se le añadió otro lote sintetizado de la misma manera y se realizó la siguiente reacción.

LCMS (ESI) m/z = 425 (M+H)+

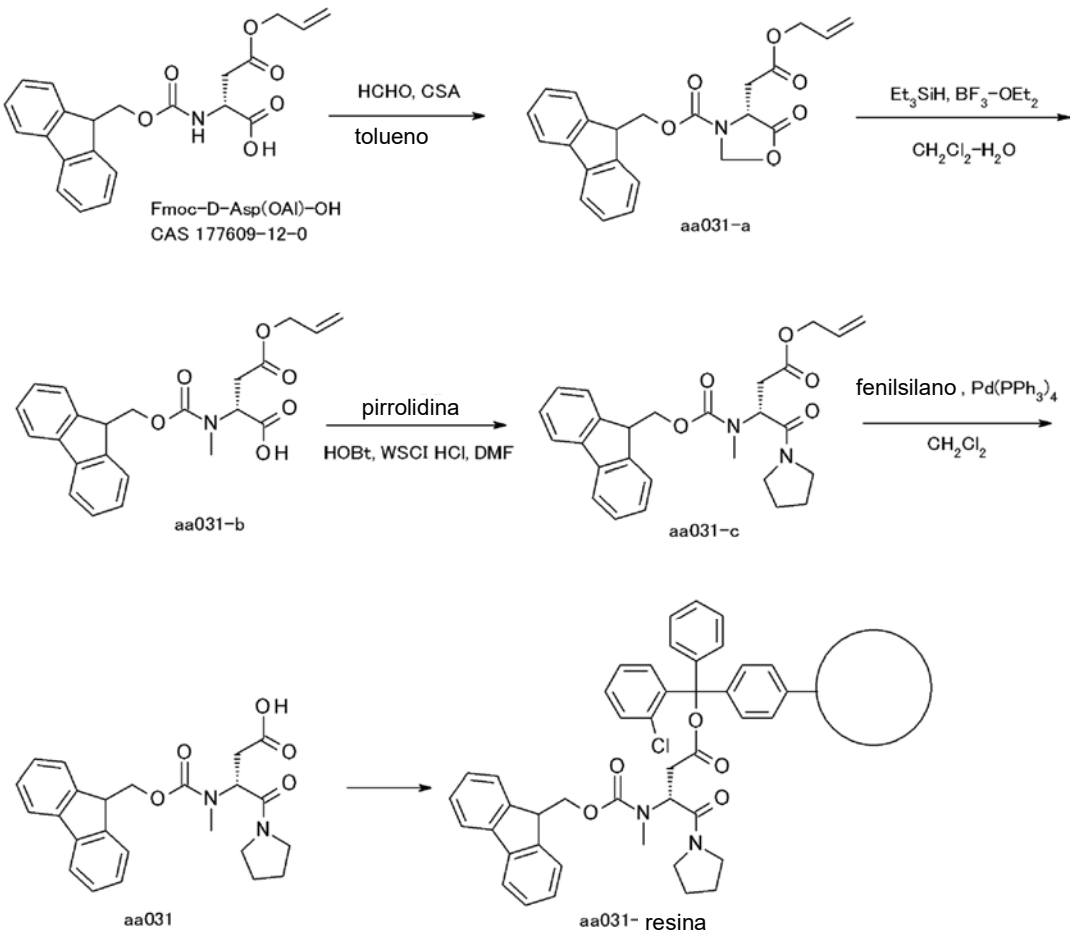
Tiempo de retención: 0,69 min (condición de análisis SQDFA05)

[0784]

Compuesto aa030-resina (resina de (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(1,3-oxazolidin-3-il)-4-ácido oxobutanoico-2-clorotritil, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-oxz) (1,06 g, cantidad de carga 0,283 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando el Compuesto aa030 obtenido ((3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(1,3-oxazolidin-3-il)-4-ácido oxobutanoico, Fmoc-MeAsp-oxz) (0,25 g, 0,589 mmol).

[0785]

Síntesis del Compuesto aa031-resina, resina de (3R)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-pirrolidin-1-ácido ilbutanoico-2-clorotritil (Fmoc-D-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pirro)



[0786]

Se suspendió ácido Fmoc-D-Asp(OAl)-OH ((2R)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-4-prop-2-enoiybutanoico) (780 mg, 1,97 mmol) en tolueno (10 mL), se añadieron paraformaldehído (178 mg, 5,92 mmol) y CSA (22,9 mg, 0,10 mmol),y la mezcla se agitó a 85° C durante dos horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera/agua (1/1) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego

el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el Compuesto aa031-a como un producto crudo. La siguiente reacción se realizó sin purificación adicional.

[0787]

El Compuesto aa031-a se disolvió en diclorometano (10 mL), se añadieron el complejo trifluoruro de boro-éter dietílico (0,50 mL, 3,95 mmol) y trietilsilano (0,63 mL, 3,95 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el disolvente se evaporó a presión reducida. El concentrado resultante se disolvió en acetonitrilo y se lavó con hexano. El disolvente se evaporó de la capa de acetonitrilo a presión reducida para obtener el Compuesto aa031-b (530 mg) como un producto crudo. La siguiente reacción se realizó sin purificación adicional.

[0788]

Se disolvió el Compuesto aa031-b (530 mg, 1,29 mmol) en DMF (5 mL), se añadieron HOBt-monohidrato (218 mg, 1,42 mmol) y WSCI·HCl (298 mg, 1,55 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió pirrolidina (0,11 mL, 1,29 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 N y la mezcla

se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el Compuesto aa031-c (550 mg, 60% en tres etapas).

LCMS (ESI) m/z = 463 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,89 min (condición de análisis SQDFA05)

[0789]

El Compuesto aa031-c (crudo, 550 mg, 1,19 mmol) se disolvió en diclorometano (10 mL), se añadieron fenilsilano (0,10 mL, 0,83 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (13,7 mg, 0,012 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se diluyó con TBME y se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% (40 mL). Se retiró la capa orgánica, se añadió ácido fosfórico (699 mg) a la capa acuosa, que se extrajo con TBME. La capa orgánica se lavó con salmuera/agua (1/1, 40 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el Compuesto aa031 ((3R)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-pirrolidin-1-ácido ilbutanoico, Fmoc-D-MeAsp-pirro) (334 mg, 67%).

LCMS (ESI) m/z = 423 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,71 min (condición de análisis SQDFA05)

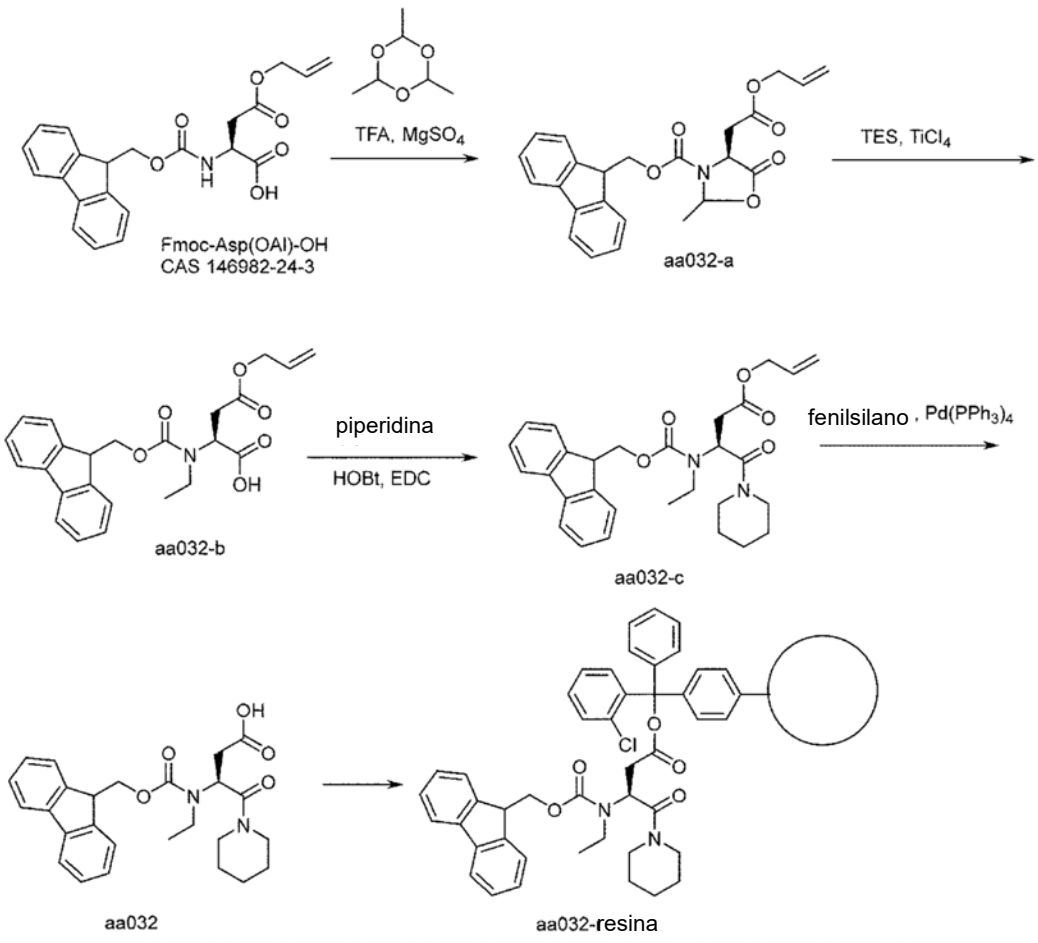
[0790]

El Compuesto aa031-resina (resina de (3R)-3-[9H-fluoren-9-

ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-pirrolidin-1-ácido ilbutanoico-2-clorotritil, Fmoc-D-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pirro) (cantidad de carga 0,423 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando el Compuesto aa031 ((3R)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-pirrolidin-1-ácido ilbutanoico, Fmoc-D-MeAsp-pirro) (330 mg, 0,781 mmol).

[0791]

Síntesis del Compuesto aa032-resina, resina de (3S)-3-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ácido ilbutanoico-2-clorotritil (Fmoc-EtAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip)



[0792]

Se suspendió ácido Fmoc-Asp(OAl)-OH ((2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmethoxicarbonilamino)-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico, CAS N.° 146982-24-3) (5 g, 12,65 mmol, CAS N.° 146982-24-3) en tolueno (15,2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron sulfato de magnesio anhidro (4,57 g, 37,9 mmol), paraldehído (2,53 mL, 19,0 mmol), y TFA (1,94 mL, 25,3 mmol), y la mezcla se agitó a 70° C durante cinco horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se lavó dos veces con una mezcla de agua (10 v),

una solución acuosa de hidrogenofosfato dipotásico (K_2HPO_4) 1 M (3 v), una solución acuosa de bicarbonato potásico ($KHCO_3$) al 3,5% (4 v) y acetonitrilo (2 v), se lavó con salmuera/agua (1/1, 5 v), y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica resultante se filtró y luego se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo de aa032-a, que se usó para la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

LCMS (ESI) m/z = 422 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,92 min (condición de análisis SQDFA05)

[0793]

A una solución del producto crudo que contiene el Compuesto aa032-a en tolueno (16 mL) se le añadió trietilsilano (4,04 mL, 25,3 mmol) y una solución 1 M de tetracloruro de titanio ($TiCl_4$) en tolueno (25,3 mL, 25,3 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La solución de reacción se lavó con agua (5 v) dos veces y se lavó con una solución acuosa de hidrogenofosfato dipotásico (K_2HPO_4) 1 M (5 v). Se añadió hexano (9 v) a la capa orgánica resultante, que se extrajo dos veces con una mezcla de solución acuosa de bicarbonato de potasio ($KHCO_3$) al 3,5% (4 v) y acetonitrilo (2 v). La capa acuosa resultante se lavó con hexano (8 v). La capa acuosa resultante se ajustó a pH 3 o inferior con una solución acuosa de ácido fosfórico al 85% y luego se extrajo con TBME (5 v), y la capa orgánica resultante se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica resultante se filtró y luego se concentró a presión reducida para obtener

el Compuesto aa032-b (4,85 g, 91% en dos etapas).

LCMS (ESI) m/z = 424 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,85 min (condición de análisis SQDFA05)

[0794]

El Compuesto aa032-c (530 mg, 89%) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-a usando el Compuesto aa032-b (512 mg, 1,21 mmol) como material de partida y usando piperidina en lugar de morfolina.

LCMS (ESI) m/z = 491 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,99 min (condición de análisis SQDFA05)

[0795]

El Compuesto aa032 ((3S)-3-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ácido ilbutanoico, Fmoc-EtAsp-pip) (334 mg, 73%) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007 usando el Compuesto aa032-c obtenido (495 mg, 1,01 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 451 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,82 min (condición de análisis SQDFA05)

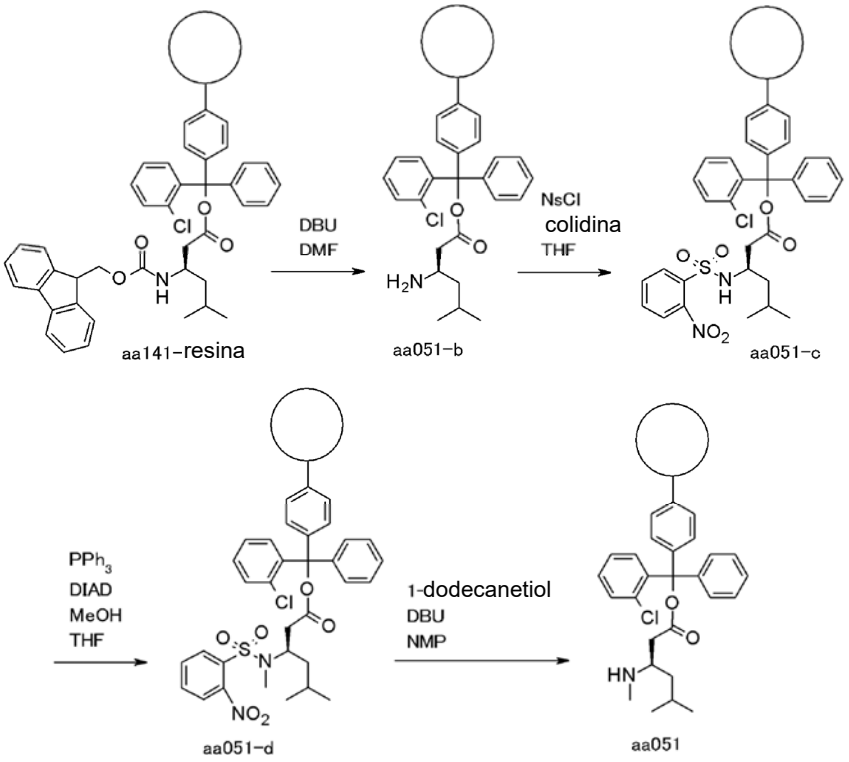
[0796]

Compuesto aa032-resina (resina de (3S)-3-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ácido ilbutanoico-2-clorotritil, Fmoc-EtAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip) (18,3 g, cantidad de carga 0,350 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-

resina usando el Compuesto aa032 obtenido ((3S)-3-[etilo(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ácido ilbutanoico, Fmoc-EtAsp-pip) (0,33 g, 0,732 mmol).

[0797]

Síntesis del Compuesto aa051 (resina de (3R)-5-metil-3-(metilamino)ácido hexanoico-2-clorotritil, H-D-MeLeu-(C#CH2)-O-Trt(2-Cl)resina)



[0798]

A un recipiente de reacción equipado con un filtro se le añadió el Compuesto aa141-resina (100 mg, 0,0499 mmol, 0,499 mmol/g) y DCM deshidratado (1,0 mL), y la resina se hinchó. Se retiró el DCM y luego la resina se lavó con

DMF deshidratado (0,7 mL) dos veces. Se añadió una solución de desprotección de Fmoc (una solución (2% v/v) de diazabicicloundeceno (DBU) en DMF, 0,7 mL), el recipiente se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se retiró la solución de reacción. La resina se lavó con THF deshidratado (0,7 mL) cuatro veces para obtener el Compuesto aa051-b cargado de resina.

[0799]

A esto se le añadió una solución de cloruro de nosilo/THF deshidratado (usando 0,35 mL de la solución preparada a 0,88 g/7 mL; 0,20 mmol) y una solución de colidina/THF (usando 0,35 mL de la solución preparada diluyendo colidina (1,35 mL) a 7 mL con THF; 0,50 mmol), y el recipiente se agitó a 40 C durante dos horas. Luego, se retiró la solución de reacción y la resina se lavó con THF deshidratado (0,7 mL) cuatro veces, y luego se lavó con DCM deshidratado (0,7 mL) cuatro veces para obtener el Compuesto aa051-c cargado de resina.

[0800]

Este se hinchó con DCM deshidratado (1,0 mL) y se lavó con THF deshidratado (0,7 mL) cuatro veces, después de lo cual se utilizó una solución de trifenilfosfina/THF deshidratado (66,0 mg/0,7 mL, 0,25 mmol), metanol (0,020 mL, 0,50 mmol), se añadieron azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (0,05 mL, 0,25 mmol), y el recipiente se agitó a 40 C durante 30 minutos. Luego, la solución de reacción se retiró y la resina se lavó con THF deshidratado (0,7 mL) cuatro veces, luego se lavó con DCM deshidratado (0,7 mL) cuatro veces para obtener el Compuesto aa051-d cargado de resina.

[0801]

Este se hinchó con DCM deshidratado (1,0 mL) y se lavó con NMP deshidratado (0,7 mL) cuatro veces, después de lo cual se utilizó una solución de DBU/NMP (usando 0,35 mL de la solución preparada diluyendo DBU (0,4 mL) a 3,5 mL con NMP deshidratado) y una solución de 1-dodecanotiol/NMP (usando 0,35 mL de la solución preparada al suavizar 1-dodecanotiol (1,2 mL) a 3,5 mL con NMP deshidratado) y el recipiente se agitó a 40 °C durante una hora. Luego, la solución de reacción se retiró y la resina se lavó con NMP deshidratado (0,7 mL) cuatro veces, luego se lavó con DCM deshidratado (0,7 mL) cuatro veces para obtener el Compuesto aa051 cargado de resina.

[0802]

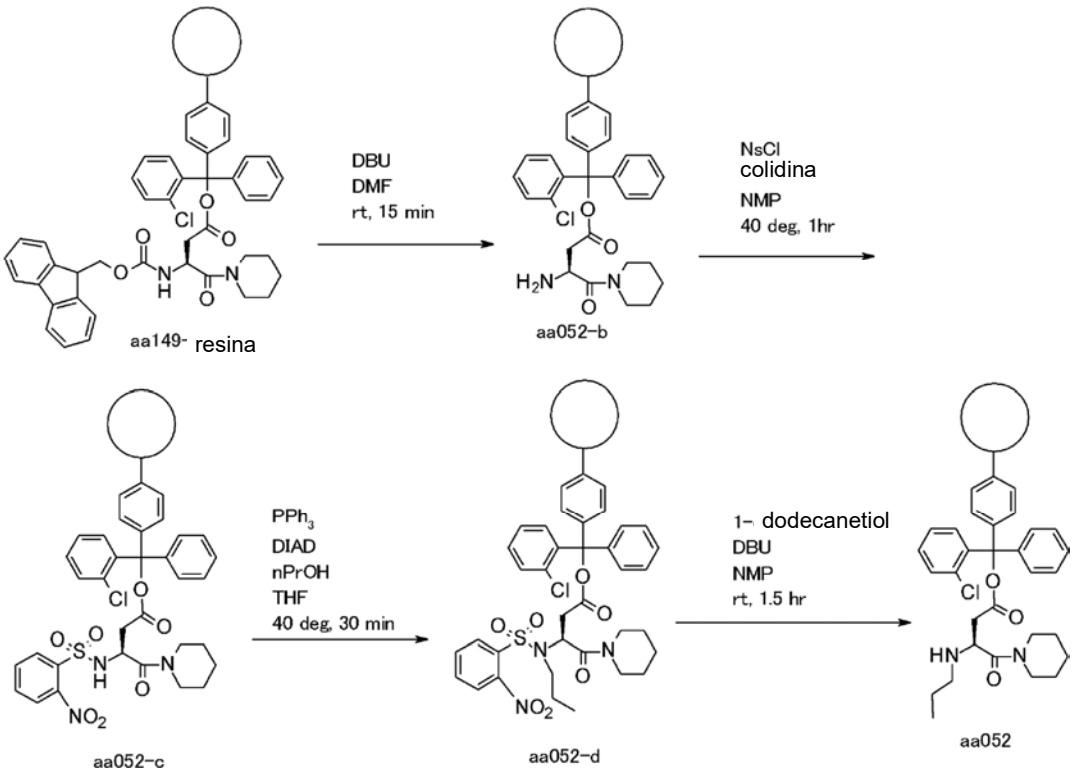
Una pequeña cantidad del Compuesto aa051 cargado con resina se escindió de la resina con TFE/DCM (1/1) y la estructura del aminoácido se confirmó mediante LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 160 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,30 minutos (condición de análisis SQDAA05)

[0803]

Síntesis del Compuesto aa052 (resina de (3S)-4-oxo-4-piperidin-1-il-3-(propilamino)ácido butanoico-2-clorotritil, H-nPrAsp-O-Trt(2-Cl))



[0804]

En un recipiente de reacción equipado con un filtro, se colocaron el Compuesto aa149-resina (3 g, 1,36 mmol, 0,452 mmol/g) y DCM deshidratado (30 mL), y el recipiente se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El DCM se retiró aplicando presión de nitrógeno, después de lo cual se añadió DMF deshidratado (30 mL) y el DMF se retiró aplicando presión de nitrógeno. Esta operación se realizó cuatro veces. Se añadió una solución al 2% de DBU en DMF (18 mL), el recipiente se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y la solución de reacción se retiró aplicando presión de nitrógeno. Se añadió NMP deshidratado (30 mL) y el NMP se retiró aplicando presión de nitrógeno. Esta operación se

realizó seis veces para obtener el Compuesto aa052-b cargado de resina.

[0805]

Se le añadió NMP deshidratado (30 mL) y el NMP se retiró aplicando presión de nitrógeno. Esta operación se realizó seis veces. Se añadió una solución de NsCl (1,20 g, 5,42 mmol) en NMP deshidratado (30 mL) y colidina (1,8 mL, 13,6 mmol) y el recipiente se agitó a 40 °C durante una hora, después de lo cual se retiró la solución de reacción aplicando presión de nitrógeno. Se añadió NMP deshidratado (30 mL) y el NMP se retiró aplicando presión de nitrógeno. Esta operación se realizó seis veces para obtener el Compuesto aa052-c cargado de resina.

[0806]

Se le colocó DCM deshidratado (30 mL) y el recipiente se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El DCM se retiró aplicando presión de nitrógeno, después de lo cual se añadió DCM deshidratado (25 mL) y el DCM se retiró aplicando presión de nitrógeno. Esta operación se realizó dos veces. Se añadió THF deshidratado (25 mL) y el THF se retiró aplicando presión de nitrógeno. Esta operación se realizó cuatro veces. Se añadió una solución de trifenilfosfina (1,78 g, 6,78 mmol), DIAD (1,34 mL, 6,78 mmol) y 1-propanol (1,02 mL, 13,6 mmol) en THF (30 mL), el recipiente se agitó a 40 °C durante 30 minutos y la solución de reacción se retiró aplicando presión de nitrógeno. Se añadió THF deshidratado (25 mL) y el THF se retiró aplicando presión de nitrógeno. Esta operación se realizó cuatro veces. Se añadió DCM deshidratado (25 mL) y el

DCM se retiró aplicando presión de nitrógeno. Esta operación se realizó cuatro veces para obtener el Compuesto aa052-d cargado de resina.

[0807]

En un recipiente de reacción equipado con un filtro, se colocaron el Compuesto aa052-d cargado de resina (600 mg, 0,271 mol, 0,452 mmol/g) y DCM deshidratado (6 mL), y el recipiente se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El DCM se retiró aplicando presión de nitrógeno, después de lo cual se añadió NMP deshidratado (6 mL) y el NMP se retiró aplicando presión de nitrógeno. Esta operación se realizó cuatro veces. Se agregaron una mezcla de NMP deshidratado y DBU (9/1, 2,4 mL) y una mezcla de NMP deshidratado y dodecanotiol (3/1, 3 mL), el recipiente se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y la solución de reacción se retiró aplicando presión de nitrógeno. Se añadió NMP deshidratado (6 mL) y el NMP se retiró aplicando presión de nitrógeno. Esta operación se realizó cuatro veces. Se añadió DCM deshidratado (6 mL) y el DCM se retiró aplicando presión de nitrógeno. Esta operación se realizó cuatro veces para obtener el Compuesto aa052 cargado de resina.

[0808]

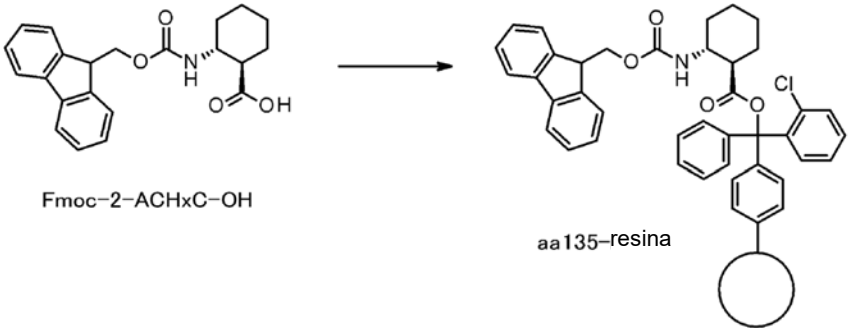
Una pequeña cantidad del Compuesto aa052 cargado con resina se escindió de la resina con TFE/DCM (1/1) y la estructura del aminoácido se confirmó mediante LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 243 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,30 minutos (condición de análisis SQDFA05)

[0809]

Síntesis del Compuesto aa135-resina (resina de (1R,2R)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)ciclohexano-1-ácido carboxílico-2-clorotritil, Fmoc-2-ACHxC-O-Trt(2-Cl)resina)

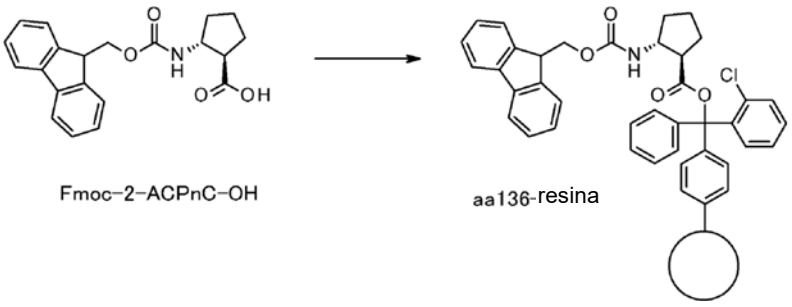


[0810]

El Compuesto aa135-resina (resina de (1R,2R)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)ciclohexano-1-ácido carboxílico-2-clorotritil, Fmoc-2-ACHxC-O-Trt(2-Cl)resina) (4,38 g, cantidad de carga 0,411 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando (1R,2R)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)ciclohexano-1-ácido carboxílico (Fmoc-2-ACHxC-OH) adquirido de un proveedor comercial (1,12 g, 3,07 mmol) y resina de cloruro de 2-clorotritil (1,60 mmol/g, malla 100-200, DVB al 1%, 3,84 g, 6,14 mmol).

[0811]

Síntesis del Compuesto aa136-resina (resina de (1R,2R)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)ciclopentano-1-ácido carboxílico-2-clorotritil (Fmoc-2-ACPnC-O-Trt(2-Cl)resina)

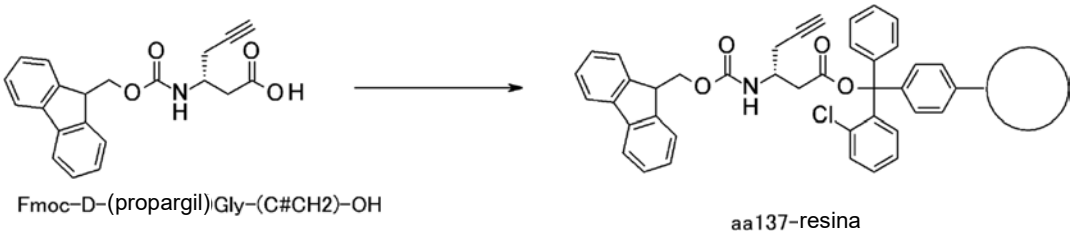


[0812]

El Compuesto aa136-resina (resina de (1R,2R)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)ciclopentano-1-ácido carboxílico-2-clorotritil, Fmoc-2-ACPnC-O-Trt(2-Cl)resina) (1,65 g, cantidad de carga 0,520 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando (1R,2R)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)ciclopentano-1-ácido carboxílico (Fmoc-2-ACPnC-OH) adquirido de un proveedor comercial (0,411 g, 1,17 mmol) y resina de cloruro de 2-clorotritil (1,60 mmol/g, malla 100-200, DVB al 1%, 1,46 g, 2,34 mmol).

[0813]

Síntesis del Compuesto aa137-resina, resina de (3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)hex-5-ynoico ácido-2-clorotritil (Fmoc-D-(Propargil)Gly-(C#CH2)-O-Trt(2-Cl)resina)

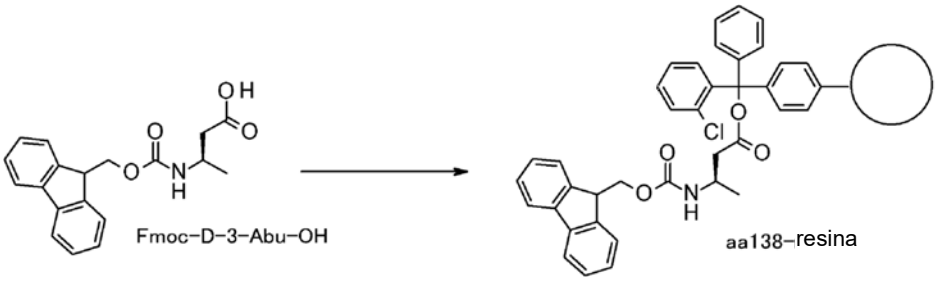


[0814]

El Compuesto aa137-resina (resina de (3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)hex-5-ácido inoico-2-clorotritil, Fmoc-D-(Propargil)Gly-(C#CH2)-O-Trt(2-Cl)resina) (4,18 g, cantidad de carga 0,432 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando (3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)hex-5-ácido inoico (Fmoc-D-(Propargil)Gly-(C#CH2)-OH) adquirido de un proveedor comercial (0,994 g, 2,85 mmol) y resina de cloruro de 2-clorotritil (1,59 mmol/g, 100-200 malla, 1% DVB, 3,58 g, 5,69 mmol).

[0815]

Síntesis del Compuesto aa138-resina, resina de (3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)ácido butanoico-2-clorotritil (Fmoc-D-3-Abu-O-Trt(2-Cl)resina)



[0816]

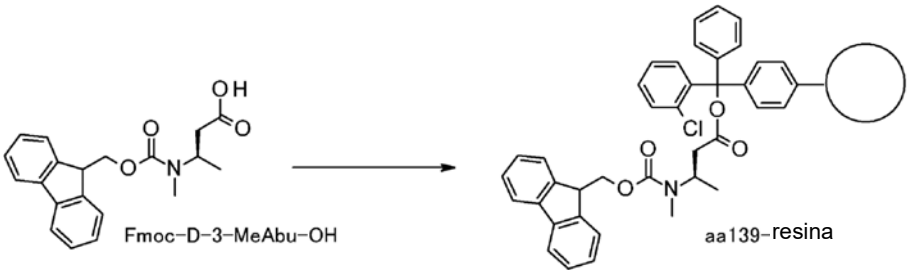
El Compuesto aa138-resina, (3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)ácido butanoico-2-clorotritil (resina Fmoc-D-3-Abu-O-Trt(2-Cl)resina) (33,44 g, cantidad de carga 0,598 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando (3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)ácido butanoico (Fmoc-D-3-Abu-OH) adquirido de un

proveedor comercial (7,1 g, 21,82 mmol) y resina de cloruro de 2-clorotritil (1,6 mmol/g, malla 100-200, DVB al 1%, 27,25 g, 43,6 mmol).

Otro lote sintetizado de la misma manera con una cantidad de carga diferente también se usó para la síntesis de péptidos en los presentes Ejemplos.

[0817]

Síntesis del Compuesto aa139-resina, resina de (3R)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]ácido butanoico-2-clorotritil (Fmoc-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resina)



[0818]

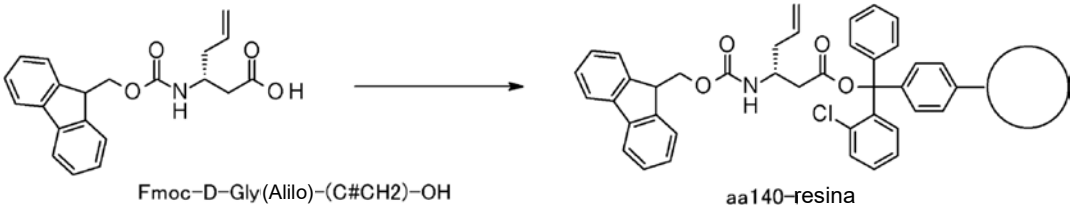
El Compuesto aa139-resina, resina de (3R)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]ácido butanoico-2-clorotritil (Fmoc-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resina) (58,95 g, cantidad de carga 0,536 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando (3R)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]ácido butanoico (Fmoc-D-3-MeAbu-OH) adquirido de un proveedor comercial (11,5 g, 33,9 mmol) y resina de cloruro de 2-clorotritil (1,69 mmol/g, malla 100-200, DVB al 1%, 50 g, 84,5 mmol).

Otro lote sintetizado de la misma manera con una cantidad de carga diferente

también se usó para la síntesis de péptidos en los presentes Ejemplos.

[0819]

Síntesis del Compuesto aa140-resina, resina d (3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)hex-5-ácido enoico-2-clorotritil (Fmoc-D-Gly(Alilo)-(C#CH2)-O-Trt(2-Cl)resina)

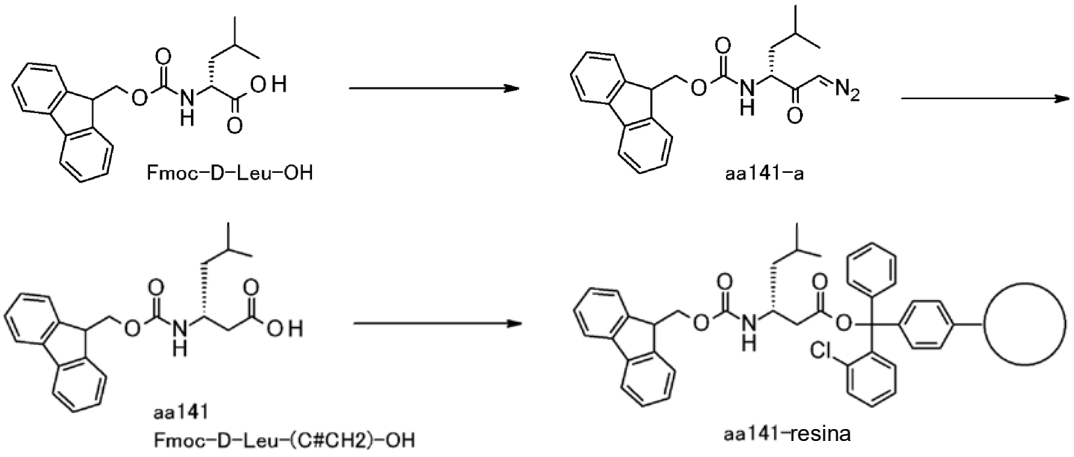


[0820]

Compuesto aa140-resina (resina de (3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)hex-5-ácido enoico-2-clorotritil, Fmoc-D-Gly(Alilo)-(C # CH2)-O-Trt(2-Cl)resina) (4,15 g, cantidad de carga 0,420 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando (3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)hex-5-ácido enoico (Fmoc-D-Gly(Alilo)-(C#CH2)-OH) adquirido de un proveedor comercial (1 g, 2,85 mmol) y resina de cloruro de 2-clorotritil (1,59 mmol/g, 100-200 malla, 1% DVB, 3,58 g, 5,69 mmol).

[0821]

Síntesis del Compuesto aa141-resina, resina de (3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-5-ácido metilhexanoico-2-clorotritil (Fmoc-D-Leu-(C#CH2)-O-Trt(2-Cl)resina)



[0822]

A una mezcla de éter dietílico (30 mL) e hidróxido de potasio acuoso (50%, 12 mL) se le añadió N-metil-N-nitrosoacetamida (n.° CAS 7417-67-6) (3,5 g, 29,5 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La capa de éter dietílico se separó y se añadieron gránulos de hidróxido de potasio para preparar una solución de diazometano. Adicionalmente, se prepararon dos lotes de la solución de diazometano a la misma escala y se usaron para la siguiente reacción.

[0823]

Se disolvió Fmoc-D-Leu-OH (N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-D-leucina) (5 g, 14,15 mmol) en tolueno y el disolvente se evaporó a presión reducida. Esta operación se realizó tres veces. El residuo se disolvió en THF (40,4 mL) y se enfrió en un baño de hielo con sal. Se le añadieron gota a gota N-metilmorfolina (2,022 mL, 18,39 mmol) y cloroformiato de etilo (1,766 mL, 18,39 mmol), respectivamente. Después de agitar en el baño de hielo con sal durante 20

minutos, se añadió la solución de diazometano preparada (28,3 mmol) a temperatura ambiente tres veces a intervalos de 30 minutos. El progreso de la reacción se confirmó mediante LC/MS. La solución de reacción se enfrió a 0 °C y se diluyó con éter dietílico, después de lo cual se añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10% y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener aa141-a (5 g, 13,24 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 378,3 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,89 min (condición de análisis SQDFA05)

[0824]

Una solución de aa141-a (4 g, 10,59 mmol) en THF (42,4 mL) se enfrió a 0 C, agua (4,24 mL), trifluoroacetato de plata (0,257 g, 1,165 mmol) y N-metilmorfolina (2,91 mL, 26,5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de confirmar la finalización de la reacción mediante LC/MS, la solución de reacción se enfrió a 0 C y se diluyó con éter dietílico (40 mL). A la mezcla se le añadió una solución acuosa de ácido cítrico (10%), que se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se trituró con hexano/acetato de etilo, y el sólido se recogió

mediante filtración para obtener el compuesto diana, aa141 ((3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-5-ácido metilhexanoico, Fmoc-D-Leu-(C#CH2)-OH) (4 g, 82%).

LCMS (ESI) m/z = 368,3 (M+H)+

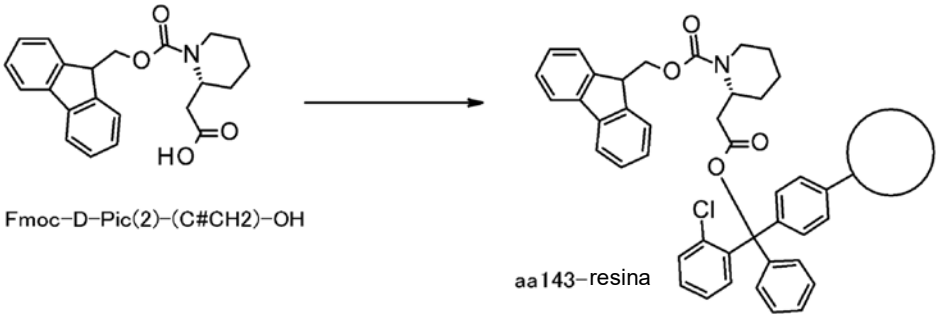
Tiempo de retención: 0,85 min (condición de análisis SQDFA05)

[0825]

El Compuesto aa141-resina (resina de (3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-5-metilhexanoico -2-clorotritil, Fmoc-D-Leu-(C#CH2)-O-Trt(2-Cl)resina) (4,1 g, cantidad de carga 0,349 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando aa141 ((3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-5- ácido metilhexanoico, Fmoc-D-Leu-(C#CH2)-OH) (1,045 g, 2,85 mmol) y resina de cloruro de 2-clorotritil (1,59 mmol/g, malla 100-200, 1% DVB, 3,58 g, 5,69 mmol).

[0826]

Síntesis del Compuesto aa143-resina, resina de (R)-2-[1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)piperidin-2-il]ácido acético-2-clorotritil (Fmoc-D-Pic(2)-(C#CH2)-O-Trt(2-Cl)resina)

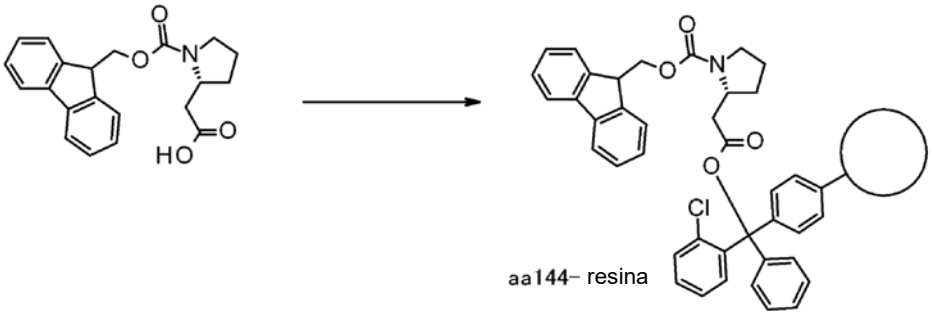


[0827]

El Compuesto aa143-resina, resina de (R)-2-[1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)piperidin-2-il]ácido acético-2-clorotritil (Fmoc-D-Pic(2)-(C#CH2)-O-Trt(2-Cl)resina) (4,27 g, cantidad de carga 0,347 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando (R)-2-[1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)piperidin-2-il]ácido acético (Fmoc-D-Pic(2)-(C#CH2)-OH) (1,01 g, 2,76 mmol) adquirido de un proveedor comercial y cloruro de 2-clorotritil resina (1,6 mmol/g, malla 100-200, DVB al 1%, 3,84 g, 6,14 mmol).

[0828]

Síntesis del Compuesto aa144-resina, resina de 2-[(2R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)pirrolidin-2-il]ácido acético-2-clorotritil (Fmoc-D-Pro-(C#CH2)-O-Trt(2-Cl)resina)



aa144– resina

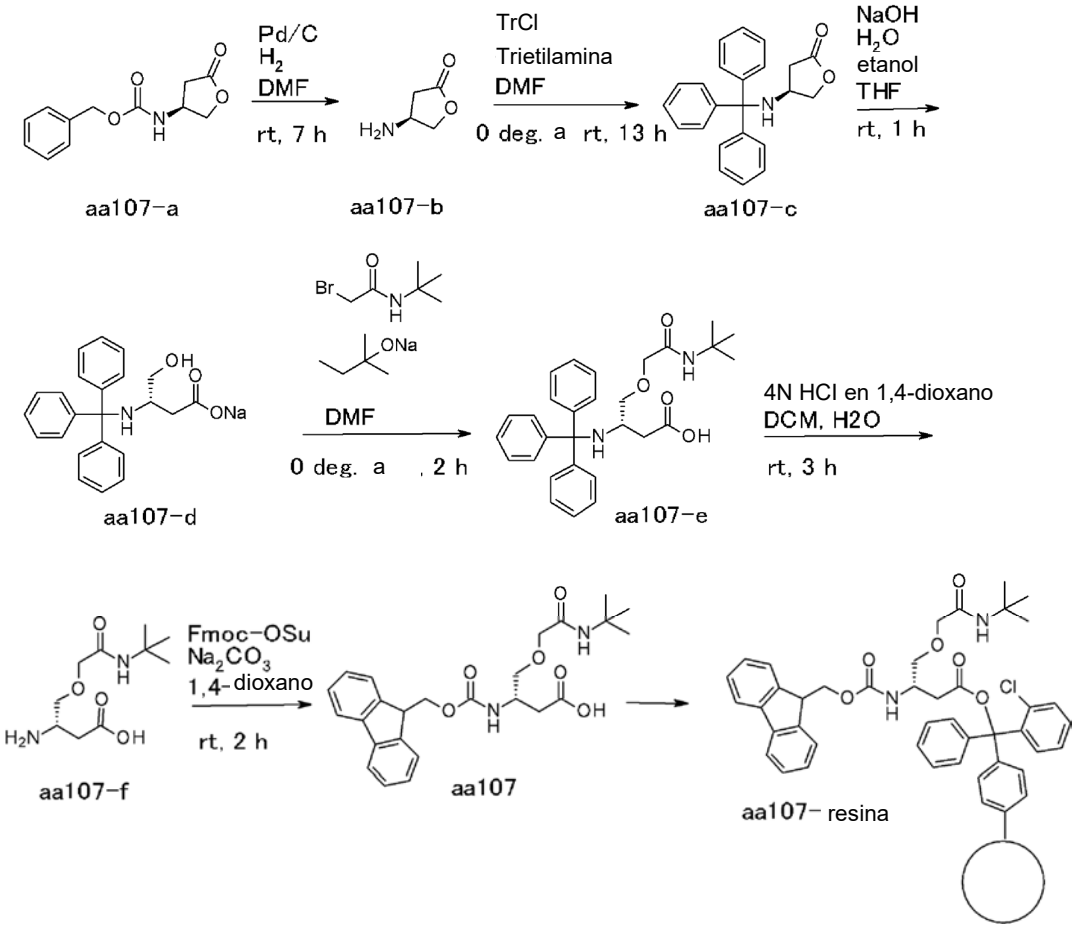
[0829]

El Compuesto aa144-resina (resina de 2-[(2R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)pirrolidin-2-il]ácido acético-2-clorotritil, Fmoc-D-Pro-(C#CH2)-O-Trt(2-Cl)resina) (7,19 g, cantidad de carga 0,377 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando 2-[(2R)-

1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)pirrolidin-2-il]ácido acético (Fmoc-D-Pro-(C#CH2)-OH) (1 g, 2,85 mmol) adquirido de un proveedor comercial y resina de cloruro de 2-clorotritil (1,6 mmol/g , malla 100-200, DVB al 1%, 7 g, 21,39 mmol).

[0830]

Síntesis del Compuesto aa107-resina, resina de (3S)-4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetoxi]-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)ácido butanoico-2-clorotritil (Fmoc-D-Ser(NtBu-Aca)-(C#CH2)-O-Trt(2-Cl)resina)



[0831]

Al Compuesto aa107-a ((S)-β-(carbobenzoxiamino)-γ-butirolactona) (15 g, 63,8 mmol) y paladio sobre carbono (5 g, 30% en peso) se les añadió DMF (180 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la atmósfera fue reemplazada por una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante siete horas y se filtró a través de celite. La celite se lavó dos veces con DMF (25 mL) y el residuo resultante se concentró para obtener el Compuesto aa107-b como un producto crudo (6,0 g, 93%). Esto se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

[0832]

El Compuesto aa107-b obtenido (6,0 g, 59,3 mmol) se disolvió en DMF (170 mL) y se enfrió a 0 C. A la solución de reacción se le añadió trietilamina (24,8 mL, 178 mmol), después de lo cual se añadió lentamente, gota a gota, una solución de cloruro de tritilo (TrCl) (18,2 g, 65,3 mmol) en DMF (130 mL) durante 20 minutos. La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el Compuesto aa107-c (17 g, 83%).

LCMS (ESI) m/z = 366 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,65 minutos (condición de análisis SQDAA50)

[0833]

El Compuesto aa107-c obtenido (20,8 g, 60,6 mmol) y el hidróxido de sodio

(2,66 g, 66,6 mmol) se disolvieron en una solución de agua/etanol/THF (1,14 L, 1/5/5), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y la solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener el Compuesto aa107-d (23,9 g, cuant.).

LCMS (ESI) m/z = 384 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,47 minutos (condición de análisis SQDAA50)

[0834]

El Compuesto aa107-d obtenido (6 g, 15,7 mmol) se disolvió en DMF (50 mL) y se enfrió a 0 C. Se le añadió una solución de *tert*-pentóxido de sodio (46,9 mmol) en tolueno (14,8 mL) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Luego, una solución de 2-bromo-N-(*tert*-butil)acetamida (n.° CAS 57120-58-8) (4,56 g, 23,5 mmol) en DMF (15 mL) se añadió a 0 C. La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante cinco horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetato de amonio acuoso (AA)/metanol 10 mM) para obtener el Compuesto aa107-e (5,9 g, 79%).

LCMS (ESI) m/z = 497 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,60 minutos (condición de análisis SQDAA50)

[0835]

El Compuesto aa107-e obtenido (5,0 g, 10,5 mmol) se disolvió en DCM/agua (140 mL, 5/2) y se añadió ácido clorhídrico acuoso 4 N/1,4-dioxano (42,1 mL,

169 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, luego se añadió agua (40 mL) y la mezcla se lavó dos veces con n-hexano (100 mL). La solución acuosa resultante que contiene el Compuesto aa107-f se usó como tal para la siguiente reacción.

LCMS (ESI) m/z = 233 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,27 minutos (condición de análisis SQDFA05)

[0836]

A la solución acuosa anterior del Compuesto aa107-f (aprox. 90 mL) se le añadieron carbonato de sodio (27,8 g, 263 mmol) y una solución de Fmoc-OSu (4,25 g, 12,6 mmol) en 1,4-dioxano (75 mL). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, después de lo cual se añadieron TBME (300 mL) y ácido clorhídrico acuoso 2 N (150 mL). La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante luego se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%) para obtener el Compuesto aa107 ((3S)-4-[2 -(*tert*-butilamino)-2-oxoetoxi]-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)ácido butanoico, Fmoc-D-Ser(NtBu-Aca)-(C#CH2)-OH) (2,3 g, 48,2 % a través de dos pasos).

LCMS (ESI) m/z = 455 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,75 minutos (condición de análisis SQDFA05)

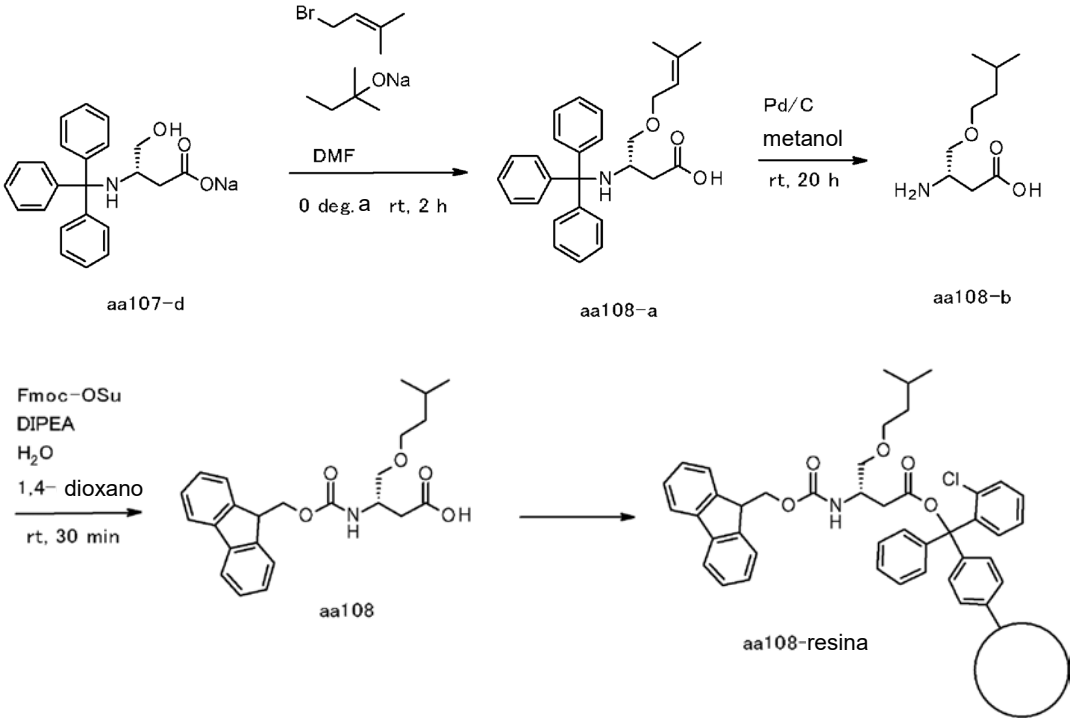
[0837]

El Compuesto aa107-resina (resina de (3S)-4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetoxi]-3-

(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)ácido butanoico-2-clorotritil, Fmoc-D-Ser(NtBu-Aca)-(C#CH2)-O-Trt(2-Cl)resina) (4 g, cantidad de carga 0,279 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando el Compuesto aa107 ((3S)-4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetoxi]-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)ácido butanoico, Fmoc-D-Ser(NtBu-Aca)-(C#CH2)-OH) (1 g, 2,2 mmol) y resina de cloruro de 2-clorotritil (1,6 mmol/g, malla 100-200, DVB al 1%, 3,43 g, 5,5 mmol).

[0838]

<u>Síntesis del Compuesto aa108-resina, resina de (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(3-metilbutoxi)ácido butanoico-2-clorotritil (Fmoc-D-Ser(iPen)-(C#CH2)-O-Trt(2-Cl)resina)</u>



[0839]

El Compuesto aa107-d (6 g, 15,7 mmol) se disolvió en DMF (103 mL) y se enfrió a 0 C. A la solución de reacción se le añadió una solución de *tert*-pentóxido de sodio (46,9 mmol) en tolueno (14,1 mL) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Luego, se añadió 1-bromo-3-metil-2-buteno (2,71 mL, 23,5 mmol) a 0 C. La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante cuatro horas. Adicionalmente, se añadió 1-bromo-3-metil-2-buteno (0,9 mL, 7,8 mmol) y la mezcla se agitó durante cuatro horas. Después de eso, la solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetato de amonio acuoso/metanol 10 mM) para obtener el Compuesto aa108-a (3,4 g, 50,6%).

LCMS (ESI) m/z = 428 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,59 minutos (condición de análisis SQDFA50)

[0840]

El Compuesto aa108-a (3,6 g, 8,38 mmol) y paladio sobre carbono (360 mg, 10% en peso) se mezclaron en metanol (41,9 mL) y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas en atmósfera de hidrógeno. A la solución de reacción se le añadieron ácido fórmico y DMSO, y la mezcla se decantó con hexano (100 mL) y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%) para obtener el

Compuesto aa108-b (600 mg, 38%).

LCMS (ESI) m/z = 190 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,15 minutos (condición de análisis SQDFA50)

[0841]

El Compuesto aa108-b obtenido (600 mg, 3,17 mmol) se disolvió en agua (3,6 mL), se añadió DIPEA (2,49 mL, 14,3 mmol) y se añadió Fmoc-OSu (1,07 g, 3,17 mmol) como una solución en 1,4-dioxano (4,75 mL). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió agua (4 mL) y la mezcla se extrajo con hexano/éter (3 mL, 3/1) dos veces. Se añadió hidrogenosulfato de potasio ($KHSO_4$) (1,62 g, 14,3 mmol) a la capa acuosa, que se extrajo con acetato de etilo (20 mL) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera/agua (1/1, 15 mL) dos veces, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, luego se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el Compuesto aa108 ((3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(3-metilbutoxi)ácido butanoico, Fmoc-D-Ser(iPen)-(C#CH2)-OH) (1,2 g, 92%).

LCMS (ESI) m/z = 412 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,91 min (condición de análisis SQDFA05)

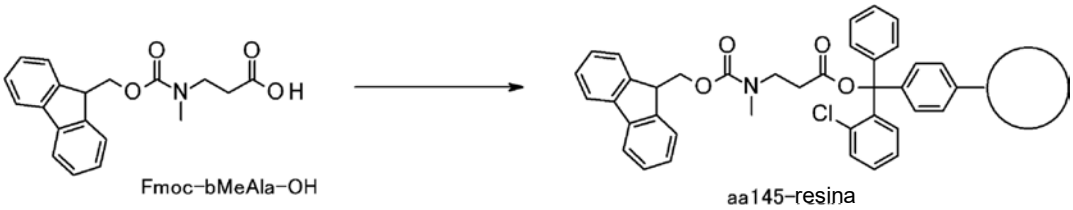
[0842]

El Compuesto aa108-resina (resina de (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(3-metilbutoxi)ácido butanoico-2-clorotritil, Fmoc-D-Ser(iPen)-(C#CH2)-O-Trt(2-Cl)resina) (434 mg, cantidad de carga 0,415 mmol/g)

se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando el Compuesto aa108 ((3S)-3-(9H- fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(3-metilbutoxi)ácido butanoico, Fmoc-D-Ser(iPen)-(C#CH2)-OH) (0,1 g, 0,243 mmol) y resina de cloruro de 2-clorotritil (1,6 mmol/g, malla 100-200, DVB al 1%, 0,380 g, 0,61 mmol).

[0843]

Síntesis del Compuesto aa145-resina, resina de 3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]ácido propanoico-2-clorotritil (Fmoc-bMeAla-O-Trt(2-Cl)resina)

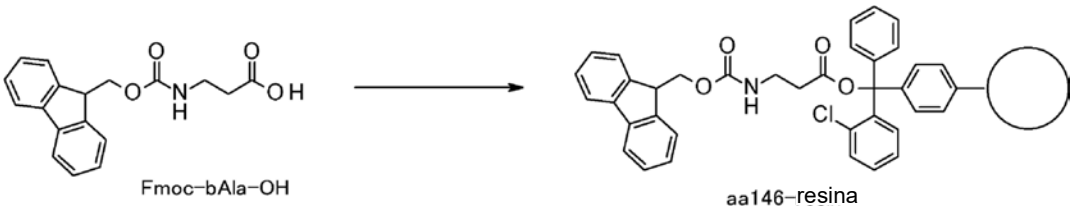


[0844]

El Compuesto aa145-resina (resina de 3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]ácido propanoico-2-clorotritil, Fmoc-bMeAla-O-Trt(2-Cl)resina) (4,34 g, cantidad de carga 0,449 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando 3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]ácido propanoico (Fmoc-bMeAla-OH) (1 g, 3,07 mmol) adquirido de un proveedor comercial y resina de cloruro de 2-clorotritil (1,6 mmol/g, malla 100-200, DVB al 1%, 3,84 g, 6,15 mmol).

[0845]

Síntesis del Compuesto aa146-resina, resina de 3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)ácido propanoico-2-clorotritil (Fmoc-bAla-O-Trt(2-Cl)resina)

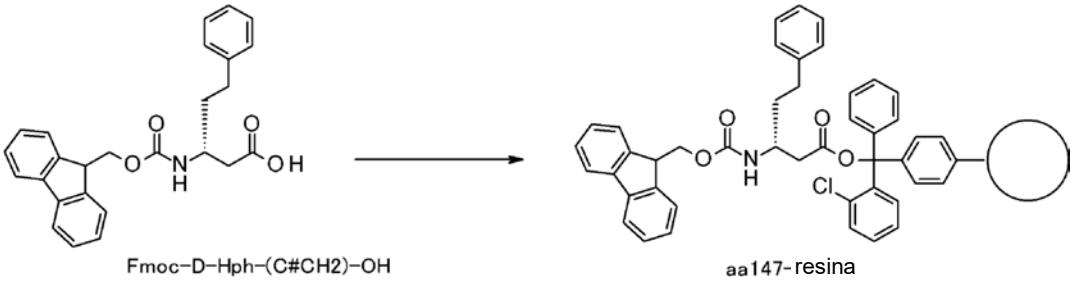


[0846]

El Compuesto aa146-resina (resina de 3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)ácido propanoico-2-clorotritil, Fmoc-bAla-O-Trt(2-Cl)resina) (37,86 g, cantidad de carga 0,528 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando 3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)ácido propanoico (Fmoc-bAla-OH) (8 g, 25,7 mmol) adquirido de un proveedor comercial y resina de cloruro de 2-clorotritil (1,6 mmol/g, malla 100-200, DVB al 1%, 32,1 g, 51,4 mmol).

[0847]

Síntesis del Compuesto aa147-resina, resina de (3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-5-ácido fenilpentanoico-2-clorotritil (Fmoc-D-Hph-(C#CH2)-O-Trt(2-Cl)resina)

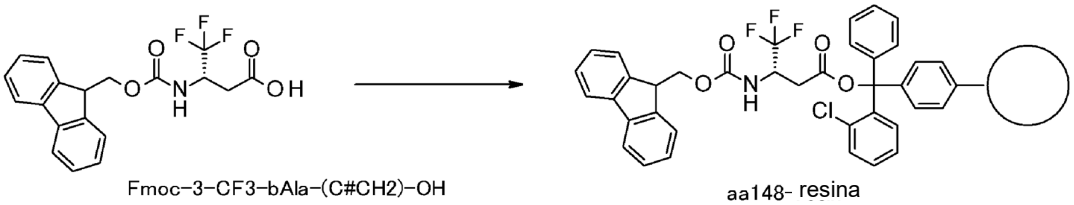


[0848]

El Compuesto aa147-resina (resina de (3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-5-ácido fenilpentanoico-2-clorotritil, Fmoc-D-Hph-(C#CH2)-O-Trt(2-Cl)resina) (3,61 g, cantidad de carga 0,415 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando (3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-5-ácido fenilpentanoico (Fmoc-D-Hph-(C#CH2)-OH) (1 g, 2,41 mmol) adquirido de un proveedor comercial y resina de cloruro de 2-clorotritil (1,6 mmol/g, malla 100-200, 1% DVB, 3,03 g , 4,82 mmol).

[0849]

Síntesis del Compuesto aa148-resina, resina de (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4,4,4-ácido trifluorobutanoico-2-clorotritil (Fmoc-3-CF3-bAla-(C#CH2)-O-Trt(2-Cl)resina)

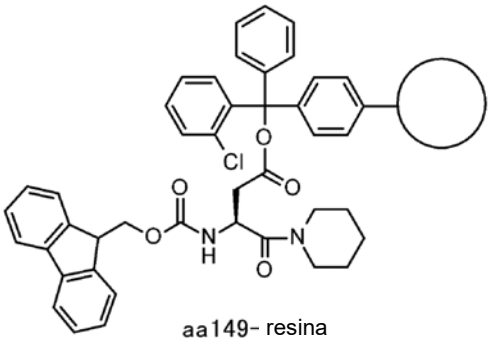


[0850]

El Compuesto aa148-resina, resina de (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4,4,4-ácido trifluorobutanoico-2-clorotritil (Fmoc-3-CF3-bAla-(C#CH2)-O-Trt(2-Cl)resina) (2,19 g, cantidad de carga 0,399 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4,4,4-ácido trifluorobutanoico (Fmoc-3-CF3-bAla-(C#CH2)-OH) (0,569 mg, 1,5 mmol) adquirido de un proveedor comercial y resina de cloruro de 2-clorotritil (1,59 mmol/g, malla 100-200, DVB al 1%, 1,89 g, 3 mmol).

[0851]

Síntesis del Compuesto aa149-resina, resina de (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-4-piperidin-1-ácido ilbutanoico-2-clorotritil (Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip)



aa149- resina

[0852]

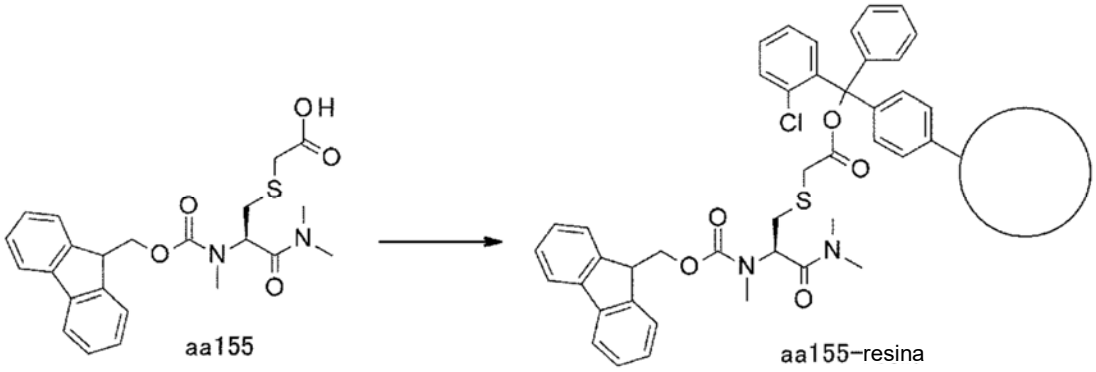
El Compuesto aa149-resina, resina de (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-4-piperidin-1-ácido ilbutanoico-2-clorotritil (Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip) se sintetizó mediante el método descrito en los

documentos WO 2013/100132 o WO 2018/225864.

[0853]

Síntesis del Compuesto aa155-resina, resina de 2-[(2R)-3-(dimetilamino)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-oxopropil]ácido sulfanilacético-2-clorotritil

El aminoácido se cargó sobre la resina de acuerdo con el siguiente esquema.



El Compuesto aa155-resina, resina de 2-[(2R)-3-(dimetilamino)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-oxopropil]ácido sulfanilacético-2-clorotritil (1,54 g, carga cantidad 0,336 mmol/g) se obtuvo mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando el Compuesto aa155 (2-[(2R)-3-(dimetilamino)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-oxopropil]ácido sulfanilacético) (0,46 g, 1, 04 mmol) y resina de cloruro de 2-clorotritil (1,6 mmol/g, malla 100-200, DVB al 1%, 1,3 g, 2,08 mmol).

[0854]

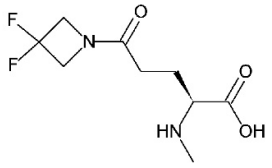
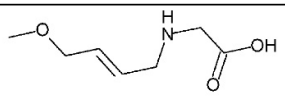
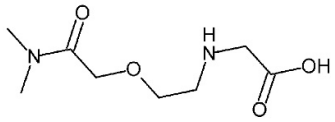
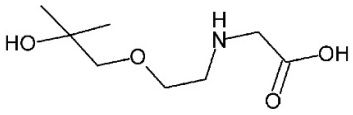
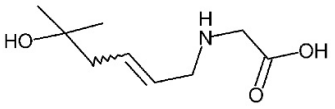
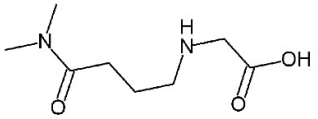
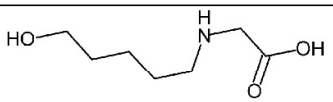
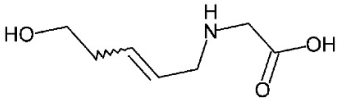
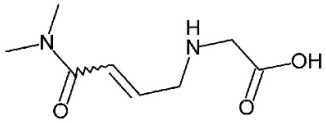
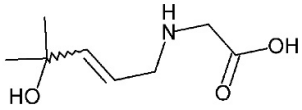
1-3. Síntesis de péptidos en fase sólida mediante un sintetizador automático

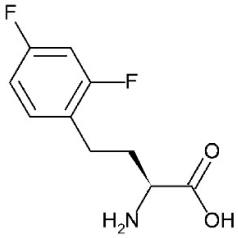
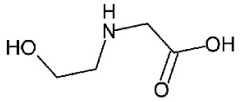
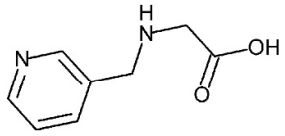
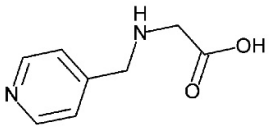
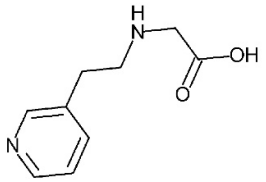
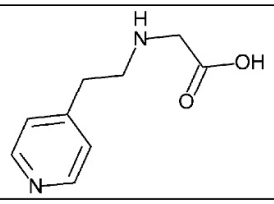
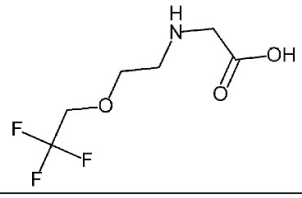
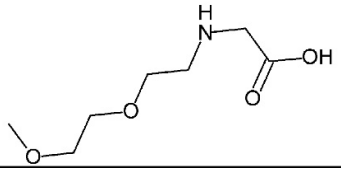
Los compuestos de péptidos cíclicos (Compuestos 1-762, 764-845, 847-1027,

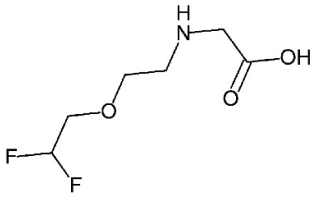
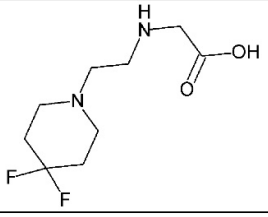
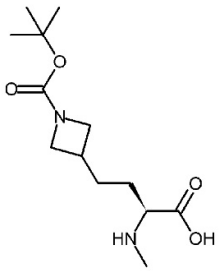
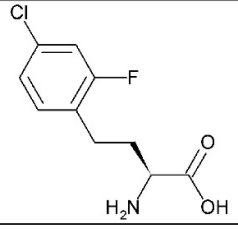
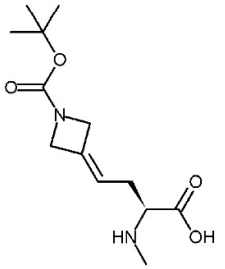
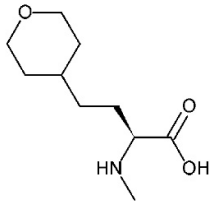
1029-1146, 1148-1410, 1412-2020, 2111, 2143-2151 y 2172-2179) (Tabla 24) se sintetizaron mediante el método descrito en WO 2013/100132 o WO 2018/225864. Los péptidos se sintetizaron mediante el método Fmoc detallado a continuación utilizando un sintetizador de péptidos (Multipep RS; fabricado por Intavis). El procedimiento operativo detallado se realizó de acuerdo con el manual adjunto al sintetizador. La relación entre los nombres formales, las estructuras y las abreviaciones de los respectivos residuos de aminoácidos que constituyen los péptidos cíclicos descritos en la Tabla 24 se entenderá a partir de las Tablas 2 a 7 anteriores y la Tabla 8 a continuación.

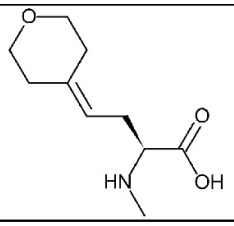
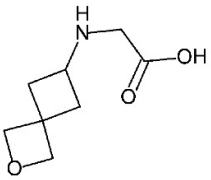
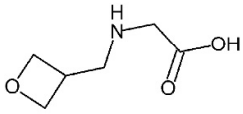
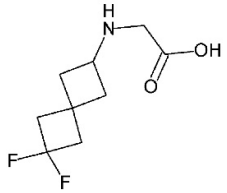
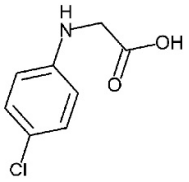
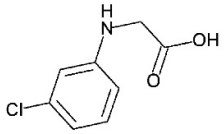
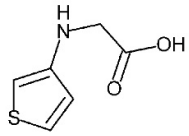
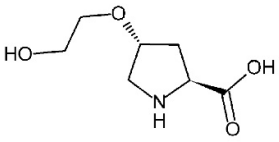
[0855]

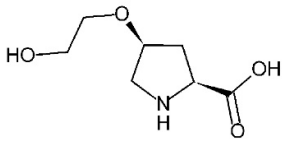
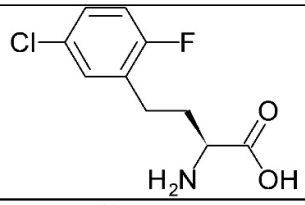
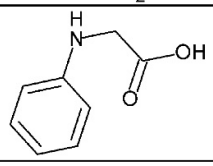
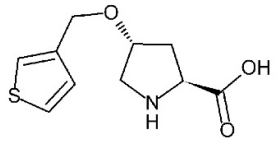
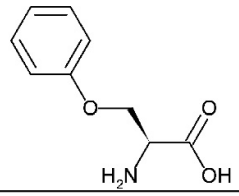
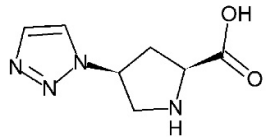
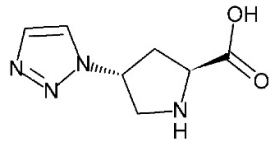
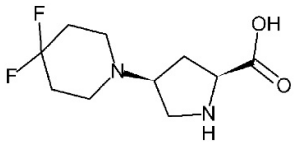
[Tabla 8]

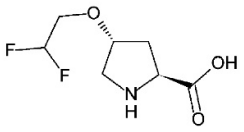
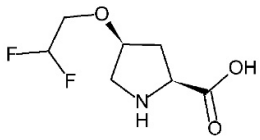
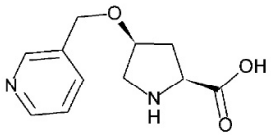
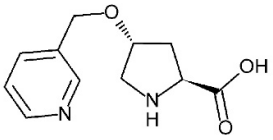
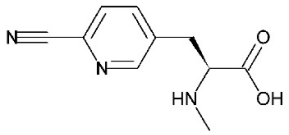
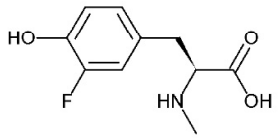
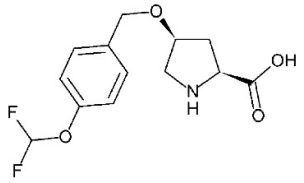
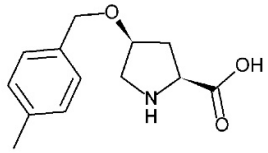
Abreviatura	Fórmula estructural del aminoácido	Nombre
MeGln(Aze-3-F2)		Ácido (2S)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il) -2-(metilamino)-5-oxo-pentanoico
(MeOMeallyl)Gly		Ácido 2-[[(E)-4-metoxibut-2-enil]amino] acético
(DMAOEt)Gly		Ácido 2-[2-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etoxi]etilamino]acético
(HOtBuOEt)Gly		Ácido 2-[2-(2-hidroxi-2-metil-propoxi) etilamino]acético
(HOtBuallyl)Gly		Ácido 2-[[(E)-5-hidroxi-5-metil-hex-2-enil]amino]acético
(Me2NCOnPr)Gly		Ácido 2-[[4-(dimetilamino)-4-oxo-butil] amino]acético
(5-OH-nPent)Gly		Ácido 2-(5-hidroxipentilamino)acético
(HOEtallyl)Gly		Ácido 2-[[(E)-5-hidroxipent-2-enil]amino] acético
(DMFallyl)Gly		Ácido 2-[[(E)-4-(dimetilamino)-4-oxo-but-2-enil]amino]acético
(HOiPrallyl)Gly		Ácido 2-[[(E)-4-hidroxi-4-metil-pent-2-enil]amino]acético

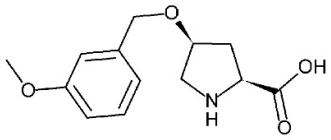
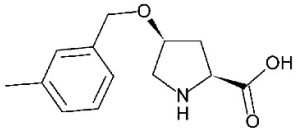
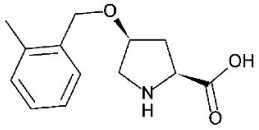
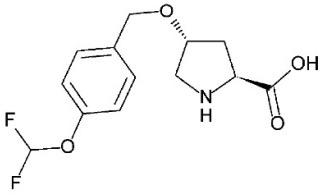
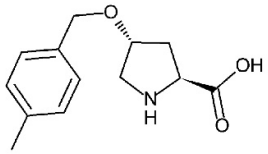
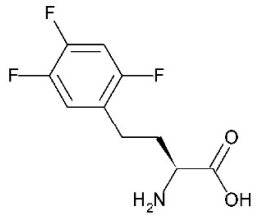
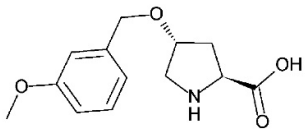
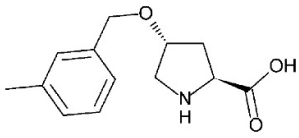
Hph(24-F2)		Ácido (2S)-2-amino-4-(2,4-difluorofenil) butanoico
(HOEt)Gly		Ácido 2-(2-hidroxietilamino)acético
(3-pyr-Me)Gly		Ácido 2-(3-piridilmetilamino)acético
(4-pyr-Me)Gly		Ácido 2-(4-piridilmetilamino)acético
(3-pyr-Et)Gly		Ácido 2-[2-(3-piridil)etilamino]acético
(4-pyr-Et)Gly		Ácido 2-[2-(4-piridil)etilamino]acético
(Et(2-F3)OEt)Gly		Ácido 2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilamino] acético
(MeOEtOEt)Gly		Ácido 2-[2-(2-metoxietoxi)etilamino] acético

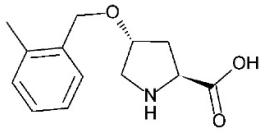
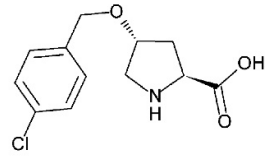
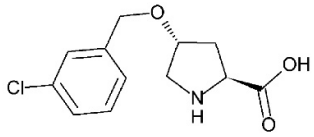
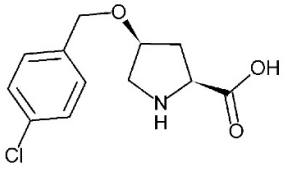
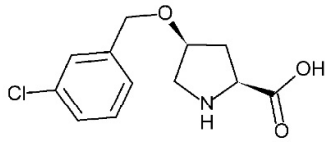
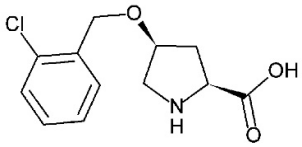
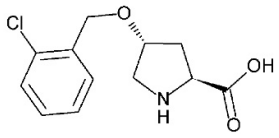
(Et(2-F2)OEt)Gly		Ácido 2-[2-(2,2-difluoroetoxi)etilamino] acético
(pip(4-F2)Et)Gly		Ácido 2-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil) etilamino]acético
MeAbu(BocAze)		Ácido (2S)-4-(1-tert-butoxicarbonilazetidin-3-il)-2-(metilamino)butanoico
Hph(2-F-4-Cl)		Ácido (2S)-2-amino-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)butanoico
MeAbu(BocAzedene)		Ácido (2S)-4-(1-tert-butoxicarbonilazetidin-3-ilidene)-2-(metilamino)butanoico
MeAbu(THP)		Ácido (2S)-2-(metilamino)-4-tetrahidropiran-4-il-butanoico

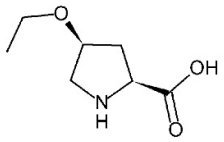
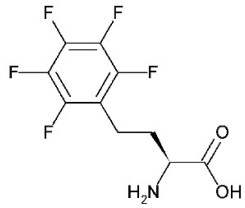
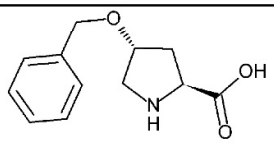
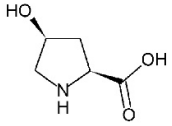
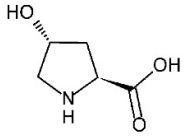
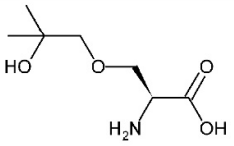
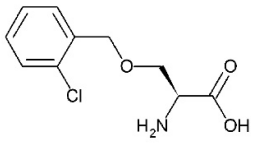
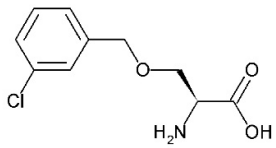
MeAbu(THPdene)		Ácido (2S)-2-(metilamino)-4-tetrahidropiran-4-ilidene-butanoico
(OxecBu)Gly		Ácido 2-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ilamino)acético
(OxeMe)Gly		Ácido 2-(oxetan-3-ilmetilamino)acético
(F2cBucBu)Gly		Ácido 2-[(2,2-difluorospiro[3.3]heptan-6-il)amino]acético
(Ph-4-Cl)Gly		Ácido 2-(4-cloroanilino)acético
(Ph-3-Cl)Gly		Ácido 2-(3-cloroanilino)acético
(3-Thienyl)Gly		Ácido 2-(3-tienilamino)acético
Hyp(2-EtOH)		Ácido (2S,4R)-4-(2-hidroxietoxi)pirrolidin-2-carboxílico

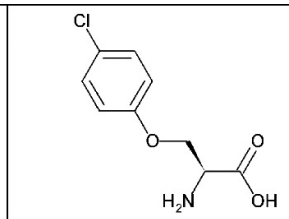
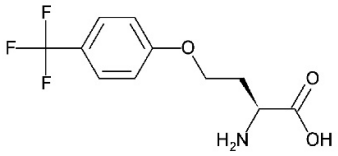
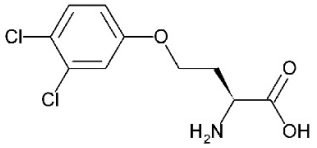
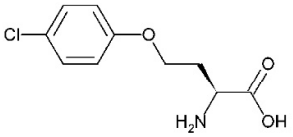
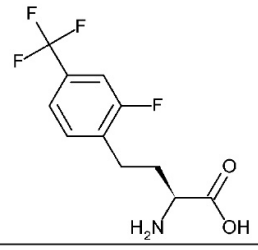
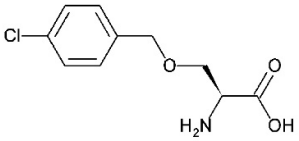
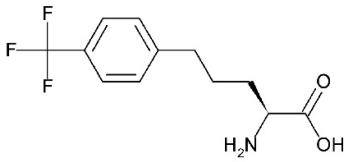
cisHyp(2-EtOH)		Ácido (2S,4S)-4-(2-hidroxietoxi)pirrolidin-2-carboxílico
Hph(2-F-5-Cl)		Ácido (2S)-2-amino-4-(5-cloro-2-fluorofenil)butanoico
PhGly		Ácido 2-anilinoacético
Hyp(3-thie-Me)		Ácido (2S,4R)-4-(3-tienilmetoxi)pirrolidin-2-carboxílico
Ser(Ph)		Ácido (2S)-2-amino-3-fenoxi-propanoico
Pro(4S-Tri)		Ácido (2S,4S)-4-(triazol-1-il)pirrolidin-2-carboxílico
Pro(4R-Tri)		Ácido (2S,4R)-4-(triazol-1-il)pirrolidin-2-carboxílico
cisPro(4-pip-4-F2)		Ácido (2S,4S)-4-(4,4-difluoro-1-piperidil) pirrolidin-2-carboxílico

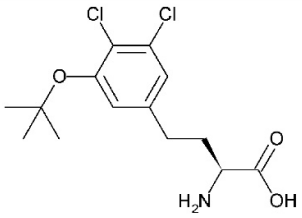
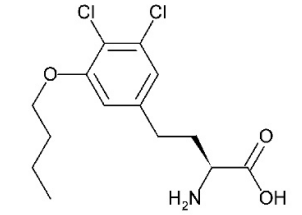
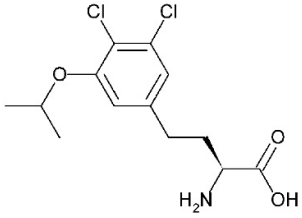
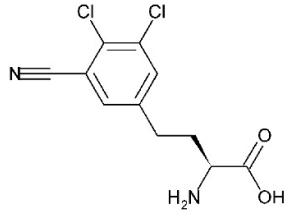
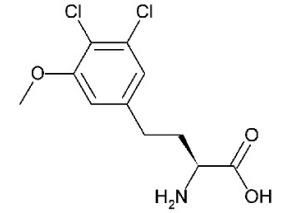
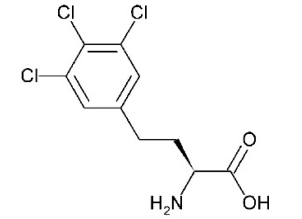
Hyp(Et(2-F2))		Ácido (2S,4R)-4-(2,2-difluoroetoxi) pirrolidin-2-carboxílico
cisHyp(Et(2-F2))		Ácido (2S,4S)-4-(2,2-difluoroetoxi) pirrolidin-2-carboxílico
cisHyp(3-Me-Pyr)		Ácido (2S,4S)-4-(3-piridilmetoxi) pirrolidin-2-carboxílico
Hyp(3-Me-Pyr)		Ácido (2S,4R)-4-(3-piridilmetoxi) pirrolidin-2-carboxílico
MeAla(3-Pyr-4-CN)		Ácido (2S)-3-(6-ciano-3-piridil)-2-(metilamino)propanoico
MeTyr(3-F)		Ácido (2S)-3-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-(metilamino)propanoico
cisHyp(Bzl(4-OCHF2))		Ácido (2S,4S)-4-[[4-(difluorometoxi)fenil] metoxi]pirrolidin-2-carboxílico
cisHyp(Bzl(4-Me))		Ácido (2S,4S)-4-(p-tolilmetoxi)pirrolidin -2-carboxílico

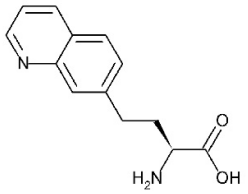
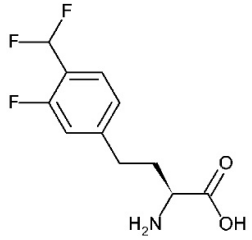
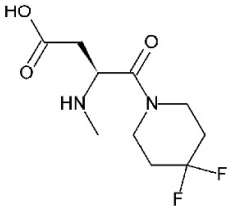
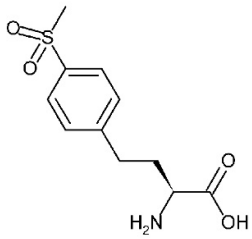
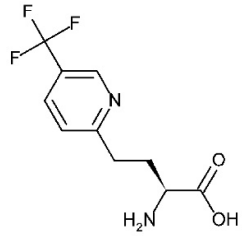
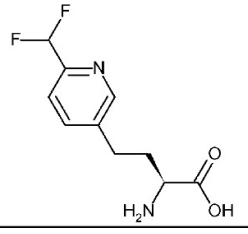
cisHyp(Bzl(3-OMe))		Ácido (2S,4S)-4-[(3-metoxifenil)metoxi] pirrolidin-2-carboxílico
cisHyp(Bzl(3-Me))		Ácido (2S,4S)-4-(m-tolilmetoxi)pirrolidin -2-carboxílico
cisHyp(Bzl(2-Me))		Ácido (2S,4S)-4-(o-tolilmetoxi)pirrolidin -2-carboxílico
Hyp(Bzl(4-OCHF2))		Ácido (2S,4R)-4-[[4-(difluorometoxi)fenil] metoxi]pirrolidin-2-carboxílico
Hyp(Bzl(4-Me))		Ácido (2S,4R)-4-(p-tolilmetoxi)pirrolidin -2-carboxílico
Hph(245-F3)		Ácido (2S)-2-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico
Hyp(Bzl(3-OMe))		Ácido (2S,4R)-4-[(3-metoxifenil)metoxi] pirrolidin-2-carboxílico
Hyp(Bzl(3-Me))		Ácido (2S,4R)-4-(m-tolilmetoxi)pirrolidin -2-carboxílico

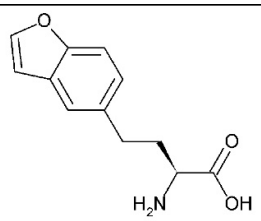
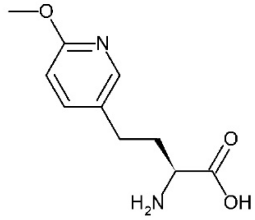
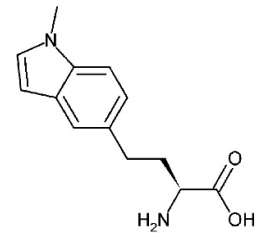
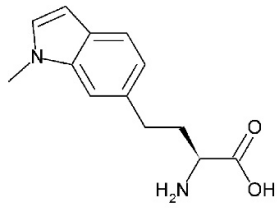
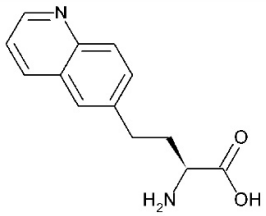
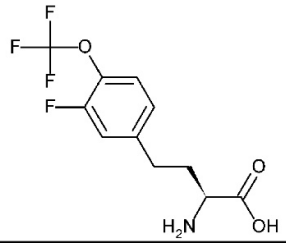
Hyp(Bzl(2-Me))		Ácido (2S,4R)-4-(o-tolilmetoxi)pirrolidin-2-carboxílico
Hyp(Bzl(4-Cl))		Ácido (2S,4R)-4-[(4-clorofenil)metoxi]pirrolidin-2-carboxílico
Hyp(Bzl(3-Cl))		Ácido (2S,4R)-4-[(3-clorofenil)metoxi]pirrolidin-2-carboxílico
cisHyp(Bzl(4-Cl))		Ácido (2S,4S)-4-[(4-clorofenil)metoxi]pirrolidin-2-carboxílico
cisHyp(Bzl(3-Cl))		Ácido (2S,4S)-4-[(3-clorofenil)metoxi]pirrolidin-2-carboxílico
cisHyp(Bzl(2-Cl))		Ácido (2S,4S)-4-[(2-clorofenil)metoxi]pirrolidin-2-carboxílico
Hyp(Bzl(2-Cl))		Ácido (2S,4R)-4-[(2-clorofenil)metoxi]pirrolidin-2-carboxílico

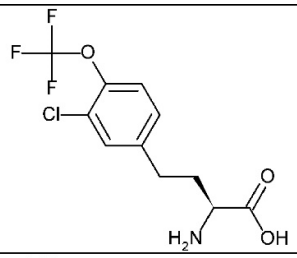
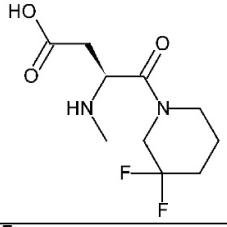
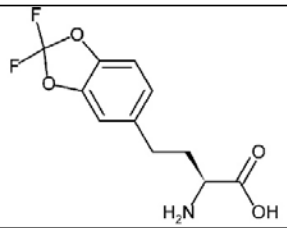
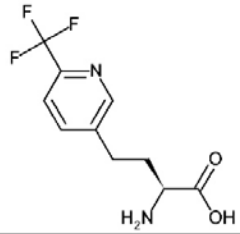
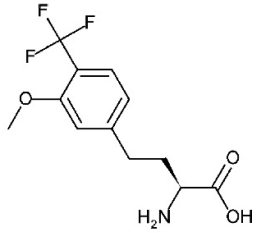
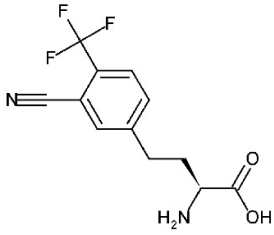
cisHyp(Et)		Ácido (2S,4S)-4-etoxipirrolidin-2-carboxílico
Hph(F5)		Ácido (2S)-2-amino-4-(2,3,4, 5,6-pentafluorofenil)butanoico
Hyp(Bzl)		Ácido (2S,4R)-4-benziloxipirrolidin-2-carboxílico
cisHyp		Ácido (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico
Hyp		Ácido (2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico
Ser(tBuOH)		Ácido (2S)-2-amino-3-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)propanoico
Ser(Bn-2-Cl)		Ácido (2S)-2-amino-3-[(2-clorofenil) metoxi]propanoico
Ser(Bn-3-Cl)		Ácido (2S)-2-amino-3-[(3-clorofenil) metoxi]propanoico

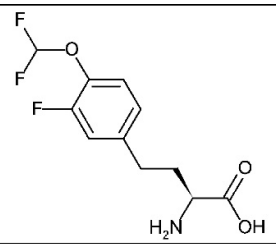
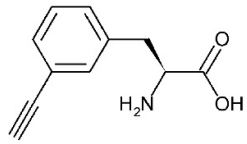
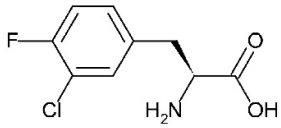
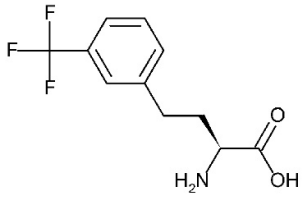
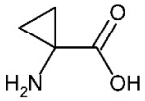
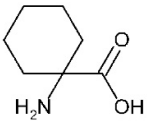
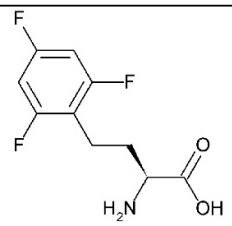
Ser(Ph-4-Cl)		Ácido (2S)-2-amino-3-(4-clorofenoxi) propanoico
Hse(Ph-4-CF3)		Ácido (2S)-2-amino-4-[4-(trifluorometil) fenoxi]butanoico
Hse(Ph-34-Cl2)		Ácido (2S)-2-amino-4-(3,4-diclorofenoxi) butanoico
Hse(Ph-4-Cl)		Ácido (2S)-2-amino-4-(4-clorofenoxi) butanoico
Hph(4-CF3-2-F)		Ácido (2S)-2-amino-4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]butanoico
Ser(Bn-4-Cl)		Ácido (2S)-2-amino-3-[(4-clorofenil) metoxi]propanoico
Phe3(4-CF3)		Ácido (2S)-2-amino-5-[4-(trifluorometil) fenil]pentanoico

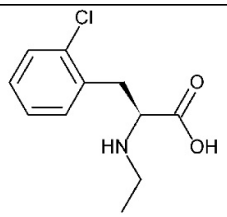
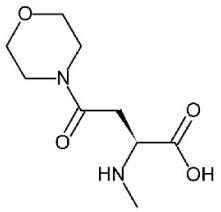
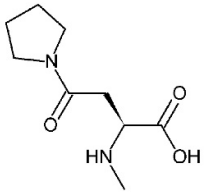
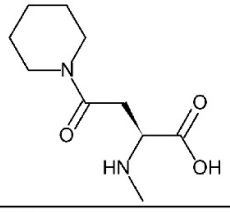
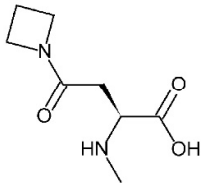
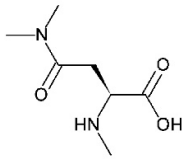
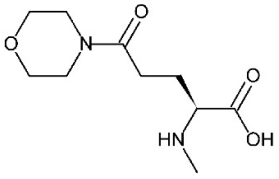
Hph(34-Cl2-5-OtBu)		Ácido (2S)-2-amino-4-(3-tert-butoxi-4,5-dicloro-fenil)butanoico
Hph(34-Cl2-5-OnBu)		Ácido (2S)-2-amino-4-(3-butoxi-4,5-dicloro-fenil)butanoico
Hph(34-Cl2-5-OiPr)		Ácido (2S)-2-amino-4-(3,4-dicloro-5-isopropoxi-fenil)butanoico
Hph(34-Cl2-5-CN)		Ácido (2S)-2-amino-4-(3,4-dicloro-5-ciano-fenil)butanoico
Hph(34-Cl2-5-OMe)		Ácido (2S)-2-amino-4-(3,4-dicloro-5-metoxi fenil)butanoico
Hph(345-Cl3)		Ácido (2S)-2-amino-4-(3,4, 5-triclorofenil)butanoico

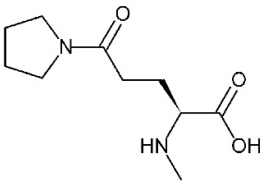
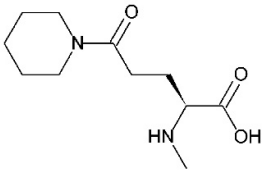
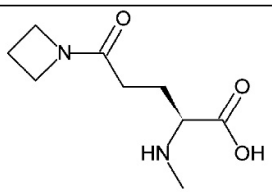
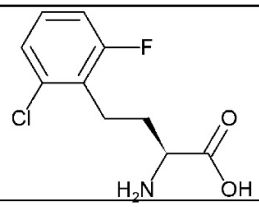
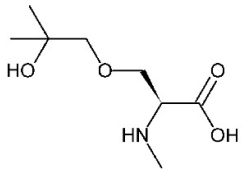
Abu(7-Quino)		Ácido (2S)-2-amino-4-(7-quinolil) butanoico
Hph(3-F-4-CHF2)		Ácido (2S)-2-amino-4-[4-(difluorometil) -3-fluoro-fenil]butanoico
MeAsp-pip(4-F2)		Ácido (3S)-4-(4,4-difluoro-1-piperidil)-3-(metilamino)-4-oxo-butanoico
Hph(4-SO2Me)		Ácido (2S)-2-amino-4-(4-metilsulfonilfenil)butanoico
Abu(2-Pyr-4-CF3)		Ácido (2S)-2-amino-4-[5-(trifluorometil) -2-piridil]butanoico
Abu(3-Pyr-4-CHF2)		Ácido (2S)-2-amino-4-[6-(difluorometil) -3-piridil]butanoico

Abu(5-Bzfr)		Ácido (2S)-2-amino-4-(benzofuran-5-il) butanoico
Abu(3-Pyr-4-OMe)		Ácido (2S)-2-amino-4-(6-metoxi-3-piridil) butanoico
Abu(1-Me-5-Indo)		Ácido (2S)-2-amino-4-(1-metilindol-5-il) butanoico
Abu(1-Me-6-Indo)		Ácido (2S)-2-amino-4-(1-metilindol-6-il) butanoico
Abu(6-Quino)		Ácido (2S)-2-amino-4-(6-quinolil) butanoico
Hph(3-F-4-OCF3)		Ácido (2S)-2-amino-4-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]butanoico

Hph(3-Cl-4-OCF3)		Ácido (2S)-2-amino-4-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]butanoico
MeAsp-pip(3-F2)		Ácido (3S)-4-(3,3-difluoro-1-piperidil)-3-(metilamino)-4-oxo-butanoico
Abu(34-Cate(CF2))		Ácido (2S)-2-amino-4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)butanoico
Abu(3-Pyr-4-CF3)		Ácido (2S)-2-amino-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]butanoico
Hph(3-OMe-4-CF3)		Ácido (2S)-2-amino-4-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]butanoico
Hph(3-CN-4-CF3)		Ácido (2S)-2-amino-4-[3-ciano-4-(trifluorometil)fenil]butanoico

Hph(3-F-4-OCHF2)		Ácido (2S)-2-amino-4-[4-(difluorometoxi)-3-fluoro-fenil]butanoico
Phe(3-C#C)		Ácido (2S)-2-amino-3-(3-etinilfenil) propanoico
Phe(3-Cl-4-F)		Ácido (2S)-2-amino-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)propanoico
Hph(3-CF3)		Ácido (2S)-2-amino-4-[3-(trifluorometil) fenil]butanoico
1-ACPrC		Ácido 1-aminociclopropancarboxílico
cHex		Ácido 1-aminociclohexancarboxílico
Hph(246-F3)		Ácido (2S)-2-amino-4-(2,4,6-trifluorofenil)butanoico

EtPhe(2-Cl)		Ácido (2S)-3-(2-clorofenil)-2-(etilamino) propanoico
MeAsn(mor)		Ácido (2S)-2-(metilamino)-4-morfolino-4-oxo-butanoico
MeAsn(pyrro)		Ácido (2S)-2-(metilamino)-4-oxo-4-pirrolidin-1-il-butanoico
MeAsn(pip)		Ácido (2S)-2-(metilamino)-4-oxo-4-(1-piperidil)butanoico
MeAsn(Aze)		Ácido (2S)-4-(azetidin-1-il)-2-(metilamino)-4-oxo-butanoico
MeAsn(Me2)		Ácido (2S)-4-(dimetilamino)-2-(metilamino)-4-oxo-butanoico
MeGln(mor)		Ácido (2S)-2-(metilamino)-5-morfolino-5-oxo-pentanoico

MeGln(pyrro)		Ácido (2S)-2-(metilamino)-5-oxo-5-pirrolidin-1-il-pentanoico
MeGln(pip)		Ácido (2S)-2-(metilamino)-5-oxo-5-(1-piperidil)pentanoico
MeGln(Aze)		Ácido (2S)-5-(azetidin-1-il)-2-(metilamino)-5-oxo-pentanoico
Hph(2-F-6-Cl)		Ácido (2S)-2-amino-4-(2-cloro-6-fluoro-fenil)butanoico
MeSer(tBuOH)		Ácido (2S)-3-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-2-(metilamino)propanoico

[0856]

El método de síntesis de péptidos mediante el método Fmoc (el método de síntesis de péptidos básico) se describe en detalle en los siguientes puntos 1-3-1 a 1-3-5.

[0857]

1-3-1. Reacción de elongación de péptidos mediante el método Fmoc desde el N-terminal de un aminoácido

Los compuestos peptídicos se sintetizaron mediante un método de síntesis en

fase sólida utilizando aminoácidos protegidos con Fmoc en un sintetizador de péptidos (Multipep RS o Multipep RSi) fabricado por Intavis. Los procedimientos específicos para la operación se realizaron de acuerdo con las instrucciones adjuntas al sintetizador.

[0858]

Los aminoácidos protegidos con Fmoc (0,3-0,6 mol/L) que constituyen el péptido diana, y HOAt, oxima o HOOBt (0,375 mol/L) que sirven como activador del grupo carboxilo se disolvieron en NMP o NMP/DMF (1/1) para preparar la Solución 1. Cuando los aminoácidos protegidos con Fmoc eran poco solubles en los disolventes mencionados anteriormente, se añadió DMSO del 20% al 30% (v/v) para preparar la Solución 1. Cuando se usa, por ejemplo, Fmoc-MeSer(tBuOTHP)-OH, Fmoc-Ser(tBuOTHP)-OH, Fmoc-MeSer(THP)-OH, Fmoc-Thr(THP)-OH, Fmoc-Ser(THP)-OH , Fmoc-cisHyp(THP)-OH (Compuesto aa101) o Fmoc-Hyp(THP)-OH (Compuesto aa102) como un aminoácido protegido con Fmoc que tiene un grupo protector de THP en la cadena lateral, se utilizó oxima como el carboxilo activador de grupo para preparar la Solución 1, y se añadieron los tamices moleculares 4A 1/8 (Wako Pure Chemical Industries) o los tamices moleculares 4A 1/16 (Wako Pure Chemical Industries), y la solución se utilizó para la síntesis de péptidos. Se mezclaron N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) (10% v/v) y N,N-dimetilformamida (DMF) para preparar la Solución 2.

[0859]

La 2-clorotritilresina (100 mg), a la que se unió el ácido carboxílico en la cadena lateral de un ácido aspártico con el N-terminal protegido por el grupo Fmoc o el sitio de ácido carboxílico de la cadena principal de un aminoácido con el N-terminal protegido por el grupo Fmoc, se añadió a un recipiente de reacción en fase sólida y el recipiente se colocó en el sintetizador de péptidos. Se añadió diclorometano (DCM) (0,8 mL) a esta resina (100 mg), la resina se hinchó y se la dejó reposar durante una hora. Posteriormente, se retiró la solución de la frita. La Solución 1 y la Solución 2 se colocaron en el sintetizador de péptidos y se inició la síntesis automatizada mediante el sintetizador de péptidos.

[0860]

Se añadió una solución de diazabiciclоundeceno (DBU) en DMF (2% v/v, 0,7 mL) a un recipiente de reacción en fase sólida que contenía resina para desproteger el grupo Fmoc del N-terminal a temperatura ambiente. Para la desprotección del primer residuo, la reacción se llevó a cabo durante 4,5 minutos, y para la desprotección del segundo residuo o el residuo subsiguiente, la reacción se llevó a cabo durante 10 minutos, después de lo cual se retiró la solución de la frita. Se le añadió DMF (0,7 mL) y, después de dejar reposar durante 5 minutos, se retiró la solución de la frita. Al repetir tres veces más este paso de lavado de resina, se obtuvo la resina a la que se unió el aminoácido o péptido que tiene un grupo amino en el N-terminal mediante la eliminación del grupo Fmoc.

[0861]

Luego, se mezclaron la Solución 1 (0,3 mL) y la Solución 2 (0,36 mL) en un vial de mezcla del sintetizador, luego se añadieron a la resina desprotegida mencionada anteriormente, y el recipiente de reacción en fase sólida se calentó a 40 °C. Para las secuencias que se alargaban mal y similares, el recipiente se calentó hasta alcanzar los 60 °C según fuera necesario. La reacción de condensación entre el grupo amino de la resina y el aminoácido protegido con Fmoc se llevó a cabo durante 2,5 horas. Para las secuencias que se alargaron mal y similares, la reacción se llevó a cabo durante 20 horas. Después de la reacción, la solución se retiró de la frita. Cuando la eficacia del alargamiento era baja, esta reacción de condensación con el aminoácido protegido con Fmoc se repitió una o dos veces más. Luego, la resina se lavó tres veces con DMF (0,7 mL). Esta reacción de condensación de aminoácidos de Fmoc que sigue a la reacción de desprotección de Fmoc se definió como un ciclo y, al repetir este ciclo, el péptido se alargó sobre la superficie de la resina. Una vez completado el alargamiento del péptido, a la resina se le añadió una solución de diazabicicloundeceno (DBU) en DMF (2% v/v, 0,7 mL), la cual se dejó reaccionar durante 15 minutos para llevar a cabo la reacción de desprotección de Fmoc, y luego la solución se retiró de la frita. La resina resultante se lavó cuatro veces con DMF (0,7 mL) y cuatro veces con DCM (0,7 mL).

[0862]

1-3-2. Escisión del péptido alargado de la resina

A la resina obtenida por los métodos descritos en los documentos

WO2013/100132 y WO2018/225864, o por el método mencionado anteriormente, se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (TFE)/DCM (1/1, v/v, 2 mL) que contiene DIPEA 0,75% (v/v), seguido de la reacción a temperatura ambiente durante dos horas. Luego, se llevó a cabo la reacción para escindir la cadena peptídica de la resina. Después de la reacción, la solución en el tubo se recuperó de la frita. La operación de añadir 2,2,2-trifluoroetanol (TFE)/DCM (1/1, v/v, 1 mL) a la resina restante y recuperar la solución de la frita se realizó dos veces. Todas las soluciones de escisión resultantes se combinaron, se mezclaron con DMF (4 mL) o 1,2-dicloroetano (4 mL) y luego el disolvente se evaporó a presión reducida mediante un evaporador centrífugo de alto rendimiento (HT-12) fabricado por Genevac.

[0863]

1-3-3. Método de ciclación del péptido escindido

El residuo obtenido por el método mencionado anteriormente se disolvió en una mezcla de DMF (4 mL) y DCM (4 mL). A la mezcla se le añadió una solución de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-mofolino-carbenio hexafluorofosfato (COMU) en DMF (0,5 M, 1,5 equivalentes) o una solución de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N,N,-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU) en DMF (0,5 M, 1,5 equivalentes) y DIPEA (1,8 equivalentes), y al agitar esta mezcla a temperatura ambiente durante dos horas, se llevó a cabo una reacción de ciclocondensación entre el grupo amino N-terminal y el grupo carboxilo C-terminal. El número de equivalentes se calculó en base al valor

obtenido multiplicando la cantidad de resina utilizada (normalmente 100 mg) por la tasa de carga de aminoácidos (mmol/g) de la resina utilizada como materia prima. Después de confirmar la producción del péptido cíclico diana mediante medición de LC/MS (SQ Detector 2, fabricado por Waters), el disolvente se evaporó de la solución de reacción a presión reducida mediante un evaporador centrífugo de alto rendimiento (HT-12) fabricado por Genevac.

[0864]

1-3-4. Desprotección del grupo protector para el grupo funcional de la cadena lateral que posee el péptido cíclico

Para las secuencias sintetizadas utilizando un aminoácido protegido con Fmoc que tiene un grupo hidroxilo protegido con THP en la cadena lateral, por ejemplo, Fmoc-MeSer(tBuOTHP)-OH, Fmoc-Ser(tBuOTHP)-OH, Fmoc-MeSer(THP)-OH, Fmoc-Thr(THP)-OH, Fmoc-Ser(THP)-OH, Fmoc-D-MeSer(THP)-OH (Compuesto aa054), Fmoc-cisHyp(THP)-OH (Compuesto aa101) o Fmoc-Hyp(THP)-OH (Compuesto aa102), se añadieron 4 mL de una solución de hidrogenosulfato de tetrametilamonio (0,05 M) en alcohol 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropílico (HFIP) (que contiene triisopropilsilano al 2% (v/v) (TIPS) y 1,2-dicloroetano al 1% (v/v)) al residuo obtenido anteriormente, y el residuo se disolvió, después de lo cual se desprotegió el grupo protector THP dejándolo reposar a temperatura ambiente. por cuatro horas. Después de confirmar la finalización de la reacción mediante LC/MS (SQ Detector 2 fabricado por Waters), se añadió diisopropiletilamina (DIPEA) (70 µL) y el disolvente se evaporó a

presión reducida mediante un evaporador centrífugo de alto rendimiento (HT-12) fabricado por Genevac. En esta reacción de desprotección, también se puede usar otro fluoroalcohol como 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) en lugar de HFIP.

[0865]

Para las secuencias sintetizadas que usan Fmoc-MeAsp(OAl)-OH, se disolvieron péptidos cíclicos en DMF (0,5 M), se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,01-0,05 equivalentes con respecto al péptido) y fenilsilano (0,7 equivalentes con respecto al péptido) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y el grupo alilo se desprotegió al agitar durante 30 minutos. La producción del péptido cíclico diana se confirmó mediante mediciones de LC/MS (SQ Detector 2 fabricado por Waters), y luego el disolvente de la solución de reacción se evaporó a presión reducida mediante un evaporador centrífugo de alto rendimiento (HT-12) fabricado por Genevac.

[0866]

1-3-5. Método de purificación de péptidos cíclicos

Se añadió DMF o DMSO al residuo obtenido por el método mencionado anteriormente, las sustancias insolubles se retiraron mediante filtración y luego se llevó a cabo la purificación mediante HPLC preparativa para obtener el péptido cíclico diana. Waters Auto Purification System se utilizó para el instrumento de purificación, YMC-Actus Triart C18 (diámetro interno de 20 mm, longitud de 100 mm) o YMC-Actus Triart Fenil (diámetro interno de 20 mm, longitud de 100 mm) se utilizó como la columna, y una solución acuosa de metanol-acetato

de amonio (50 mmol/L) o acetonitrilo-agua que contenía ácido fórmico al 0,1% se utilizó como fase móvil.

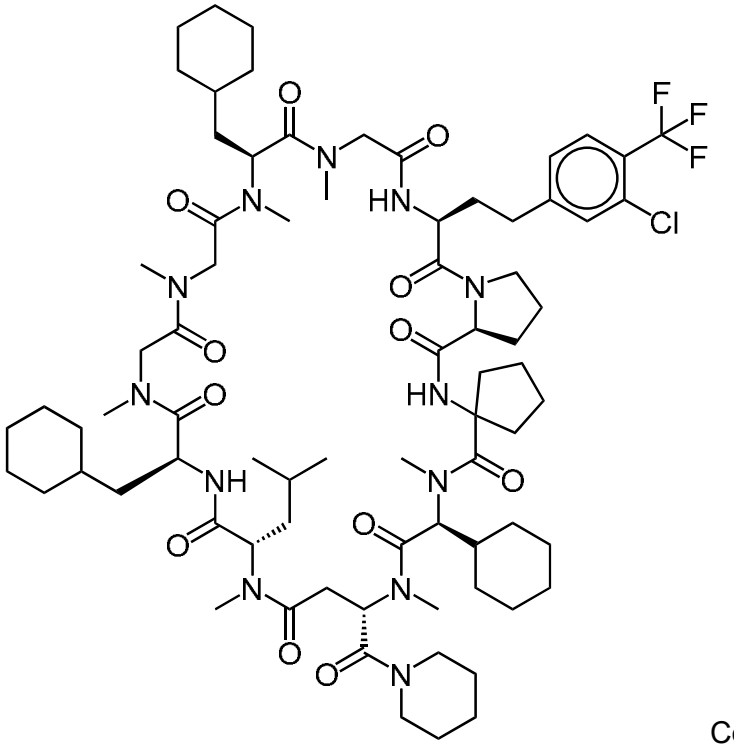
[0867]

Síntesis del Compuesto 1

El Compuesto 1 diana (16,6 mg, 23%) se obtuvo usando el Compuesto aa006-resina (resina de (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ácido ilbutanoico-2-clorotritil, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip) (0,478 mmol/g, 100 mg, 0,0478 mmol) como materia prima, y usando Fmoc-MeChg-OH, Fmoc-cLeu-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Hph(4-CF3-3-Cl)-OH, Fmoc-MeGly-OH, Fmoc-MeCha-OH, Fmoc-MeGly-OH, Fmoc-MeGly-OH, Fmoc-Cha-OH y Fmoc-MeLeu-OH, al llevar a cabo la reacción de elongación del péptido descrita anteriormente mediante el método Fmoc, escisión del péptido alargado de la resina, ciclación del péptido escindido (usando O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N, N,N,-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU) como agente ciclante) y purificación del péptido cíclico.

[0868]

Compuesto 1 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9,18-bis(ciclohexilmetilo)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-25-(piperidina-1-carbonil)espiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona)



Compuesto 1

LCMS (ESI) m/z = 1480,1 (M-H)-

Tiempo de retención: 2,155 minutos (condición de análisis SSC-FA-03)

[0869]

Los Compuestos 2 a 762, los Compuestos 764 a 845, los Compuestos 847 a 1027, los Compuestos 1029 a 1135, los Compuestos 2007 a 2020 y el compuesto 2111 se produjeron según el método para producir el Compuesto 1. Los Compuestos 1373 a 1376 se produjeron realizando una reacción de desprotección adicional a los compuestos peptídicos cíclicos producidos según el método para producir el Compuesto 1. Los Compuestos 1450 a 1460 se produjeron mediante un método según el método para producir el Compuesto 1 que adicionalmente incluye repetir el paso de condensar un aminoácido

disustituido en αα con un aminoácido N-alquilo varias veces.

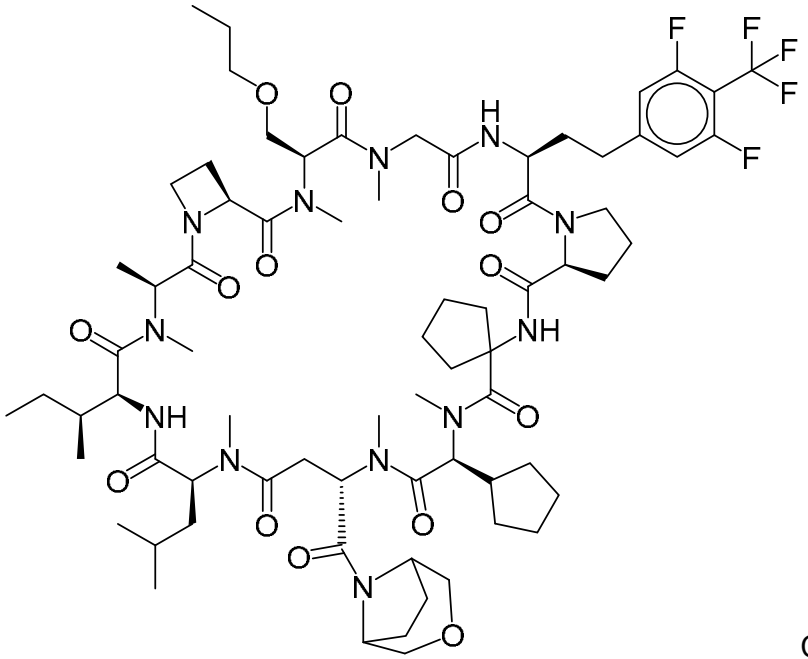
[0870]

Síntesis del Compuesto 1355

El Compuesto 1355 diana (9,75 mg, 24%) se obtuvo usando el Compuesto aa010-resina, resina de (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-ácido oxobutanoico-2-clorotritil (Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-Mor(26-bicic)) (0,279 mmol/g, 100 mg, 0,0279 mmol) como materia prima y usando Fmoc-MeGly(cPent)-OH, Fmoc-cLeu-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Hph(4-CF3-35-F2)-OH, Fmoc-MeGly-OH, Fmoc-MeSer(nPr)-OH, Fmoc-Aze(2)-OH, Fmoc-MeAla-OH, Fmoc-Ile-OH y Fmoc-MeLeu-OH, al llevar a cabo la reacción de elongación del péptido descrita anteriormente mediante el método Fmoc, escisión del péptido alargado de la resina, ciclación del péptido escindido (usando (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenoaminooxi)dimetilamino-mofolino-carbeniohexafluorofosfato (COMU) como agente ciclante) y purificación del péptido cíclico.

[0871]

Compuesto 1355 ((5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-15-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-8-((S)-*sec*-butil)-18-ciclopentil-29-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-35-(propoximetil)docosahidro-2H, 4H-espiro[aceto[2,1-u] pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecaona)



Compuesto 1355

LCMS (ESI) m/z = 1457,9 (M-H)-

Tiempo de retención: 7,425 minutos (condición de análisis SSC-A-AF-01)

[0872]

Los Compuestos 1136 a 1146, los Compuestos 1148 a 1354 y los Compuestos 1356 a 1372 se produjeron según el método para producir el Compuesto 1355. Los Compuestos 1869 a 2006 se produjeron mediante un método según el método para producir el Compuesto 1355, que adicionalmente incluye el paso de condensar una secuencia que comprende un aminoácido disustituido en αα y/o un aminoácido N-alquilo mediante calentamiento de 40 °C a 60 °C.

[0873]

Síntesis del Compuesto 1471

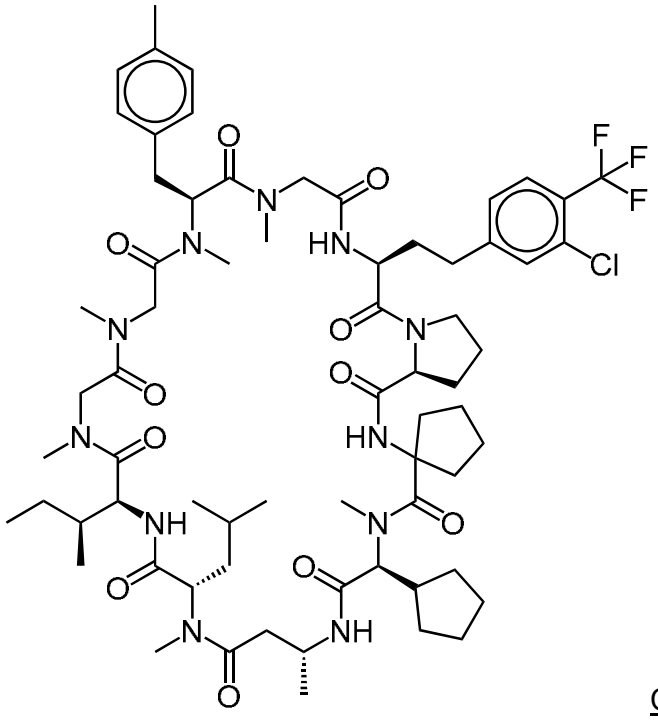
El compuesto diana 1471 (12,68 mg, 19%) se obtuvo usando el Compuesto

aa138-resina, resina de (3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)ácido butanoico-2-clorotritil (Fmoc-D-3-Abu-O-Trt(2-Cl)resina) (0,494 mmol/g, 100 mg, 0,0494 mmol) como materia prima y usando Fmoc-MeGly(cPent)-OH, Fmoc-cLeu-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Hph(4-CF3-3-Cl)-OH, Fmoc-MeGly-OH, Fmoc-MePhe(4-Me)-OH, Fmoc-MeGly-OH, Fmoc-MeGly-OH, Fmoc-Ile-OH y Fmoc-MeLeu-OH, al llevar a cabo la reacción de elongación del péptido descrita anteriormente mediante el método Fmoc (para el alargamiento con Fmoc-cLeu-OH, se utilizó oxima como agente de condensación y, después de la reacción, la eliminación de la solución de la frita fue seguida por una reacción de condensación adicional con Fmoc-cLeu-OH que se repitió dos veces. Además, los grupos amino que no reaccionaron se taparon usando Z-Gly-OH (n.° CAS 1138-80-3), HOAt y DIC como agentes de condensación y DMF como disolvente. El paso de tratamiento para los grupos amino que no reaccionaron también se denomina paso de eliminación por protección con glicina), escisión del péptido alargado de la resina, ciclación del péptido escindido (usando O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-ilo)-N,N, N,N,-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU) como agente ciclante) y purificación del péptido cíclico.

[0874]

Compuesto 1471 ((3S,9S,18S,21S,25R, 28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclopentil-21-isobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-9-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona)



Compuesto 1471

LCMS (ESI) m/z = 1322,9 (M-H)-

Tiempo de retención: 2,149 minutos (condición de análisis SSC-AF-00)

[0875]

Según el método para producir el Compuesto 1471, los Compuestos 1377 a 1410, los Compuestos 1412 a 1449, los Compuestos 1461 a 1470 y los Compuestos 1472 a 1643 se produjeron mediante un método según el método para producir el Compuesto 1471 que adicionalmente incluye realizar el paso de condensar una secuencia que comprende un aminoácido αα-disustituido y/o un aminoácido N-alquilo al repetir el paso varias veces o calentar de 40 °C a 60 °C, o combinar la repetición y el calentamiento.

[0876]

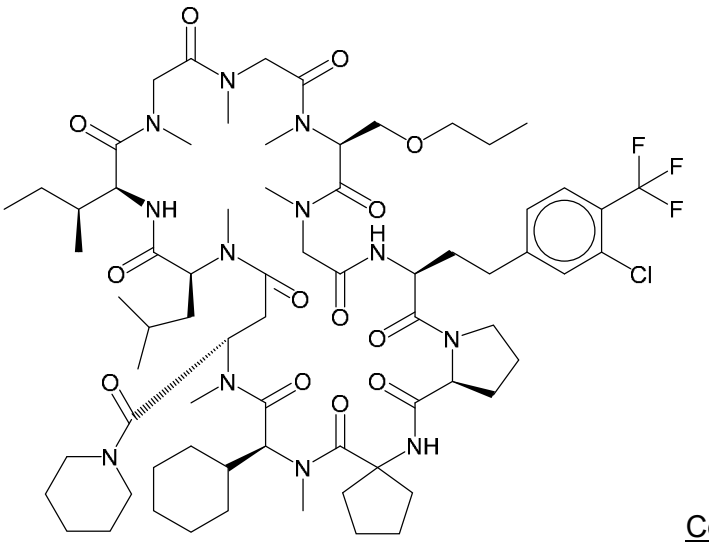
Síntesis del Compuesto 1805

El Compuesto 1805 diana (25,53 mg, 38%) se obtuvo usando el Compuesto aa006-resina resina de ((3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ácido ilbutanoico-2-clorotritil, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip) (0,478 mmol/g, 100 mg, 0,0478 mmol) como materia prima, y usando Fmoc-MeChg-OH, Fmoc-cLeu-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Hph(4-CF3-3-Cl)-OH, Fmoc-MeGly-OH, Fmoc-MeSer(nPr)-OH, Fmoc-MeGly-OH, Fmoc-MeGly-OH, Fmoc-Ile-OH y Fmoc-MeLeu-OH, al llevar a cabo la reacción de elongación del péptido descrita anteriormente mediante el método Fmoc (Fmoc-MeChg-OH se sometió a una reacción de condensación utilizando oxima como agente de condensación a 50 °C durante diez horas, y Fmoc-cLeu-OH se sometió a una reacción de condensación usando oxima como agente de condensación a 60 °C durante 16 horas), escisión del péptido alargado de la resina, ciclación del péptido escindido (usando (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenoaminooxi)dimetilamino-mofolino-carbeniohexafluorofosfato (COMU) como agente ciclante), y purificación del péptido cíclico.

[0877]

Compuesto 1805 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-9-(propoximetil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecone)



Compuesto 1805

LCMS (ESI) m/z = 1415,9 (M-H)-

Tiempo de retención: 1,923 min (condición de análisis SSC-FA-03)

[0878]

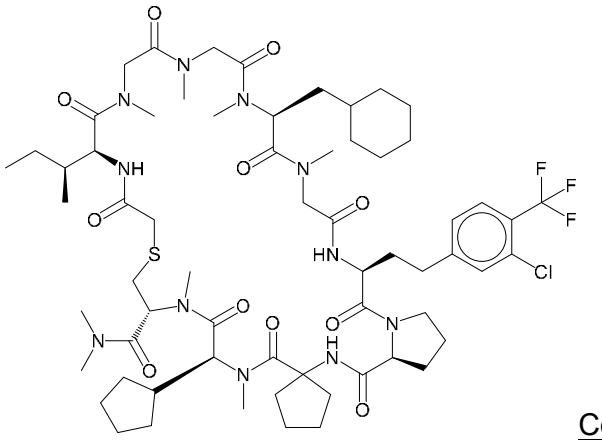
Síntesis del Compuesto 2172 y el Compuesto 2173

El Compuesto 2172 y el Compuesto 2173 se sintetizaron usando el Compuesto aa155-resina (2-[(2R)-3-(dimetilamino)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-oxopropil]ácido acéticosulfanil-2-clorotritil resina, Fmoc-MeGly(cPent)-OH), Fmoc-MeIle-OH, Fmoc-cLeu-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Hph(4-CF3-3-Cl)-OH, Fmoc-MeGly-OH, Fmoc-MeCha-OH, Fmoc-MePhe(4-Me)-OH, y Fmoc-Ile-OH como materia prima y usando mediante un método similar a la síntesis de cualquiera de los Compuestos 1 a 762, Compuestos 764 a 1027, Compuestos 1029 a 1410, Compuestos 1412 a 2020 y

el Compuesto 2111, y se obtuvo el Compuesto 2172 (1,31 mg, 3%) y el Compuesto 2173 (1,42 mg, 3%).

[0879]

Compuesto 2172((3S,9S,18S,24R,27S,33S)-18-[(2S)-butan-2-il]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclohexilmetil)-27-ciclopentil-N,N,7,10,13,16,25,28-octametil-2,5,8,11,14,17,20,26,29,32-decaoxospiro[22-tia-1,4,7,10,13,16,19,25,28,31-decazabiciclo[31.3.0]hexatriacontano-30,1'-ciclopentano]-24-carboxamida)



Compuesto 2172

[0880]

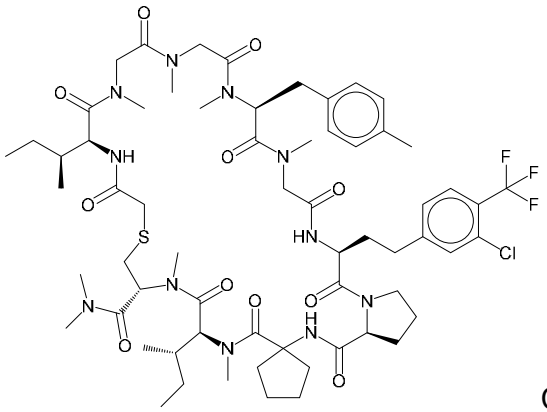
LCMS (ESI) m/z = 1307,1 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,48 min (condición de análisis SQDFA05long)

[0881]

Compuesto 2173((3S,9S,18S,24R,27S,33S)-18,27-bis[(2S)-butan-2-il]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,7,10,13,16,25,28-octametil-9-[(4-metilfenil)metil]-2,5,8,11,14,17,20,26,29,32-decaoxospiro[22-tia-

1,4,7,10,13,16,19,25,28,31-decazabiciclo[31.3.0]hexatriacontano-30,1'-ciclopentano]-24-carboxamida)



Compuesto 2173

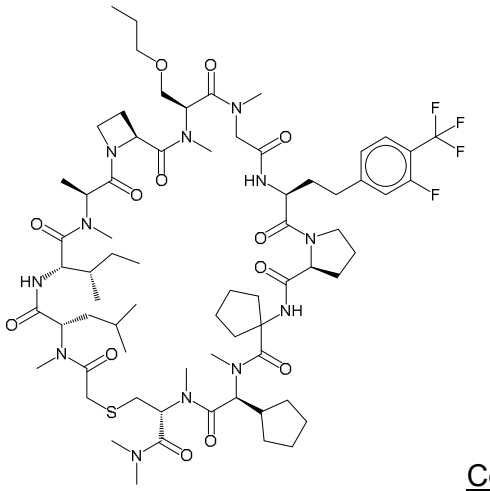
[0882]

LCMS (ESI) m/z = 1303,1 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,16 min (condición de análisis SQDFA05long)

[0883]

Síntesis del Compuesto 2174 ((3S,9S,12S,17S,20S,23S,29R,32S,38S)-20-[(2S)-butan-2-il]-32-ciclopentil-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,7,10,17,18,24,30,33-nonametil-23-(2-metilpropil)-2,5,8,11,16,19,22,25,31,34,37-undecaoxo-9-(propoximetil)spiro[27-tia-1,4,7,10,15,18,21,24,30,33,36-undecazatriciclo[36.3.0.012,15]hentetracontano-35,1'-ciclopentano]-29-carboxamida)



Compuesto 2174

[0884]

La cadena de péptidos se prolongó mediante el método de prolongación de péptidos común descrito en el presente documento, usando el Compuesto aa155-resina (2-[(2R)-3-(dimetilamino)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-oxopropil]ácido acético sulfanil-2-clorotritil resina) como materia prima y usando Fmoc-MeGly(cPent)-OH, Fmoc-cLeu-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Hph(4-CF3-3-F)-OH, Fmoc-MeGly-OH, Fmoc-MeSer(nPr)-OH, Fmoc-Aze(2)-OH, Fmoc-MeAla-OH y Fmoc-Ile-OH en ese orden. La siguiente operación se llevó a cabo mientras se dejaba el grupo Fmoc en la terminal N.

[0885]

La resina se lavó secuencialmente con DMF (cuatro veces con 0,7 mL), DCM (dos veces con 0,7 mL) y tolueno (dos veces con 0,7 mL). A esta se añadió una solución de diazabicicloundeceno (DBU) en tolueno (2% v/v, 0,7 mL), se dejó

reaccionar la solución durante diez minutos y luego de realizó la desprotección del grupo Fmoc. Después de retirar la solución de la frita, se lavó secuencialmente la resina con tolueno (dos veces con 0,7 mL) y DCM (dos veces con 0,7 mL).

[0886]

A la anterior resina obtenida se le añadió una solución de Fmoc-MeLeu-OH (49 mg, 0,134 mmol, 4 equivalentes), [etilciano(hidroxiimino)acetato-O2]tri-1-pirrolidinilfosfonio ácido hexafluorofosfórico (PyOxym) (70,6 mg, 0,134 mmol, 4 equivalentes) y DIPEA (0,035 mL, 0,2 mmol, 6 equivalentes) en DCM (0,7 mL) y se la dejó descansar a temperatura ambiente durante tres horas. Después de retirar la solución de la frita, se lavó la resina con DCM (tres veces con 0,7 mL) y se la volvió a lavar con DMF (tres veces con 0,7 mL). A la resina obtenida se le añadió una solución de diazabiciclоundeceno (DBU) en DMF (2% v/v, 0,7 mL), se la dejó reaccionar durante 15 minutos para desproteger el grupo Fmoc y luego se retiró la solución de la frita. La resina obtenida se lavó con DMF (cuatro veces con 0,7 mL) y luego con DCM (cuatro veces con 1,25 mL).

[0887]

A la resina obtenida mediante el método antes mencionado, se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (TFE)/DCM (1/1, v/v, 2 mL) que contenía DIPEA al 0,75% y se agitó a temperatura ambiente durante dos horas para llevar a cabo la reacción y escindir la cadena de péptidos de la resina. Después de la reacción, la solución en el tubo se recuperó de la frita. La operación de añadir 2,2,2-trifluoroetanol

(TFE)/DCM (1/1, v/v, 1 mL) a la resina restante y recuperar la solución de la frita se realizó dos veces. Todas las soluciones de escisión obtenidas se combinaron, se añadió DMF (4 mL) y se evaporó el solvente a presión reducida mediante un evaporador centrífugo de alto rendimiento (HT-12) fabricado por Genevac.

[0888]

El residuo obtenido mediante el método mencionado anteriormente se disolvió en una mezcla de DMF (4 mL) y DCM (4 mL), se le añadió una solución de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilideneaminooxi)dimetilamino-mofolino-carbeniumhexafluorofosfato (COMU) en DMF (0,5 M, 0,1 mL) y DIPEA (0,015 mL) se añadió a esto, y se llevó a cabo una reacción de ciclocondensación entre el grupo amino N-terminal y el ácido carboxílico de cadena lateral mediante agitación a temperatura ambiente durante dos horas. Después de confirmar la producción del péptido cíclico diana mediante medición de LC/MS (SQ Detector 2, fabricado por Waters), el disolvente se evaporó de la solución de reacción a presión reducida mediante un evaporador centrífugo de alto rendimiento (HT-12) fabricado por Genevac.

[0889]

Se añadió DMF al residuo obtenido mediante el método anteriormente mencionado, se eliminaron las sustancias insolubles por filtración y luego la purificación mediante HPLC de preparación (en un Sistema de Auto Purificación de Waters, se usó YMC-Actus Triart Phenyl [diámetro interno de 20 mm, longitud de 100 mm] como columna y se usó una solución de acetato de amonio metanol

acuosa (50 mmol/L) como fase móvil) proporcionó el compuesto diana 2174 (5,55 mg, 12%).

[0890]

LCMS (ESI) m/z = 1420,3 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,10 min (condición de análisis SQDFA05long)

[0891]

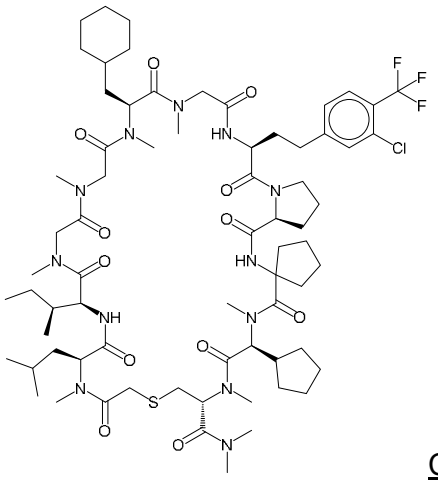
Síntesis de los Compuestos 2175 a 2179

Se sintetizaron los Compuestos 2175 a 2179 mediante un método similar a la síntesis del Compuesto 2174, usando el Compuesto aa155-resina (2-[(2R)-3-(dimetilamino)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-oxopropil]ácido acético sulfanil-2-clorotritil resina) como materia prima y usando Fmoc-MeGly(cPent)-OH, Fmoc-MeIle-OH, Fmoc-cLeu-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Hyp(Et)-OH, Fmoc-Hph(4-CF3-3-Cl)-OH, Fmoc-Hph(4-CF3-3-F)-OH, Fmoc-Hph(4-CF3-35-F2)-OH, Fmoc-MeGly-OH, Fmoc-MeCha-OH, Fmoc-MePhe(4-Me)-OH, Fmoc-Aze(2)-OH, Fmoc-MeAla-OH, Fmoc-Ile-OH, and Fmoc-MeLeu-OH como aminoácidos Fmoc.

[0892]

Compuesto 2175 ((3S,9S,18S,21S,27R,30S,36S)-18-[(2S)-butan-2-il]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenyl]etil]-9-(ciclohexilmetil)-30-ciclopentil-N,N,7,10,13,16,22,28,31-nonametil-21-(2-metilpropil)-2,5,8,11,14,17,20,23,29,32,35-undecaoxospiro[25-tia-1,4,7,10,13,16,19,22,28,31,34-undecazabiciclo[34.3.0]nonatriacontano-33,1'-

ciclopentano]-27-carboxamida)



Compuesto 2175

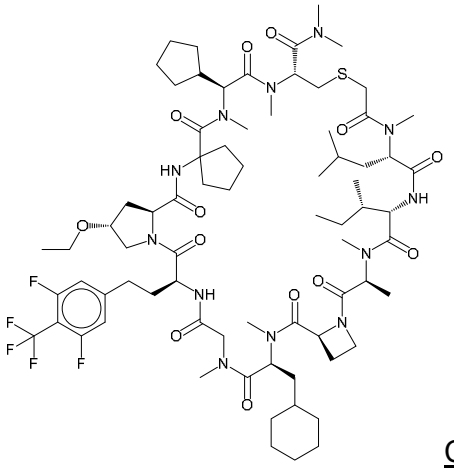
[0893]

LCMS (ESI) m/z = 1434,3 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,64 min (condición de análisis SQDFA05long)

[0894]

Compuesto 2176 ((3S,9S,12S,17S,20S,23S,29R,32S,38S,40R)-20-[(2S)-butan-2-il]-9-(ciclohexilmetil)-32-ciclopentil-3-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-40-etoxi-N,N,7,10,17,18,24,30,33-nonametil-23-(2-metilpropil)-2,5,8,11,16,19,22,25,31,34,37-undecaoxospiro[27-tia-1,4,7,10,15,18,21,24,30,33,36-undecazatriciclo[36.3.0.012,15]hentetracontano-35,1'-ciclopentano]-29-carboxamida)



Compuesto 2176

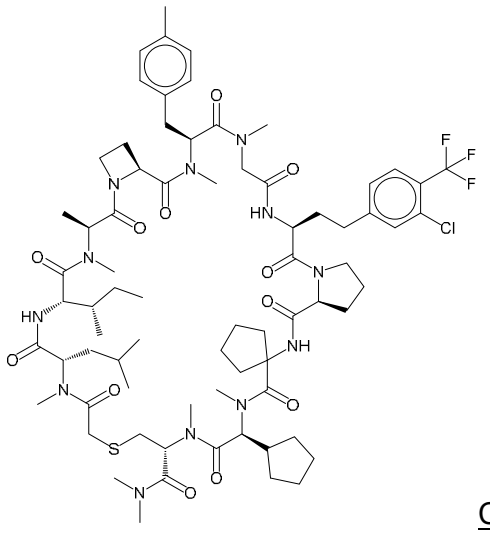
[0895]

LCMS (ESI) m/z = 1506,4 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,88 min (condición de análisis SQDFA05long)

[0896]

Compuesto 2177 ((3S,9S,12S,17S,20S,23S,29R,32S,38S)-20-[(2S)-butan-2-il]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-32-ciclopentil-N,N,7,10,17,18,24,30,33-nonametil-9-[(4-metilfenil)metil]-23-(2-metilpropil)-2,5,8,11,16,19,22,25,31,34,37-undecaoxospiro[27-tia-1,4,7,10,15,18,21,24,30,33,36-undecazatriciclo[36.3.0.012,15]hentetracontano-35,1'-ciclopentano]-29-carboxamida)



Compuesto 2177

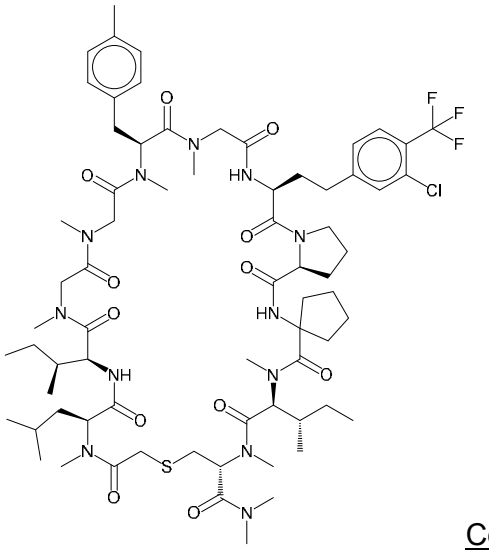
[0897]

LCMS (ESI) m/z = 1468,3 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,55 min (condición de análisis SQDFA05long)

[0898]

Compuesto 2178 ((3S,9S,18S,21S,27R,30S,36S)-18,30-bis[(2S)-butan-2-il]-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,7,10,13,16,22,28,31-nonametil-9-[(4-metilfenil)metil]-21-(2-metilpropil)-2,5,8,11,14,17,20,23,29,32,35-undecaoxospiro[25-tia-1,4,7,10,13,16,19,22,28,31,34-undecazabiciclo[34.3.0]nonatriacontano-33,1'-ciclopentano]-27-carboxamida)



Compuesto 2178

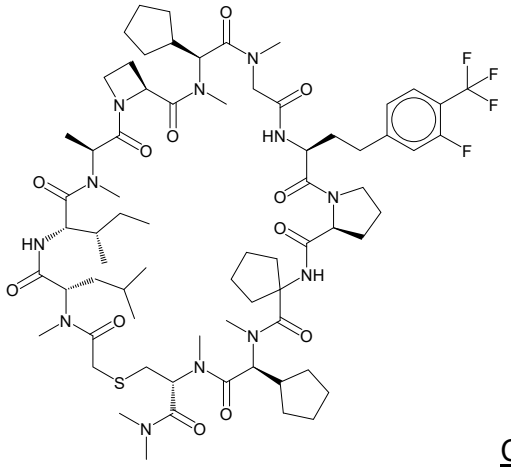
[0899]

LCMS (ESI) m/z = 1430,3 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,43 min (condición de análisis SQDFA05long)

[0900]

Síntesis del Compuesto 2179 ((3S,9S,12S,17S,20S,23S,29R,32S,38S)-20-[(2S)-butan-2-il]-9,32-diciclopentil-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,7,10,17,18,24,30,33-nonametil-23-(2-metilpropil)-2,5,8,11,16,19,22,25,31,34,37--undecaoxospiro[27-tia-1,4,7,10,15,18,21,24,30,33,36-undecazatriciclo[36.3.0.012,15]hentetracontano-35,1'-ciclopentano]-29-carboxamida)



Compuesto 2179

[0901]

LCMS (ESI) m/z = 1416,3 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,17 min (condición de análisis SQDFA05long)

[0902]

Los valores espectrales de masa y los tiempos de retención de la cromatografía líquida de los compuestos de péptidos cíclicos descritos en Ejemplos se describen en la Tabla 22.

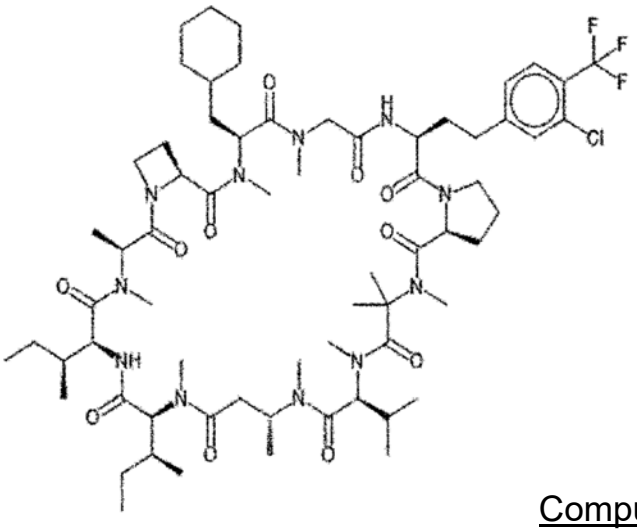
[0903]

1-4. Síntesis del péptido cíclico mediante modificación peptídica

1-4-1. Síntesis del péptido mediante N-metilación de amidas TFA en resinas

Síntesis del Compuesto 2159 ((5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,11-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,12,15,16,19,21,21,22,33,36-undecametiltetracosahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-

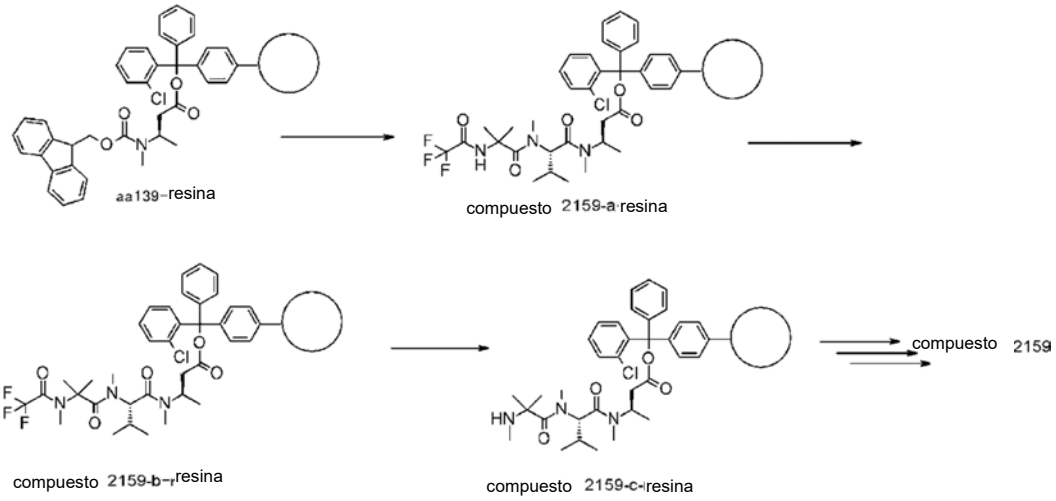
4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecono)



Compuesto 2159

[0904]

El Compuesto 2159 se sintetizó según el siguiente esquema.



[0905]

A una solución de ácido 2-amino-2-metilpropanóico (H-Aib-OH, CAS N.° 62-57-7) (2,5 g, 24,24 mmol) y DIPEA (4,66 mL, 26,7 mmol) en metanol (12,12 mL) se

añadió etil trifluoroacetato (3,76 mL, 31,5 mmol) y se agitó la mezcla 60 °C durante 20 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se evaporó en presión reducida. Al residuo resultante se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico acuoso y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%) para obtener ácido 2-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanóico (TFA-Aib-OH) (2,2 g, 46%).

LCMS (ESI) m/z = 198 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,40 min (condición de análisis SQDFA05)

[0906]

El Compuesto 2159-a-resina se obtuvo mediante la prolongación de Fmoc-MeVal-OH usando el método de prolongación básico de péptidos descrito en los Ejemplos del presente documento, en un recipiente de reacción equipado con un filtro y luego mediante la prolongación de TFA-Aib-OH (ácido 2-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanóico) obtenido mediante la formulación anterior, usando el Compuesto aa139-resina (ácido (3R)-3-[9H-fluoren-9-ilmethoxicarbonil(metil)amino]butanóico-2-clorotritil resina, Fmoc-D-3-MeAbu-O-Trt(2-Cl)resina) (100 mg, 0,343 mmol/g, 0,0343 mmol).

[0907]

El Compuesto 2159-a-resina obtenido se hinchó con DCM (1 mL) y luego se

lavó con DMF (1 mL) cuatro veces. Se añadió una solución de fosfaceno base P1-tBu (38 μL, 0,150 mmol) en DMF (180 μL) y una solución de yoduro de metilo (62 μL, 1 mmol) en DMF (180 μL) y se agitó el recipiente a 40 °C durante 30 minutos bajo condiciones de hermeticidad. Después de retirar la solución de reacción, se lavó la resina con DMF (1 mL) cuatro veces y también se lavó con DCM (1 mL) cuatro veces para obtener el Compuesto 2159-b-resina. La resina obtenida fue parcialmente escindida con TFE/DCM (1/1) y analizada mediante LC/MS para confirmar el progreso de la reacción.

LCMS (ESI) m/z = 424 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,57 min (condición de análisis SQDFA05)

[0908]

Se colocó el borohidruro de sodio ($NaBH_4$) (758 mg, 20 mmol) en un matraz, se los bombeó y luego, en una atmósfera de nitrógeno, se disolvió en triglyme (10 mL) para obtener la Solución A. El Compuesto 2159-b-resina obtenido anteriormente se hinchó con DCM (1 mL) y luego se lo lavó con THF (0,7 mL) cuatro veces. A la resina se le agregó THF (0,5 mL), metanol (0,25 mL) y Solución A (0,25 mL), se agitó el matraz a temperatura ambiente durante 40 minutos en un sistema abierto. Después de retirar la solución de reacción, se añadió metanol (0,7 mL) y, después de un minuto, se descartó la solución. Esta operación de lavado de resina se repitió cuatro veces. También, se lavó la resina de forma similar con DCM (0,7 mL) cuatro veces para obtener el Compuesto 2159-c-resina. La resina obtenida fue parcialmente escindida con TFE/DCM (1/1)

y analizada mediante LC/MS para confirmar el progreso de la reacción.

LCMS (ESI) m/z = 330 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,33 min (condición de análisis SQDFA05)

[0909]

Se llevaron a cabo los pasos de prolongación, ciclación y purificación del péptido posterior, según la vía básica para obtener el Compuesto 2159 ((5S,8S,11S,15R,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8,11-di((S)-*sec*-butil)-29-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenetil)-35-(ciclohexilmetil)-18-isopropil-5,6,12,15,16,19,21,21,22,33,36-undecametiltetracosahidro-2H-aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecaazaciclotetratriacontina-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H)-undecono) (4,1 mg, 9%). Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0910]

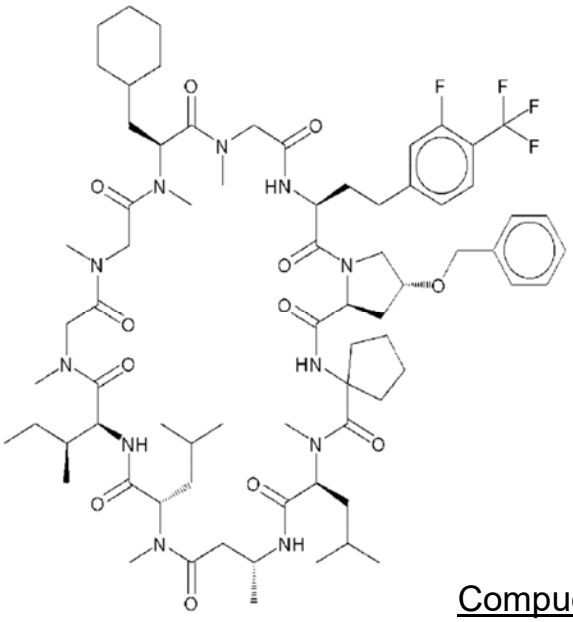
Los Compuestos 2152-2158 y el Compuesto 2160 se sintetizaron mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2159. Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0911]

1-4-2. Modificación peptídica mediante alquilación de OH

Síntesis del Compuesto 2116 ((3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S,36R)-36-benziloxy-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-

undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono)



Compuesto 2116

[0912]

En un vial de vidrio con tapa a rosca se mezcló el Compuesto 1483 ((3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S,36R)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-hidroxi-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono) sintetizado mediante la síntesis básica de péptidos descrita en los Ejemplos del presente documento (5 mg, 3,83 μmol), óxido de plata(I) (26,6 mg, 0,115 mmol) y se añadió bromuro de benzilo (19,7 mg, 0,115 mmol), 1,4-dioxano (0,05 mol/L, 77 μL), se tapó el vial y se realizó la

reacción a 60 °C durante la noche. Se filtró la solución de reacción y luego se purificó el filtrado mediante cromatografía en columna a presión media de fase inversa (acetonitrilo/agua, que contiene ácido fórmico al 0,3%) para obtener el Compuesto 2116 ((3S,9S,18S,21S,25R,28S,34S,36R)-36-benziloxy-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,25,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono) (3,7 mg, 70%). Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0913]

Síntesis de los Compuestos 2118, 2125, 2128, 2130, 2131, 2133, 2134, 2138 y 2139

Se sintetizaron los Compuestos 2118, 2125, 2128, 2130, 2131, 2133, 2134, 2138 y 2139 mediante el mismo método que en la síntesis de Compuesto 2116, usando el Compuesto 875 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-hidroxi-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono) sintetizado mediante el método de prolongación básico de péptidos descrito en los Ejemplos del presente

documento, como materia prima y utilizando agentes alquilantes según la siguiente tabla. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna a presión mediana, de fase inversa o HPLC de preparación. La siguiente tabla describe los péptidos del compuesto diana, los agentes alquilantes utilizados para las reacciones, las cantidades (mg) del Compuesto 875 usados como materia prima, las cantidades producidas (mg) y los porcentajes producidos (%) de los compuestos objetivo. Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0914]

[Tabla 9]

Compuesto diana	Agente alquilante	Materia prima mg	Compuesto diana mg	Rendimiento (%)
Compuesto 2138	Bromo de 2-clorobencilo	5, 4	3	50
Compuesto 2118	Yoduro de etilo	10, 8	7	63
Compuesto 2134	Bromo de 3-clorobencilo	5, 4	2	35
Compuesto 2133	Bromo de 4-clorobencilo	5, 4	1, 9	32
Compuesto 2139	Bromo de 2-metilbencilo	5, 4	3, 1	54
Compuesto 2125	Bromo de 3-metilbencilo	5, 4	2, 3	39
Compuesto 2131	Bromo de 3-metoxibencilo	5, 4	2	34
Compuesto 2130	Bromo de 4-metilbencilo	5, 4	2, 9	50
Compuesto 2128	Bromo de 4-(difluorometoxi)bencilo	5, 4	2, 3	38

[0915]

Síntesis de los Compuestos 2132, 2126, 2129, 2127, 2137, 2141, 2136, 2140 y

2135

Se sintetizaron los Compuestos 2132, 2126, 2129, 2127, 2137, 2141, 2136, 2140 y 2135 mediante el mismo método que en la síntesis de Compuesto 2116, usando el Compuesto 544 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-hidroxi-21,28-diisobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono) sintetizado mediante el método de prolongación básico de péptidos descrito en los Ejemplos del presente documento, como materia prima y utilizando agentes alquilantes según la siguiente tabla. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna a presión mediana, de fase inversa o HPLC de preparación. La siguiente tabla describe los péptidos del compuesto diana, los agentes alquilantes utilizados para las reacciones, las cantidades (mg) del Compuesto 544 usados como materia prima, las cantidades producidas (mg) y los porcentajes producidos (%) de los compuestos objetivo. Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0916]

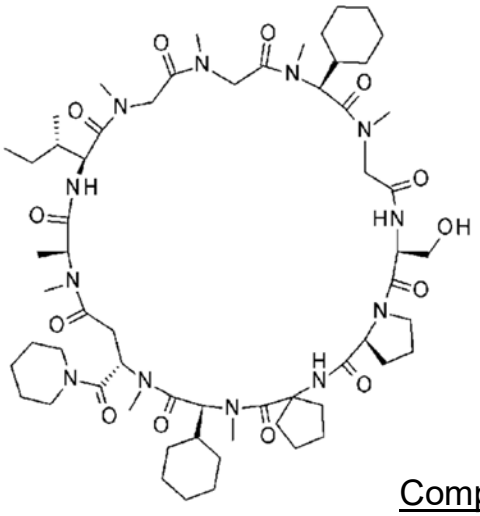
[Tabla 10]

Compuesto diana	Agente alquilante	Materia prima mg	Compuesto diana mg	Rendimiento (%)
Compuesto 2132	Bromo de 2-clorobencilo	5，4	0，7	11
Compuesto 2126	Bromo de 3-clorobencilo	5，4	0，3	6
Compuesto 2129	Bromo de 4-clorobencilo	5，4	0，7	11
Compuesto 2127	Yoduro de etilo	10，8	2，6	23
Compuesto 2137	Bromo de 2-metilbencilo	5，4	2，4	41
Compuesto 2141	Bromo de 3-metilbencilo	5，4	2，5	42
Compuesto 2136	Bromo de 3-metoxibencilo	5，4	1，7	29
Compuesto 2140	Bromo de 4-metilbencilo	5，4	1，7	29
Compuesto 2135	Bromo de 4-(difluorometoxi) bencilo	5，4	2	32

[0917]

Síntesis de los Compuestos 2043, 2044 y 2045

Se sintetizó un péptido precursor que se muestra a continuación (Compuesto 2044-a) (230 mg, 0,188 mmol, 39%) mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los Ejemplos del presente documento, usando el Compuesto aa006-resina (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ilbutanóico-2-clorotritil resina, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip) (0,3 mmol/g, 1,6 g, 0,48 mmol) como materia prima.



Compuesto 2044-a

[0918]

LCMS (ESI) m/z = 1224 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,82 min (condición de análisis SQDFA05)

[0919]

Se sintetizaron los Compuestos 2043, 2044 y 2045 mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2116, usando el Compuesto 2044-a como materia prima y usando los agentes alquilantes proporcionados en la siguiente tabla. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna a presión mediana, de fase inversa o HPLC de preparación. La siguiente tabla describe los péptidos del compuesto diana, los agentes alquilantes utilizados para las reacciones, las cantidades (mg) del Compuesto 2044-a usados como materia prima, las cantidades producidas (mg) y los porcentajes producidos (%) de los compuestos objetivo. Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

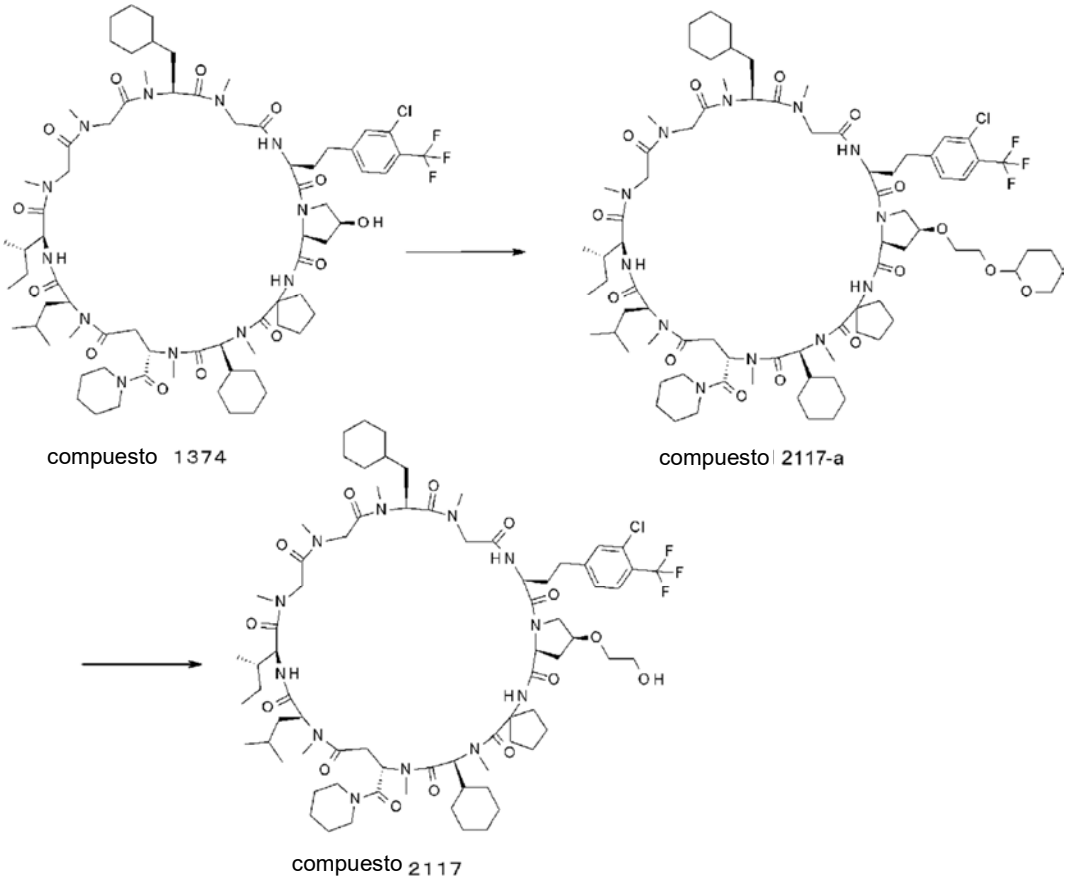
[0920]

[Tabla 11]

Compuesto diana	Agente alquilante	Materia prima mg	Compuesto diana mg	Rendimiento (%)
Compuesto 2044	Bromo de 4-clorobencilo	20	8，2	37
Compuesto 2045	Bromo de 3-clorobencilo	9，9	6	55
Compuesto 2043	Bromo de 2-clorobencilo	9，9	1	9

[0921]

Síntesis del Compuesto 2117 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36-(2-hidroxietoxi)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono)



[0922]

Al Compuesto 1374 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36-hidroxi-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono) (5 mg, 3,43 μmol) como materia prima se añadió 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-piran (14,3 mg, 0,0686 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (3,32 mg, 10,29 μmol), después de lo cual se añadió

diclorometano (0 04 mol/L, 86 μL) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 5 mol/L (27,4 μL) y se dejó que la mezcla reaccionara a temperatura ambiente durante cinco días. Se purificó la solución de reacción mediante cromatografía en columna a presión media, de fase inversa (acetonitrilo/agua, que contenía ácido fórmico al 0,3%) para obtener el Compuesto 2117-a (3,3 mg, 61%).

LCMS (ESI) m/z = 1586 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,85 min (condición de análisis SQDFA50)

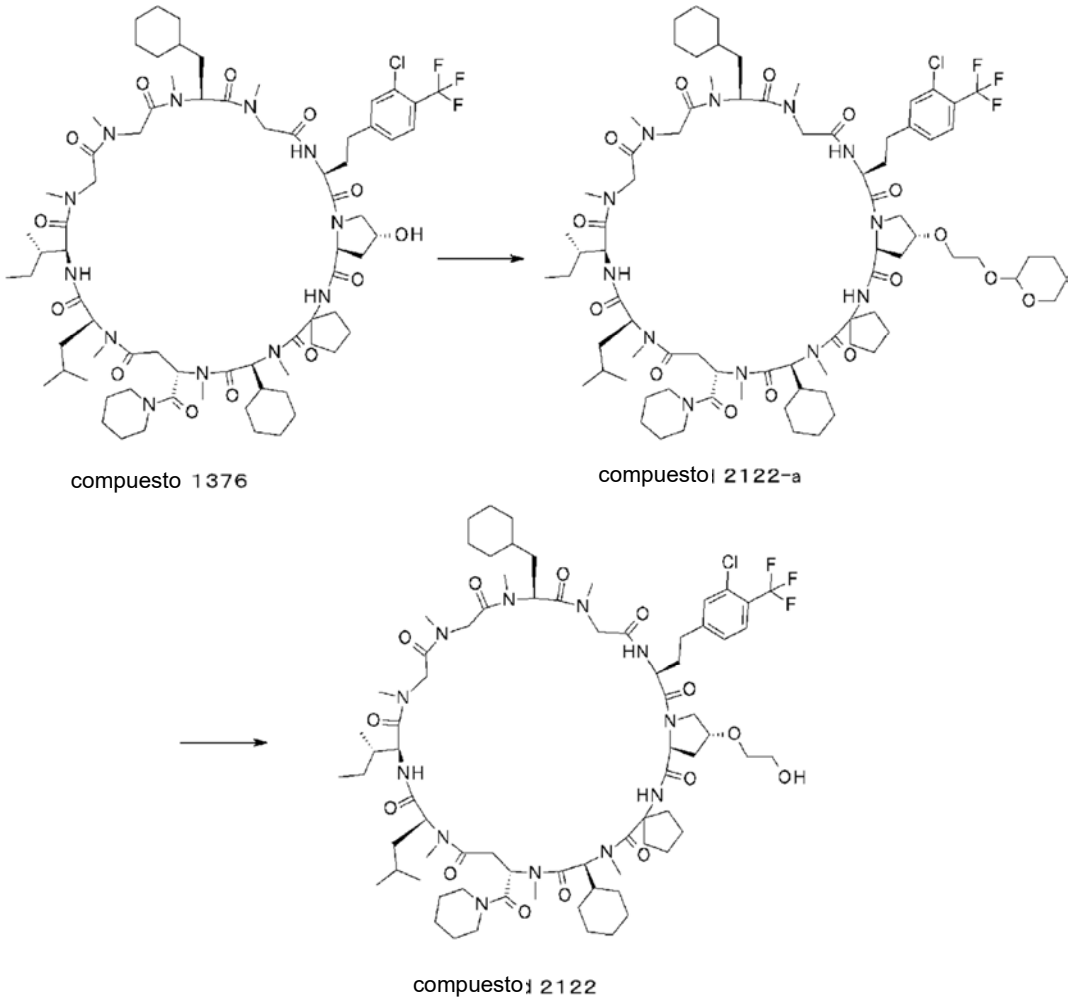
[0923]

Se expuso el Compuesto 2117-a (3,3 mg, 2,08 μmol) a desprotección del grupo de protección THP según el método básico de prolongación de péptidos descritos en los Ejemplos del presente documento y luego se purificó para obtener el Compuesto 2117 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36-(2-hidroxietoxi)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono) (1,59 mg, 54%). Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0924]

Síntesis del Compuesto 2122 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36-(2-hidroxietoxi)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-

carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono)



compuesto 1376

compuesto 2122-a

compuesto 2122

[0925]

Se obtuvo el Compuesto 2122-a (3,1 mg, 57%) mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 1374-a usando el Compuesto 1376 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-

ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36-hidroxi-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono) (5 mg, 3,43 μmol) como materia prima.

LCMS (ESI) m/z = 1585,9 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,95 min (condición de análisis SQDFA50)

[0926]

Se expuso el Compuesto 2122-a (3,1 mg) a desprotección del grupo de protección THP según el método básico de prolongación de péptidos descritos en los Ejemplos del presente documento y luego se purificó para obtener el Compuesto 2122 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36-(2-hidroxietoxi)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono) (1,3 mg, 44%). Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0927]

<u>Síntesis de los Compuestos 2121, 2119, 2124, 2120 y 2123</u>

Se sintetizaron los Compuestos 2121, 2119 y 2124 mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2117-a usando el Compuesto 1376

((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36-hidroxi-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono) como materia prima. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna a presión mediana, de fase inversa o HPLC de preparación. La siguiente tabla describe los péptidos del compuesto diana, los agentes alquilantes utilizados para las reacciones, las cantidades (mg) del Compuesto 1376 usados como materia prima, las cantidades producidas (mg) y los porcentajes producidos (%) de los compuestos objetivo. Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0928]

[Tabla 12]

Compuesto diana	Agente alquilante	Materia prima mg	Compuesto diana mg	Rendimiento (%)
Compuesto 2124	3-bromometiltiofeno	5	2, 1	39
Compuesto 2121	3-(clorometil)piridina	15	0, 67	4
Compuesto 2119	Triflato de 2,2-difluoroetil	5	4, 27	82

[0929]

Se sintetizaron los Compuestos 2120 y 2123 mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2117-a usando el Compuesto 1374 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-

ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-36-hidroxi-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono) como materia prima. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna a presión mediana, de fase inversa o HPLC de preparación. La siguiente tabla describe los péptidos del compuesto diana, los agentes alquilantes utilizados para las reacciones, las cantidades (mg) del Compuesto 1374 usados como materia prima, las cantidades producidas (mg) y los porcentajes producidos (%) de los compuestos objetivo. Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0930]

[Tabla 13]

Compuesto diana	Agente alquilante	Materia prima mg	Compuesto diana mg	Rendimiento (%)
Compuesto 2120	3-(clorometil)piridina	15	1,3	8
Compuesto 2123	Triflato de 2,2-difluoroetil	5	5	96

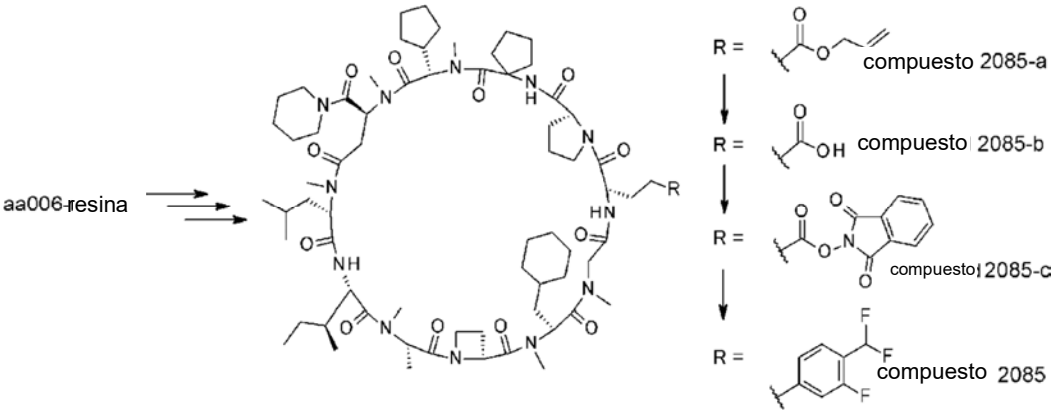
[0931]

1-4-3. Modificación peptídica mediante reacción de acoplamiento reductor

Síntesis del Compuesto 2085 ((5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(4-(difluorometil)-3-fluorofenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidin-1-

carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecono)

El Compuesto 2085 se sintetizó según el siguiente esquema.



[0932]

Se obtuvo el Compuesto 2085-a (772 mg, 0,531 mmol, 77%) mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los Ejemplos del presente documento, usando el Compuesto aa006-resina (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ilbutanóico-2-clorotritil resina, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip) (0,531 mmol/g, 1,3 g, 0,69 mmol) como materia prima.

LCMS (ESI) m/z = 1360 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,01 min (condición de análisis SQDFA05)

[0933]

Se mezcló el Compuesto 2085-a (772 mg, 0,568 mmol) con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (6,56 mg, 5,68 μmol), se añadió DCM (1,2 mL) y

fenilsilano (49 μl, 0,398 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó mediante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%) para obtener el Compuesto 2085-b (255 mg, 34%).

LCMS (ESI) m/z = 1320 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,87 min (condición de análisis SQDFA05)

[0934]

Se disolvió el Compuesto 2085-b (255 mg, 0,193 mmol), N-hidroxifthalimida (40,9 mg, 0,25 mmol) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida hidrocloruro (WSCI·HCl) (74,1 mg, 0,386 mmol) en DCM (2 mL) y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua dos veces. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio y luego se concentró a presión reducida para obtener el Compuesto 2085-c como producto crudo (299 mg, cuant.).

LCMS (ESI) m/z = 1465 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,00 min (condición de análisis SQDFA05)

[0935]

Se disolvió trihidrato de bromuro de níquel ($NiBr_2 \cdot 3H_2O$) (2,79 mg, 10,24 μmol) y 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridil (2,75 mg, 1,052 μmol) en DMA (60 μL) en una atmósfera de nitrógeno para preparar una solución de Ni.

[0936]

A la mezcla del Compuesto 2085-c (15,0 mg, 10,24 μmol), polvo de zinc (10 mg, 0,154 mmol) y 4-bromo-1-(difluorometil)-2-fluorobenzeno (12,0 mg, 51,2 μmol) se añadió DMA (60 μL) en una atmósfera de nitrógeno, después de lo cual se añadió la solución de Ni preparada anteriormente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego se purificó la solución de reacción mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%) y se liofilizaron las fracciones para obtener el Compuesto 2085 ((5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-*sec*-butil)-35-(ciclohexilmetil)-18-ciclopentil-29-(4-(difluorometil)-3-fluorofenetil)-11-isobutil-5,6,12,16,19,33,36-heptametil-15-(piperidin-1-carbonil)docosahidro-2H,4H-spiro[aceto[2,1-u]pirrolo[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]undecazaciclotetratriacontina-21,1'-ciclopentano]-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37(14H,22H)-undecono) (6,2 mg, 42,7%). Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0937]

<u>Síntesis de los Compuestos 2077, 2076, 2072, 2080, 2078, 2074, 2057, 2067, 2070, 2065, 2064, 2084, 2063, 2060 y 2069</u>

Se obtuvieron los Compuestos 2077, 2076, 2072, 2080, 2078, 2074, 2057, 2067, 2070, 2065, 2064, 2084, 2063, 2060 y 2069 mediante el mismo método de síntesis que en el Compuesto 2085, usando el Compuesto 2085-c (15 mg) y usando bromuros de arilo proporcionados a continuación (5 equivalentes en

relación con el péptido como materia prima). La siguiente tabla describe los péptidos del compuesto diana, los bromuros de arilo usados para las reacciones y las cantidades producidas (mg) y los porcentajes producidos (%) de los compuestos objetivo. Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0938]

[Tabla 14]

Compuesto diana	Bromo de arilo	Compuesto diana mg	Rendimiento (%)
Compuesto 2077	7-bromoquinolina	7, 6	53
Compuesto 2076	4-bromo-1-(difluorometoxi)-2-fluorobenceno	6, 3	43
Compuesto 2072	5-bromo-2-(trifluorometilo) benzonitrilo	4, 6	31
Compuesto 2080	4-bromo-2-metoxi-1-(trifluorometil)benceno	5, 2	35
Compuesto 2078	5-bromo-2-(trifluorometil piridina	3, 8	26
Compuesto 2074	5-bromo-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol	5, 8	40
Compuesto 2057	4-bromo-2-cloro-1-(trifluorometoxi)benceno	1, 4	9
Compuesto 2067	4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometoxi)benceno	4, 7	31
Compuesto 2070	6-bromoquinolina	6	42
Compuesto 2065	6-bromo-1-metil-1H-indol	4, 6	32
Compuesto 2064	5-bromo-1-metil-1H-indol	4, 4	30
Compuesto 2084	5-bromo-2-metoxipiridina	5, 8	41
Compuesto 2063	5-bromobenzofuran	3, 8	27
Compuesto 2060	5-bromo-2-(difluorometil) piridina	5, 5	38
Compuesto 2069	2-bromo-5-(trifluorometil) piridina	3, 8	26

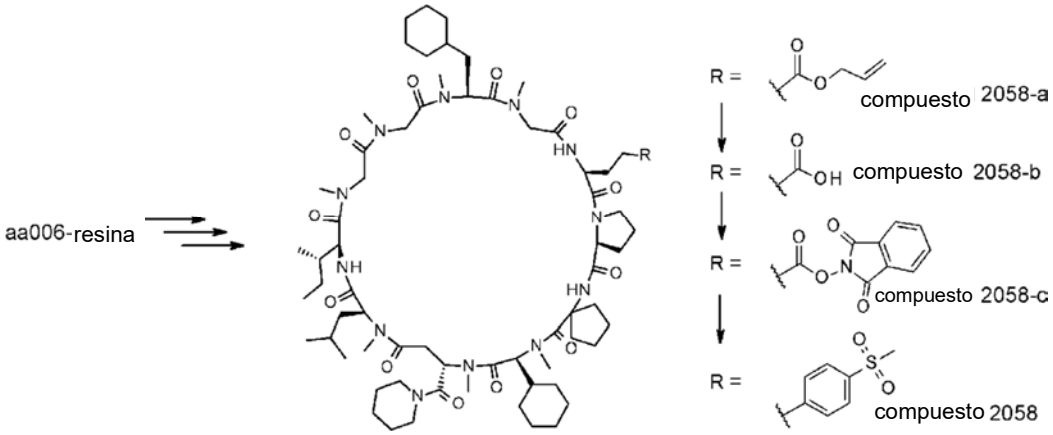
[0939]

Síntesis del Compuesto 2058 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-

(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-(4-metilsulfonilfenil)etil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono)

[0940]

El Compuesto 2058 se sintetizó según el siguiente esquema.



[0941]

Se obtuvo el Compuesto 2058-a mediante la síntesis de péptidos, según el método básico de síntesis de péptidos descrito en los Ejemplos del presente documento, usando el Compuesto aa006-resina (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ilbutanóico-2-clorotritil resina, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip) como materia prima. Asimismo, se obtuvo el Compuesto 2058-b mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2085-b. También, se obtuvo el Compuesto 2058-c (299 mg,

0,206 mmol) mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2085-c.

LCMS (ESI) m/z = 1453 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,03 min (condición de análisis SQDFA05)

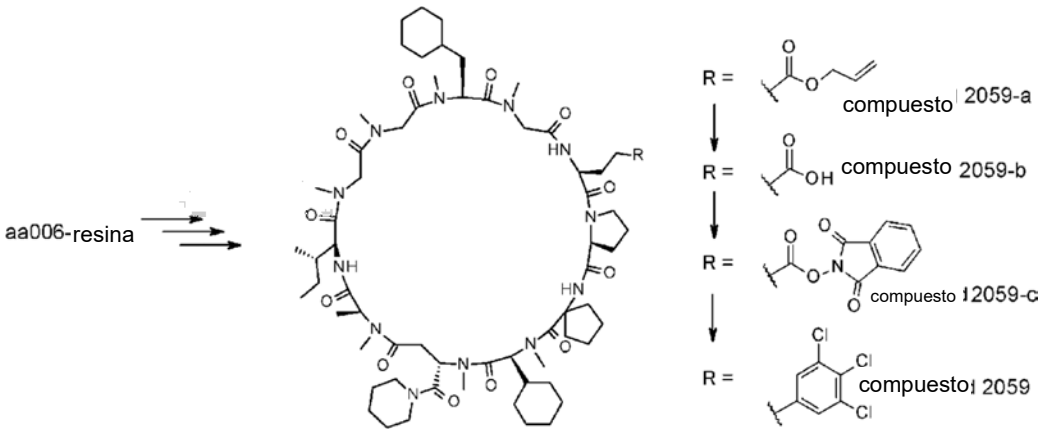
[0942]

Se obtuvo el Compuesto 2058 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-21-isobutil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-3-[2-(4-metilsulfonilfenil)etil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono) (4,1 mg, 28%) mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2085, usando el Compuesto 2058-c (15 mg, 10,32 μmol) como materia primar y usando 1-bromo-4-(metilsulfonil)benceno (5 equivalentes en relación al péptido)como haluro de arilo. Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0943]

Síntesis del Compuesto 2059 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-3-[2-(3,4,5-triclorofenil)etil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono)

El Compuesto 2059 se sintetizó según el siguiente esquema.



[0944]

Se obtuvo el Compuesto 2059-a mediante la síntesis de péptidos, según el método básico de síntesis de péptidos descrito en los Ejemplos del presente documento, usando el Compuesto aa006-resina (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ilbutanóico-2-clorotritil resina, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip) (0,437 mmol/g, 3 g, 1,311 mmol) como materia prima. Asimismo, se obtuvo el Compuesto 2059-b mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2085-b. También, se obtuvo el Compuesto 2059-c (388 mg, 0,275 mmol, 21%) mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2085-c.

LCMS (ESI) m/z = 1411 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,95 min (condición de análisis SQDFA05)

[0945]

Se obtuvo el Compuesto 2059 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-

(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-3-[2-(3,4,5-triclorofenil)etil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono) (6,6 mg, 47%) mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2085, usando el Compuesto 2059-c (15 mg) como materia primar y usando 5-bromo-1,2,3-triclorobenzeno (10 equivalentes en relación al péptido) como haluro de arilo. Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

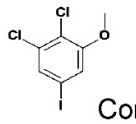
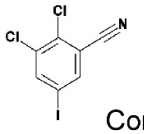
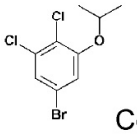
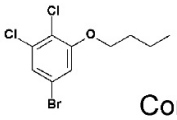
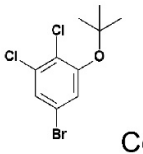
[0946]

Síntesis de los Compuestos 2081, 2075, 2062, 2066 y 2082

Se obtuvieron los Compuestos 2081, 2075, 2062, 2066 y 2082 mediante el mismo método de síntesis que en el Compuesto 2059, usando el Compuesto 2059-c (15 mg) como materia prima y usando haluros de arilo proporcionados a continuación (10 equivalentes en relación con el péptido como materia prima). La siguiente tabla describe los péptidos del compuesto diana, los haluros de arilo usados para las reacciones y las cantidades producidas (mg) y los porcentajes producidos (%) de los compuestos objetivo. Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0947]

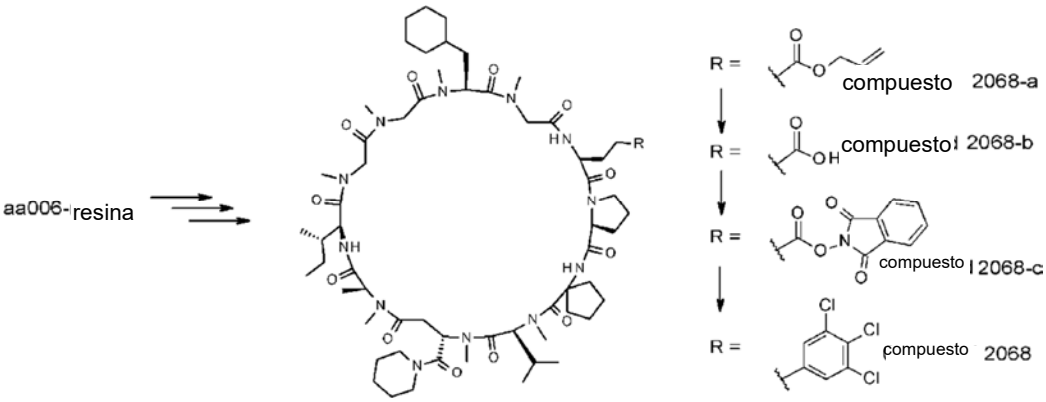
[Tabla 15]

Compuesto diana	Haluro de arilo	Rendimiento mg	Rendimiento (%)
Compuesto 2081	 Compuesto 2081－a	6，9	47
Compuesto 2075	 Compuesto 2075－a	0，7	5
Compuesto 2062	 Compuesto 2062－a	9，4	60
Compuesto 2066	 Compuesto 2066－a	3，3	21
Compuesto 2082	 Compuesto 2082－a	8，3	53

[0948]

Síntesis del Compuesto 2068 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-3-[2-(3,4,5-triclorofenil)etil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono)

El Compuesto 2068 se sintetizó según el siguiente esquema.



[0949]

Se obtuvo el Compuesto 2068-a mediante la síntesis de péptidos, según el método básico de síntesis de péptidos descrito en los Ejemplos del presente documento, usando el Compuesto aa006-resina (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ilbutanóico-2-clorotritil resina, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip) (0,437 mmol/g, 4,1 g, 1,79 mmol) como materia prima. Asimismo, se obtuvo el Compuesto 2068-b mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2085-b. También, se obtuvo el Compuesto 2068-c (553 mg, 0,403 mmol, 23%) mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2085-c.

LCMS (ESI) m/z = 1371 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,86 min (condición de análisis SQDFA05)

[0950]

Se disolvió trihidrato de bromuro de níquel (5,97 mg, 0,022 mmol) y 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridil (5,87 mg, 0,022 mmol) en DMA (110 μL) en una atmósfera de nitrógeno para preparar una solución de Ni.

[0951]

Al Compuesto 2068-c (15,0 mg, 10,94 μmol), polvo de zinc (10,7 mg, 0,164 mmol) y 5-bromo-1,2,3-triclorobenzeno (28,5 mg, 109 μmol) se añadió DMA (55 μL) en una atmósfera de nitrógeno, después de lo cual se añadió la solución de Ni preparada anteriormente y se agitó la temperatura ambiente durante cinco horas. Se filtró el preparado y luego se evaporó el solvente a presión reducida. Se añadió n-Hexano/TFE/agua 1/1/1 y se filtró el precipitado, después de lo cual se retiró la capa de n-hexano y se evaporó el solvente a presión reducida. Luego se purificó la solución de reacción mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%) para obtener el Compuesto 2068 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-9-(ciclohexilmetil)-28-isopropil-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-3-[2-(3,4,5-triclorofenil)etil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono) (5,0 mg, 33%). Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0952]

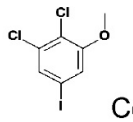
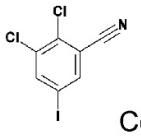
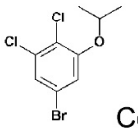
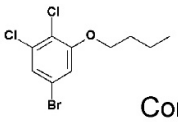
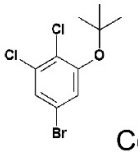
Síntesis de los Compuestos 2061, 2071, 2079, 2083 y 2073

Se obtuvieron los Compuestos 2061, 2071, 2079, 2083 y 2073 mediante el mismo método de síntesis que en el Compuesto 2068, usando el Compuesto 2068-c (15 mg) como materia prima y usando haluros de arilo proporcionados a

continuación (10 equivalentes en relación con el péptido como materia prima). La siguiente tabla describe los péptidos del compuesto diana, los haluros de arilo usados para las reacciones y las cantidades producidas (mg) y los porcentajes producidos (%) de los compuestos objetivo. Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0953]

[Tabla 16]

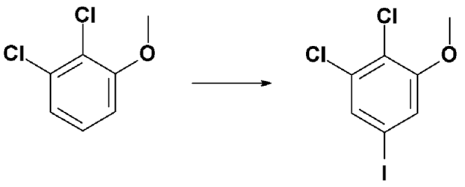
Compuesto diana	Haluro de arilo	Rendimiento mg	Rendimiento (%)
Compuesto 2061	 Compuesto 2081－a	6，8	46
Compuesto 2071	 Compuesto 2075－a	2，5	17
Compuesto 2079	 Compuesto 2062－a	1，1	7
Compuesto 2083	 Compuesto 2066－a	7，2	47
Compuesto 2073	 Compuesto 2082－a	9，2	60

[0954]

Se usaron haluros de arilo para sintetizar los Compuestos 2081, 2075, 2062, 2066, 2082, 2061, 2071, 2079, 2083 y 2073, que se sintetizaron de la siguiente manera:

[0955]

Síntesis del Compuesto 2081-a (1,2-dicloro-5-yodo-3-metoxybenzeno)



[0956]

A una solución de 2,3-dicloroanisol (1,0 g, 5,65 mmol) en TBME (28,2 mL) se añadió bis(pinacolato)diboron (B_2pin_2) (2,15 g, 8,48 mmol) y (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) (dimer) ($[Ir(COD)(OMe)]_2$) (0,187 g, 0,282 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante dos horas en una atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el solvente a presión reducida, se añadió DMF (50 mL), también se añadió yoduro de cobre(I) (CuI) (1,61 g, 8,47 mmol) y se agitó la mezcla a 80 °C durante cuatro horas en el aire. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió acetato de n-hexano/etilo = 1/1 (100 mL) y se lavó secuencialmente la mezcla con 100 mL cada uno de una solución de cloruro de amonio acuosa saturada, una solución de tiosulfato de sodio acuosa saturada, una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y solución salina al 50%. Esto se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró, después de lo cual se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante se

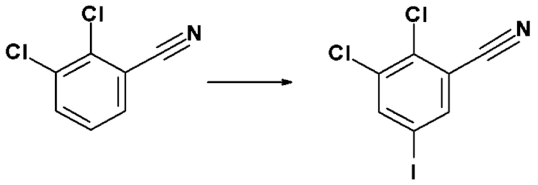
purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%). Las fracciones se recogieron, se concentraron, luego se disolvieron en acetato de n-hexano/etilo = 1/1, y se lavaron con una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. Esto se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró, después de lo cual se evaporó el solvente a presión reducida para obtener el Compuesto 2081-a (1,2-dicloro-5-yodo-3-metoxibenzeno) (514 mg, 30%).

Tiempo de retención: 1,01 min (condición de análisis SQDFA05)

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 7,60 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,45 (1H, d, J = 1,9 Hz), 3,90 (3H, s).

[0957]

Síntesis del Compuesto 2075-a (2,3-dicloro-5-yodobenzonitrilo)



A una solución de , 3-diclorobenzonitrilo (500 mg, 2,91 mmol) en THF (14,5 mL) se añadió bis(pinacolato)diboron (B_2pin_2) (1,11 g, 4,36 mmol) y (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) (dimer) ($[Ir(COD)(OMe)]_2$) (96 mg, 0,145 mmol) y se agitó la mezcla a 60 °C durante una hora en una atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el solvente a presión reducida, se añadió DMF (30 mL), también se añadió yoduro de cobre(I) (CuI) (830 mg, 4,36 mmol) y también se añadió N-yodosuccinimida (NIS) (981 mg, 4,36 mmol) y se agitó la mezcla a 80 °C durante

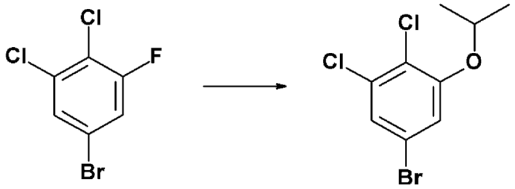
seis horas en el aire. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió acetato de n-hexano/etilo = 1/1 (30 mL) y se lavó secuencialmente la mezcla con 60 mL cada uno de una solución de cloruro de amonio acuosa saturada, una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y solución salina al 50%. Esto se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró, después de lo cual se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%). Las fracciones se recogieron, se concentraron, luego se disolvieron en acetato de n-hexano/etilo = 1/1, y se lavaron con una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. Esto se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró, después de lo cual se evaporó el solvente a presión reducida para obtener el Compuesto 2075-a (2,3-dicloro-5-yodobenzonitrilo) (535 mg, 62%).

Tiempo de retención: 0,91 min (condición de análisis SQDFA05)

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,42 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,39 (1H, d, J = 1,9 Hz).

[0958]

Síntesis del Compuesto 2062-a (5-bromo-1,2-dicloro-3-propan-2-iloxibenzeno)



[0959]

Se enfrió una solución de 5-bromo-1,2-dicloro-3-fluorobenzeno (200 mg,

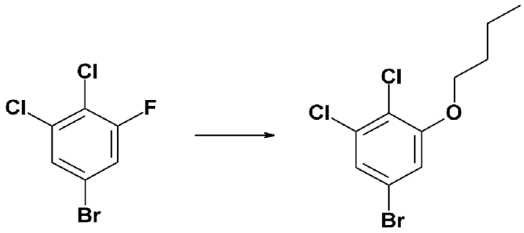
0,820 mmol) y 2-propanol (246 mg, 4,10 mmol) en DMF (1,0 mL) a 0 °C con hielo y se añadió hidruro de sodio (NaH) (60%, aceite, 65,6 mg, 1,64 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante una hora y luego se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro de sodio (NaH) (60%, aceite, 10,0 mg, 0,250 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una solución de cloruro de amonio acuosa saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo/n-hexano = 1/1. Esto se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró, y se evaporó el solvente a presión reducida para obtener el Compuesto 2062-a (5-bromo-1,2-dicloro-3-propan-2-iloxibenzeno) (211 mg, 91%).

Tiempo de retención: 1,11 min (condición de análisis SQDFA05)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,22 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 2,1, 0,5 Hz), 4,58-4,51 (1H, m), 1,39 (6H, d, J = 6,2 Hz).

[0960]

Síntesis del Compuesto 2066-a (5-bromo-1-butoxi-2,3-diclorobenzeno)



[0961]

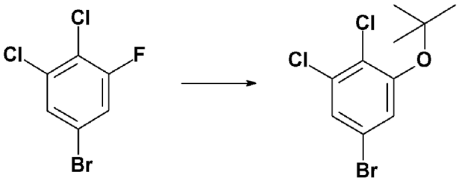
Se obtuvo el Compuesto 2066-a (5-bromo-1-butoxi-2,3-diclorobenzeno) (211 mg, 86%) mediante el mismo método de síntesis que en el Compuesto 2062-a usando 5-bromo-1,2-dicloro-3-fluorobenzeno y n-butanol.

Tiempo de retención: 1,19 min (condición de análisis SQDFA05)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,22 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,95 (1H, d, J = 2,1 Hz), 4,01 (2H, t, J = 6,4 Hz), 1,86-1,79 (2H, m), 1,57-1,48 (2H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,4 Hz).

[0962]

Síntesis del Compuesto 2082-a (5-bromo-1,2-dicloro-3-[(2-metilpropan-2-il)oxi]benceno)



[0963]

Se enfrió una solución de 5-bromo-1,2-dicloro-3-fluorobenzeno (200 mg, 0,820 mmol) y *tert*-butanol (304 mg, 4,10 mmol) en DMF (1,0 mL) a 0 °C con hielo y se añadió hidruro de sodio (NaH) (60%, aceite, 49,2 mg, 1,23 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 horas y luego se enfrió a 0 °C con hielo y se añadió hidruro de sodio (NaH) (60%, aceite, 49,2 mg, 1,23 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos, luego se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (100 μL). Luego se purificó la solución de reacción mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico 0,1%/agua con ácido fórmico al 0,1%) y se liofilizaron las fracciones para obtener el Compuesto 2082-a (5-bromo-1,2-dicloro-3-[(2-metilpropan-2-il)oxi]benceno) (127 mg, 52%).

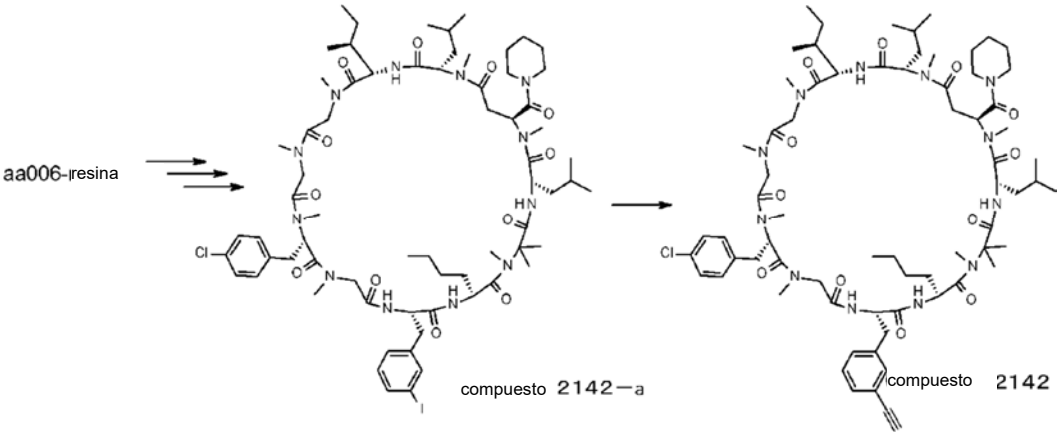
Tiempo de retención: 1,15 min (condición de análisis SQDFA05)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,34 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,1 Hz), 1,44 (9H, s).

[0964]

1-4-4. Modificación peptídica mediante reacción de acoplamiento Sonogashira

Síntesis del Compuesto 2142 ((3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-clorofenil)metil]-12-[(3-etinilfenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecono)



[0965]

Se obtuvo el Compuesto 2142-a (123,7 mg, 49%) mediante la síntesis de péptidos, según el método básico de síntesis de péptidos descrito en los Ejemplos del presente documento, usando el Compuesto aa006-resina (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ilbutanóico-2-clorotritil resina, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip) (400 mg,

0,436 mmol/g, 0,1744 mmol) como materia prima.

LCMS (ESI) m/z = 1443,6 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,06 min (condición de análisis SQDFA05)

[0966]

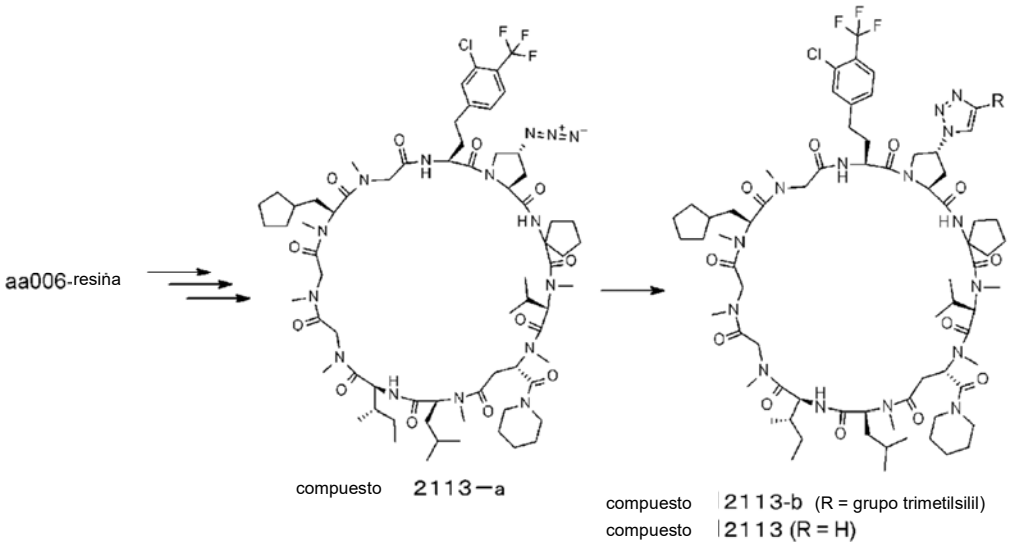
A una mezcla del Compuesto 2142-a (30 mg, 0,021 mmol), bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro (7,3 mg, 0,5 equivalentes) y yoduro de cobre(I) (4 mg, 1 equivalente) en DMF (208 μl) se añadió trietilamina (0,145 mL, 50 equivalentes) y trimetilsililacetileno (35,2 μL, 12 equivalentes) y luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se purificó la mitad de la solución de reacción mediante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%). A las fracciones resultantes se añadió carbonato de potasio (6 equivalentes en relación con el péptido de materia prima) y agua (6 equivalentes en relación con el péptido de materia prima) y se concentró la mezcla a presión reducida. Al residuo se le añadió metanol (500 L) y agua (50 L). Después de confirmar que se desprotegió el grupo de trimetilsilil, se concentró la reacción resultante a presión reducida. Se disolvió el residuo en DMSO (1 mL) y luego se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%) y se liofilizaron las fracciones que contenían el compuesto diana. Se disolvió el residuo en DMSO (1 mL) y luego se concentró a presión reducida nuevamente para obtener el Compuesto 2142 ((3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-18-[(4-

clorofenil)metil]-12-[(3-etinilfenil)metil]-3,30-diisobutil-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-34-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecono) (1,6 mg, 6%). Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0967]

1-4-5. Modificación peptídica mediante química clic

Síntesis del Compuesto 2113 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclopentilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-36-(triazol-1-yl)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono)



[0968]

Se obtuvo el Compuesto 2113-a (5,4 mg, 10%) mediante la síntesis de péptidos, según el método básico de síntesis de péptidos descrito en los Ejemplos del presente documento, usando el Compuesto aa006-resina (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ilbutanóico-2-clorotritil resina, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip) (100 mg, 0,37 mmol/g, 0,037 mmol) como materia prima y usando ácido (2S,4R)-4-azido-1-Fmoc-pirrolidina-2-carboxílico (Fmoc-L-Pro(4-N3)-OH(2S,4R), CAS N.° 702679-55-8) como aminoácido Fmoc.

LCMS (ESI) m/z = 1428,97 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,05 min (condición de análisis SQDFA05)

[0969]

Al Compuesto 2113-a (5,4 mg, 3,8 μmol) se le añadió yoduro de cobre(I) (3 mg, 15,75 μmol), acetonitrilo (0,5 mL), DIPEA (50 μL, 286 μmol) y trimetilsililacetileno (50 μL, 0,361 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite, se lavó con acetonitrilio y luego se concentró bajo presión reducida. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%) para obtener el Compuesto 2113-b (6,4 mg, cuant.).

LCMS (ESI) m/z = 1527,06 (M+H)+

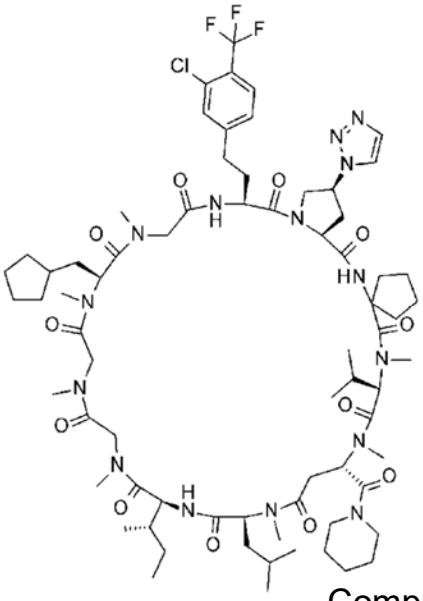
Tiempo de retención: 1,10 min (condición de análisis SQDFA05)

[0970]

El Compuesto 2113-b (6,4 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (1 mL) y se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en THF (1 M, 0,5 mL, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 162 horas y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el producto crudo resultante mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%) para obtener el Compuesto 2113 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36R)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclopentilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-36-(triazol-1-il)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono) (4,6 mg, 84% en dos pasos). Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0971]

Síntesis del Compuesto 2115 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclopentilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-36-(triazol-1-yl)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono)



Compuesto 2115

[0972]

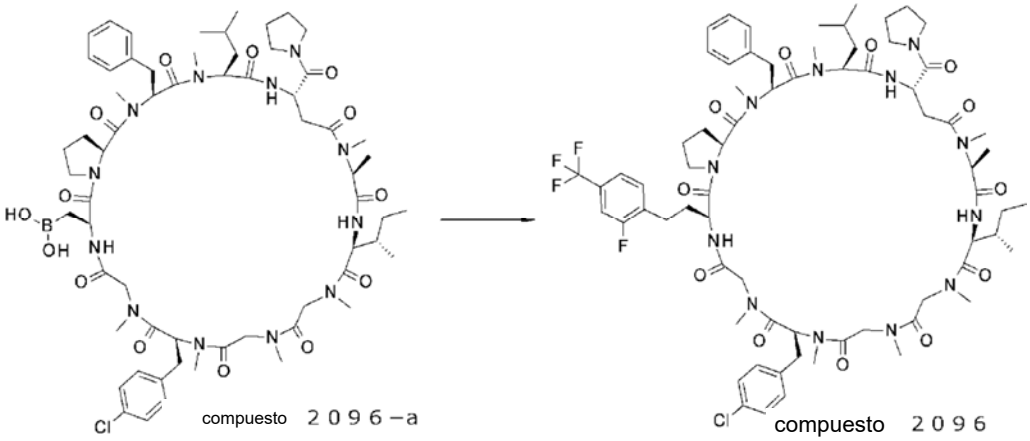
Se obtuvo el Compuesto 2115 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S,36S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-(ciclopentilmetil)-21-isobutil-28-isopropil-7,10,13,16,22,26,29-heptametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-36-(triazol-1-il)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono) (8,0 mg) mediante el método que en la síntesis del Compuesto 2113, usando el Compuesto aa006-resina (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ilbutanóico-2-clorotritil resina, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip) como material de inicio para la síntesis de péptidos, según el método básico de síntesis de péptidos descrito en los Ejemplos del presente documento y usando ácido (2S,4S)-4-azido-1-Fmoc-pirrolidina-2-carboxílico (Fmoc-L-Pro(4-N3)-OH(2S,4S), CAS N.°

263847-08-1) como aminoácido Fmoc. Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0973]

1-4-6. Modificación peptídica mediante acoplamiento Suzuki

Síntesis del Compuesto 2096 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,31S,34S)-31-benzyl-9-[(4-clorofenil)metil]-3-[2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-isobutil-7,10,13,16,21,22,29,32-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono)



[0974]

Se obtuvo el Compuesto 2096-a (157 mg) mediante la síntesis de péptidos, según el método básico de síntesis de péptidos descrito en los Ejemplos del presente documento, usando el Compuesto aa018-resina (ácido (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-4-pirrolidin-1-ilbutanóico-2-clorotritil

resina (Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)-resina)-pirro)) como materia prima.

LCMS (ESI) m/z = 1273,3 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,74 min (condición de análisis SQDFA05)

[0975]

A una solución mezclada del Compuesto 2096-a (15 mg, 0.012 mmol), carbonato de talio (55,1 mg, 0,118 mmol) y RuPhos Pd G4 (CAS N.° 1599466-85-9, 30 mg, 0,035 mmol) en agua/THF (1/10, 0,235 mL) se añadió 1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno (24,2 mg, 0,094 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y luego se agitó la mezcla a 70 °C durante 18 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite y luego se purificó mediante cromatografía en columna a presión media de fase inversa (C18, metanol/acetato de amonio acuoso 10 mM y ácido fórmico al 0,3%/acetonitrilo/agua) para obtener el Compuesto 2096 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,31S,34S)-31-benzil-9-[(4-clorofenil)metil]-3-[2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-isobutil-7,10,13,16,21,22,29,32-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono) (14,1 mg, 71%). Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0976]

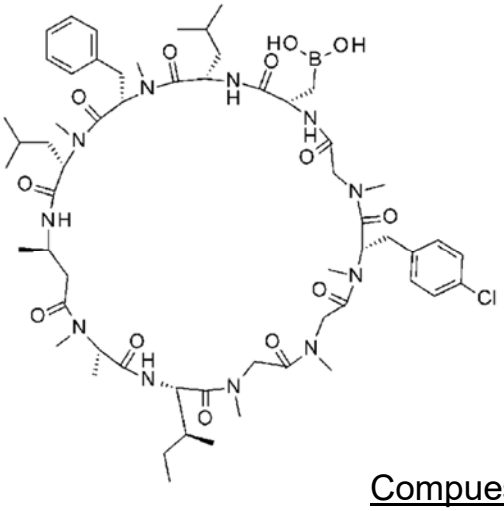
<u>Síntesis de los Compuestos 2093, 2091, 2087, 2094, 2086, 2089, 2092, 2090, 2088 y 2095</u>

Se obtuvo el Compuesto 2093-a (312 mg) mediante la síntesis de péptidos,

según el método básico de síntesis de péptidos descrito en los Ejemplos del presente documento, usando el Compuesto aa138-resina (ácido (3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanóico-2-clorotritil resina, Fmoc-D-3-Abu-O-Trt(2-Cl)resina) como materia prima.

LCMSESI) m/z = 1188,4 (M-H)- (detectado como forma deshidratada)

Tiempo de retención: 2,84 min (condición de análisis SQDFA30long50deg)



Compuesto 2093-a

[0977]

Se obtuvieron los Compuestos 2093, 2091, 2087, 2094, 2086, 2089, 2092, 2090, 2088 y 2095 mediante el mismo método de síntesis que en el Compuesto 2096, usando el Compuesto 2093-a como materia prima y usando un bromuro de bencilo proporcionado a continuación (8 equivalentes en relación con el péptido como materia prima). La siguiente tabla describe los péptidos del compuesto diana, los bromuros de bencilo usados para las reacciones y las cantidades producidas (mg) y los porcentajes producidos (%) de los compuestos objetivo.

Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0978]

[Tabla 17]

Compuesto diana	Bromuro de bencilo	Rendimiento mg	Rendimiento (%)
Compuesto 2093	1-(bromometil)-3-fluoro-4-(trifluorometil)benceno	5，6	34
Compuesto 2091	1-(bromometil)-2,3,4,5,6,-pentafluorobenceno	9	54
Compuesto 2087	1-(bromometil)-2,4,5-trifluorobenceno	5，3	33
Compuesto 2094	2-(bromometil)-4-cloro-1-fluorobenceno	5，8	35
Compuesto 2086	1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno	2，6	16
Compuesto 2089	1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno	1，7	11
Compuesto 2092	2-(bromometil)-1-cloro-3-fluorobenceno	0，7	4，6
Compuesto 2090	2-(bromometil)-1,3,5-trifluorobenceno	7	43
Compuesto 2088	4-(bromometil)-2-cloro-1-(trifluorometil)benceno	3，8	22
Compuesto 2095	1-(bromometil)-3-(trifluorometil)benceno	1，4	8，8

[0979]

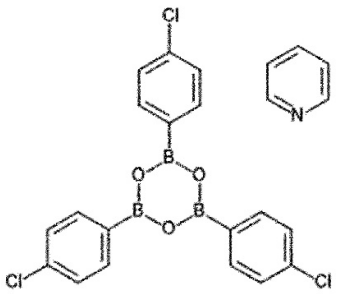
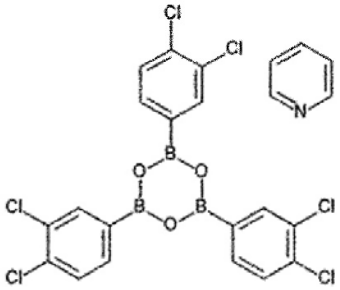
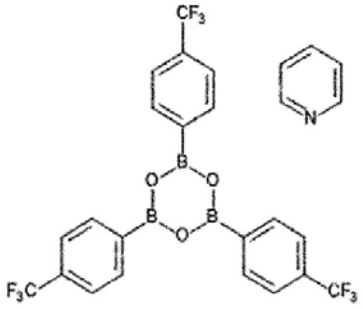
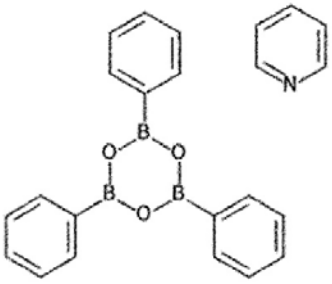
1-4-6. Modificación peptídica mediante acoplamiento de Chan-Lam-Evans

La siguiente tabla muestra las fórmulas estructurales de los complejos de 2,4,6-

triarilboroxano-piridina usados para las reacciones correspondientes a los compuestos objetivo. Estos complejos de 2,4,6-triarilboroxano-piridina se sintetizaron con referencia a J. Org. Chem. 2004, 69, 5087-5092.

[0980]

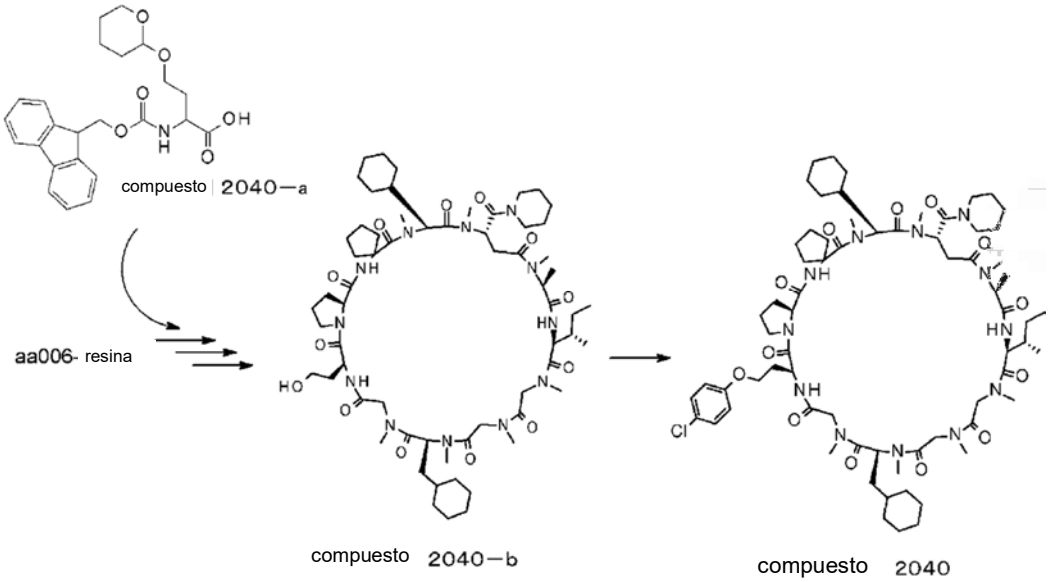
[Tabla 18]

Compuesto diana	Complejo de 2,4,6-triarilboroxano-piridina
Compuesto 2040 Compuesto 2042	
Compuesto 2039	
Compuesto 2041	
Compuesto 2114	

[0981]

Síntesis del Compuesto 2040 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-(4-

clorofenoxi)etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono)



[0982]

A una mezcla de ácido 2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-hidroxibutanóico (Fmoc-Hse-OH) (2,56 g, 7,5 mmol) en THF (15 mL) se añadió PPTS (94 mg, 0,375 mmol) y 3,4-dihidropiran (4,75 mL, 52,5 mmol) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 16 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, que se lavó con agua salada tres veces. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y luego se evaporó el solvente a presión reducida para obtener una mezcla del Compuesto 2040-a con un compuesto que tiene

ácido carboxílico convertido a THP. El producto crudo resultante se utilizó para la siguiente reacción sin otra purificación.

[0983]

La cantidad total del producto crudo obtenido anteriormente se disolvió en THF (30 mL), se añadió una solución de hidrogenfosfato disódico acuoso (1 M, 30 mL) y se agitó la mezcla a 50 °C durante cuatro horas. Se extrajo la solución de reacción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el Compuesto 2040-a (3,6 g, cuant.). El producto crudo resultante se utilizó para la siguiente reacción sin otra purificación.

LCMS (ESI) m/z = 448 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,82 min (condición de análisis SQDFA05)

[0984]

Se obtuvo el Compuesto 2040-b (410 mg) la síntesis de péptidos, según el método básico de síntesis de péptidos descrito en los Ejemplos del presente documento, usando el Compuesto aa006-resina (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ilbutanóico-2-clorotritil resina, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip) (1,6 g) como materia prima y usando el Compuesto 2040-a obtenido anteriormente con aminoácido Fmoc.

LCMS (ESI) m/z = 1238,1 (M-H)-

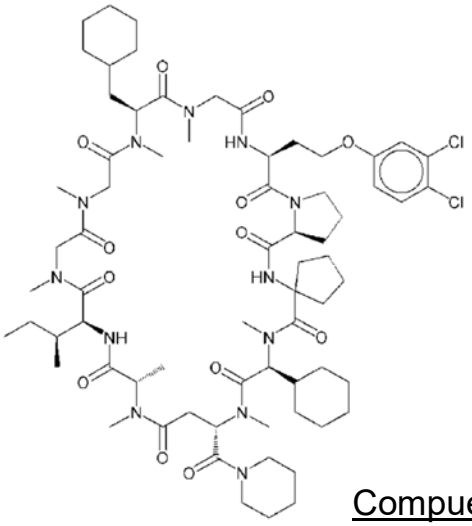
Tiempo de retención: 0,81 min (condición de análisis SQDFA05)

[0985]

A una solución del Compuesto 2040-b (15 mg, 0,012 mmol) en 1,2-dicloroetano (225 μL, 0,05 mol/L) se añadió DIPEA (8 equivalentes), acetato de cobre(II) (4 equivalentes), complejo de 2,4,6-triarilboroxano-piridina (1,7 equivalentes) y tamices moleculares 4A (3,3 p/p) y luego se dejó que la mezcla reaccionara a temperatura ambiente durante la noche en una atmósfera de oxígeno. Se concentró la solución de reacción y luego se purificó parcialmente mediante cromatografía de fase inversa (C18, metanol/solución de acetato de amonio acuosa 10 mM). El residuo resultante se purificó mediante una HPLC de preparación para obtener el Compuesto 2040 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[2-(4-clorofenoxi)etil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono) (3,3 mg, 22%). Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0986]

Síntesis del Compuesto 2039 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-(3,4-diclorofenoxi)etil]-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono)



Compuesto 2039

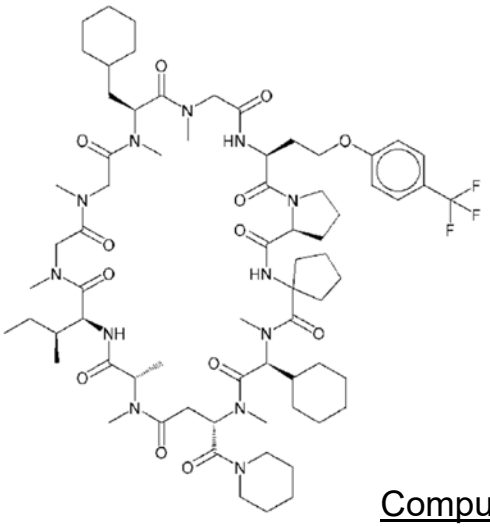
[0987]

Se obtuvo el Compuesto 2039 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-3-[2-(3,4-diclorofenoxi)etil]-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono) (1,3 mg, 7,5%) mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2040, usando el Compuesto 2040-b (15 mg, 0,012 mmol) como materia prima. Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0988]

Síntesis del Compuesto 2041 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-3-[2-[4-

(trifluorometil)fenoxi]etil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono)



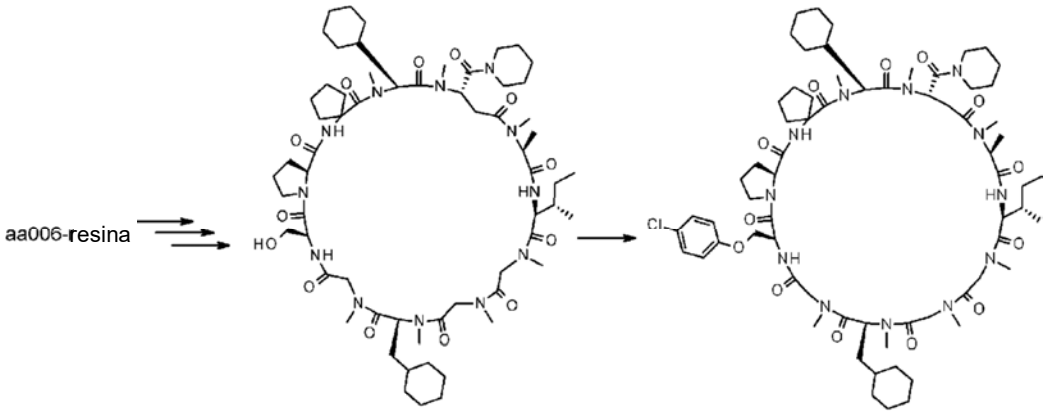
Compuesto 2041

[0989]

Se obtuvo el Compuesto 2041 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-3-[2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil]spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono) (2,1 mg, 13%) mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2040, usando el Compuesto 2040-b (15 mg, 0,012 mmol) como materia prima. Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0990]

Síntesis del Compuesto 2042 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[(4-clorofenoxi)metil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono)



compuesto 2042—a compuesto 2042

[0991]

Se obtuvo el Compuesto 2042-a (230 mg) mediante la síntesis de péptidos, según el método básico de síntesis de péptidos descrito en los Ejemplos del presente documento, usando el Compuesto aa006-resina (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ilbutanóico-2-clorotritil resina, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip) (1,6 g) como materia prima.

LCMS (ESI) m/z = 1224,1 (M+H)+

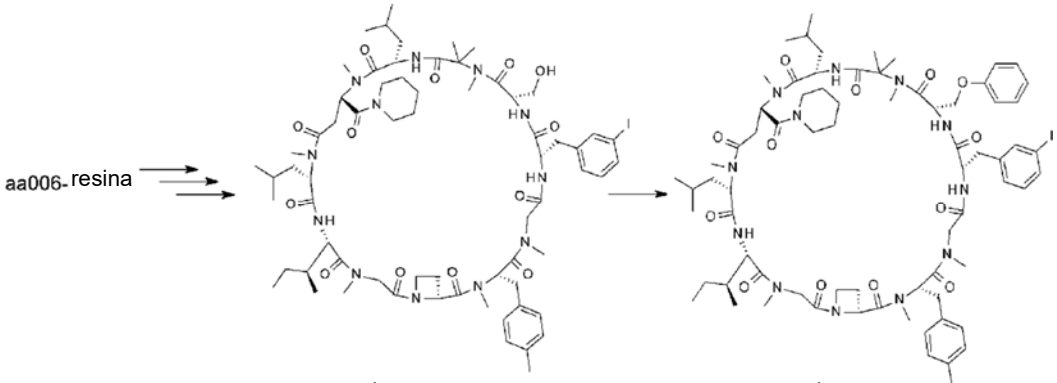
Tiempo de retención: 0,82 min (condición de análisis SQDFA05)

[0992]

Se obtuvo el Compuesto 2042 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-3-[(4-clorofenoxi)metil]-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)spiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecono) (2,56 mg, 16%) mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2040, usando el Compuesto 2042-a (15 mg, 12 μmol) como materia prima. Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[0993]

Síntesis del Compuesto 2114 ((6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(3-yodofenil)metil]-9,16-diisobutil-4,10,14,19,19,20,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-22-(fenoximetil)-13-(piperidina-1-carbonil)-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecono)



compuesto 2114—a compuesto 2114

[0994]

Se obtuvo el Compuesto 2114-a (60 mg, 36%) mediante la síntesis de péptidos, según el método básico de síntesis de péptidos descrito en los Ejemplos del presente documento, usando el Compuesto aa006-resina (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ilbutanóico-2-clorotritil resina, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip) (0,4 g, 0,3 mmol/g, 0,12 mmol) como materia prima.

LCMS (ESI) m/z = 1409,6 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,92 min (condición de análisis SQDFA05)

[0995]

Se obtuvo el Compuesto 2114 ((6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[(3-yodofenil)metil]-9,16-diisobutil-4,10,14,19,19,20,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-22-(fenoximetil)-13-(piperidina-1-carbonil)-31-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecono) (1,53 mg, 29%) mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2040, usando el Compuesto 2114-a (5 mg, 3,55 μmol) como materia prima. Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

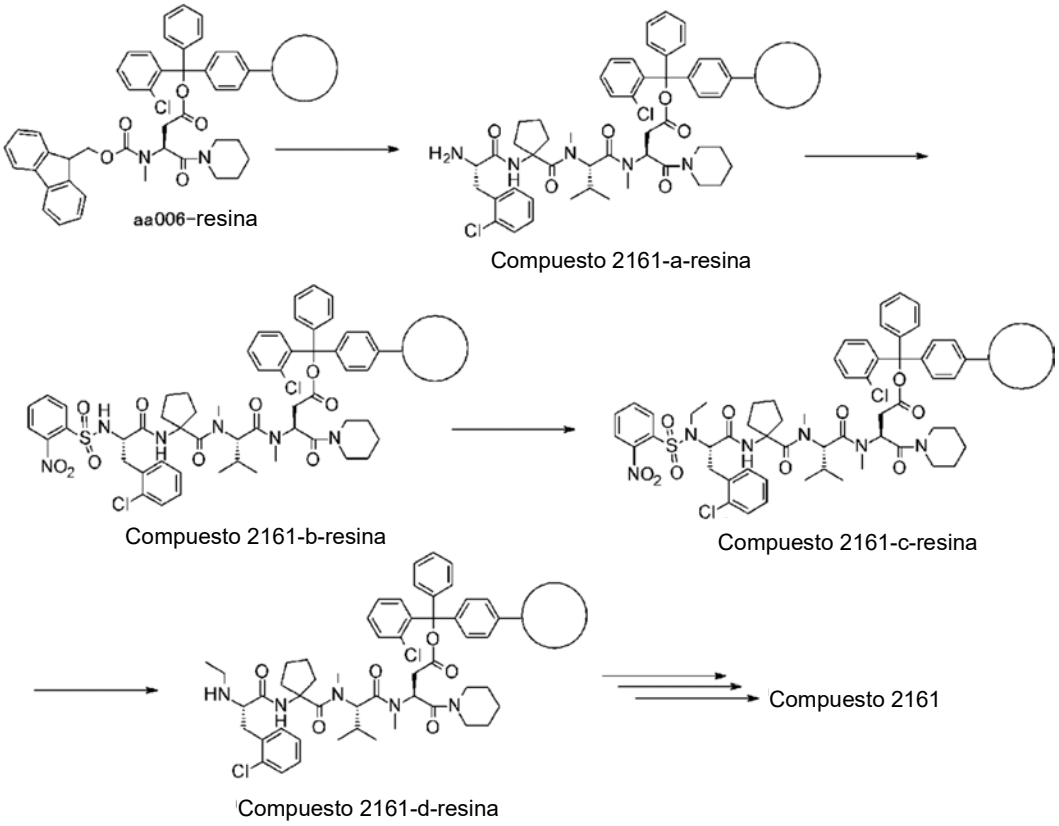
[0996]

1-4-7. Síntesis del péptido mediante N-alquilación por reacción Mitsunobu en resinas

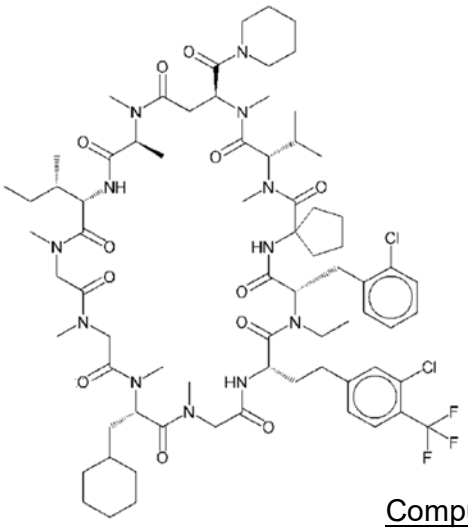
Síntesis del Compuesto 2161 ((8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-8-[(2-clorofenil)metil]-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-9-

etil-36-isopropil-15,18,21,24,29,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecono)

El Compuesto 2161 se sintetizó según la siguiente vía.



[0997]



Compuesto 2161

[0998]

Se obtuvo el Compuesto 2161-a-resina mediante la síntesis de péptidos, según el método básico de síntesis de péptidos descrito en los Ejemplos del presente documento, usando el Compuesto aa006-resina (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ilbutanóico-2-clorotritil resina, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip) (100 mg, 0,462 mmol/g, 0,0462 mmol) como materia prima.

[0999]

Al Compuesto 2161-a-resina obtenido anteriormente se le añadió una solución de cloruro de nosilo/THF (0,2 mmol, 0,35 mL) y una solución de colidina/THF (0,5 mmol, 0,35 mL) y se agitó la mezcla a 40 °C durante dos horas. Después se lavó la resina con THF (0,7 mL) cuatro veces y también se lavó con DCM (0,7 mL) cuatro veces para obtener el Compuesto 2161-b-resina. La resina obtenida fue parcialmente escindida con TFE/DCM (1/1) y analizada mediante

LC/MS para confirmar el progreso de la reacción.

LCMS (ESI) m/z = 805 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,79 min (condición de análisis SQDFA05)

[1000]

Se hinchó el Compuesto 2161-b-resina obtenido anteriormente con DCM (1,0 mL) y se lavó con THF (0,7 mL) cuatro veces, después de lo cual se añadió una solución de trifenilfosfina/THF (66,0 mg/0,7 mL, 0,25 mmol), etanol (0,024 mL, 0,41 mmol) y diisopropil azodicarboxilato (DIAD) (0,05 mL, 0,26 mmol) y se agitó la mezcla a 40 °C durante 30 minutos. Después se lavó la resina con THF (0,7 mL) cuatro veces y también se lavó con DCM (0,7 mL) cuatro veces para obtener el Compuesto 2161-c-resina. La resina obtenida fue parcialmente escindida con TFE/DCM (1/1) y analizada mediante LC/MS para confirmar el progreso de la reacción.

LCMS (ESI) m/z = 833 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,88 min (condición de análisis SQDFA05)

[1001]

Se hinchó el Compuesto 2161-c-resina obtenido anteriormente con DCM (1,0 mL) y se lavó con NMP (0,7 mL) cuatro veces, después de lo cual se añadió una solución de DBU/NMP (36 μL/314 μL) y una solución de 1-dodecanetiol/NMP (89 μL/261 μL) y se agitó la mezcla a 40 °C durante una hora. Después se lavó la resina con NMP (0,7 mL) cuatro veces y también se lavó con DCM (0,7 mL) cuatro veces para obtener el Compuesto 2161-d-resina. La resina obtenida fue

parcialmente escindida con TFE/DCM (1/1) y analizada mediante LC/MS para confirmar el progreso de la reacción.

LCMS (ESI) m/z = 648 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,51 min (condición de análisis SQDFA05)

[1002]

Se llevó a cabo la prolongación de la cadena de péptidos y la síntesis de péptidos cíclicos según la vía básica, usando el Compuesto 2161-d-resina para obtener el Compuesto 2161 ((8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-8-[(2-clorofenil)metil]-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-17-(ciclohexilmetil)-9-etil-36-isopropil-15,18,21,24,29,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecono) (5,5 mg, 8%). Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[1003]

Síntesis de los Compuestos 2162-2167

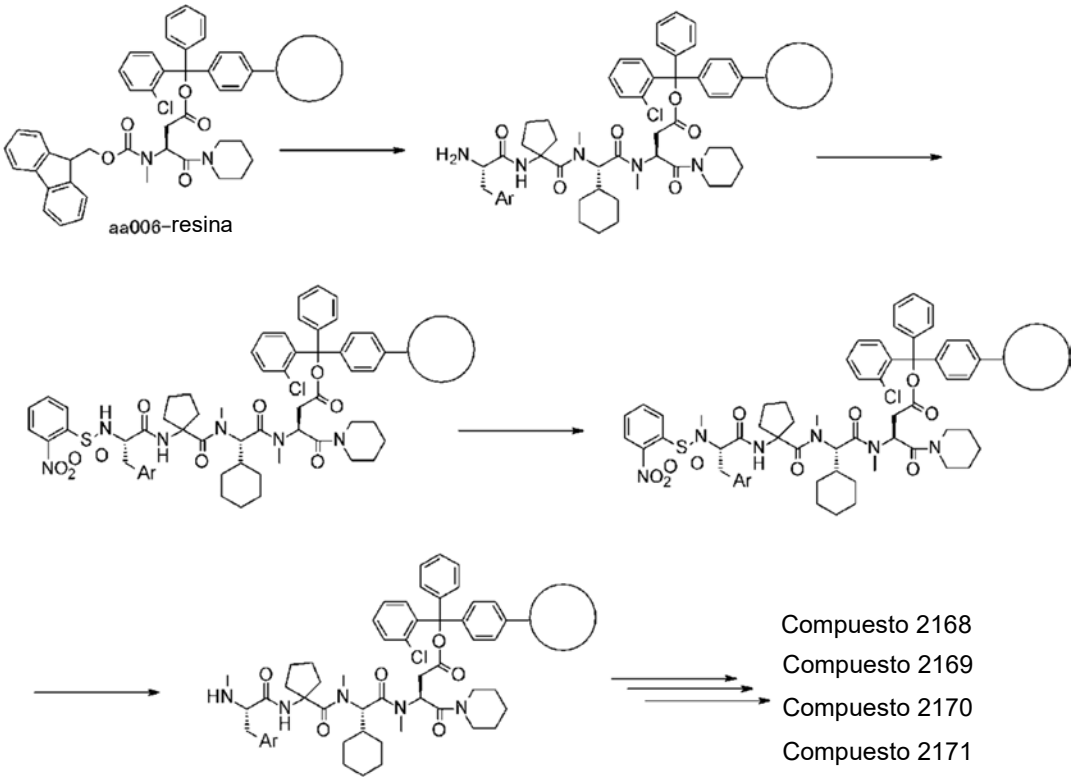
Los Compuestos 2162-2167 se sintetizaron de la misma manera que en la síntesis del Compuesto 2161. Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[1004]

Síntesis de los Compuestos 2168-2171

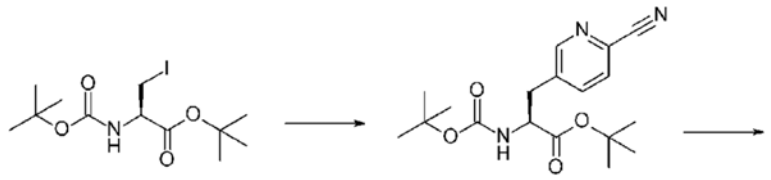
Se sintetizaron los Compuestos 2168-2171 según el esquema básico proporcionado a continuación de la misma manera que en la síntesis del

Compuesto 2161, usando metanol (0,019 mL, 0,47 mmol) en lugar de etanol en la reacción Mitsunobu.



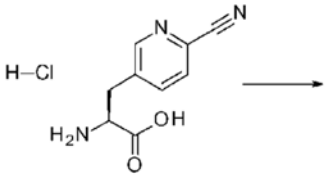
[1005]

Se sintetizó el aminoácido Fmoc que tiene un anillo de piridina en la cadena lateral, tal como se usó para sintetizar el Compuesto 2169, según el siguiente esquema.

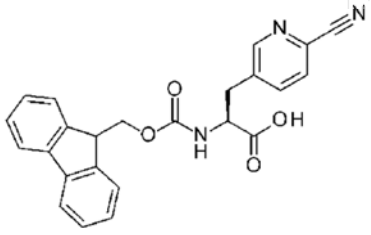


Compuesto 2169-a

Compuesto 2169-b



Compuesto 2169-c



Compuesto 2169-d

[1006]

Se agitó una mezcla del Compuesto 2169-a sintetizado según el método descrito en WO 2018/225864 (5 g, 13,47 mmol), polvo de zinc (2,63 g, 40,46 mmol) y yodo (515 mg, 2,03 mmol) en DMF (15 mL) a temperatura ambiente durante dos horas en una atmósfera de nitrógeno. A la solución se añadió 5-bromopiridina-2-carbonitrilo (3,19 g, 17,43 mmol), tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio (0), (350 mg, 0,34 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (Xphos) (321 mg, 0,67 mmol) y se agitó la mezcla a 50 °C durante tres horas. Se purificó la solución de reacción mediante cromatografía en columna con gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el Compuesto 2169-b (2,5 g, 53%). Esto se mezcló con otro lote sintetizado de la misma manera y se utilizó para la siguiente reacción.

LCMS (ESI) m/z = 348 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,508 min (condición de análisis SMDmethod23)

[1007]

Se agitó una solución del Compuesto 2169-b (12 g, 34,54 mmol) en diclorometano (100 mL) a 25 °C durante dos horas mientras se producía efervescencia con gas de ácido clorhídrico. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración para obtener el Compuesto 2169-c como producto crudo (7,83 g, 100%). Esto se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

[1008]

A una solución del Compuesto 2169-c (2,4 g, 10,54 mmol) y carbonato de potasio (3,77 g, 27,28 mmol) en agua (34 mL) se añadió una solución de Fmoc-OSu (3,06 g, 10,54 mmol) en 1,4-dioxano (34 mL) y se agitó la mezcla a 0 °C durante una hora. La solución de reacción se diluyó con agua y se lavó con éter dietilo tres veces. La capa acuosa resultante se ajustó a un intervalo de pH de 5 a 6 y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y luego se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna con gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el Compuesto 2169-d (1 g, 23%).

LCMS (ESI) m/z = 414,2 (M+H)+

Tiempo de retención: 2,737 min (condición de análisis SMDmethod_22)

[1009]

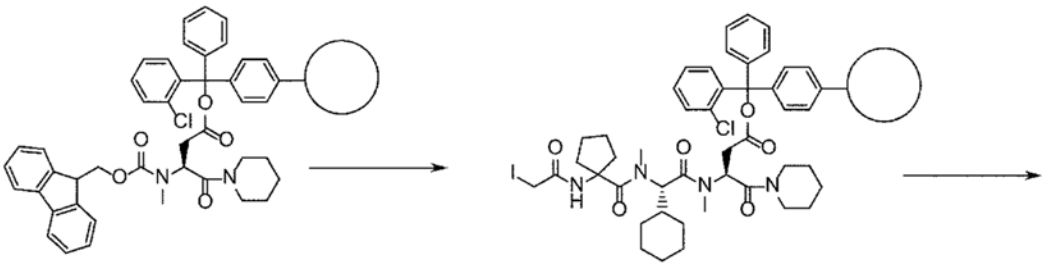
Se sintetizó el Compuesto 2170 usando un aminoácido Fmoc, ácido 9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino-3-[3-fluoro-4-[(2-metilpropan-2-il)oxi]fenil]propanóico (Fmoc-Tyr(3-F,tBu)-OH) sintetizado según lo descrito en WO 2018/225864. Se

desprotegió el grupo de fenol tBu añadiendo 2 mL de una solución de alcohol tetrametilamonio bisulfato/1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil (HFIP) 0,1 M que contenía triisopropilsilano (TIPS) al 2% al residuo después de la reacción de ciclación y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 24 horas.

[1010]

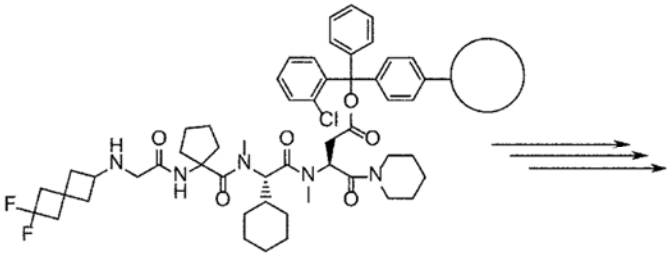
1-4-8. Síntesis de péptidos mediante aminación en resinas

Síntesis del Compuesto 2035 ((11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9-(2,2-difluorospiro[3.3]heptan-6-il)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecono)

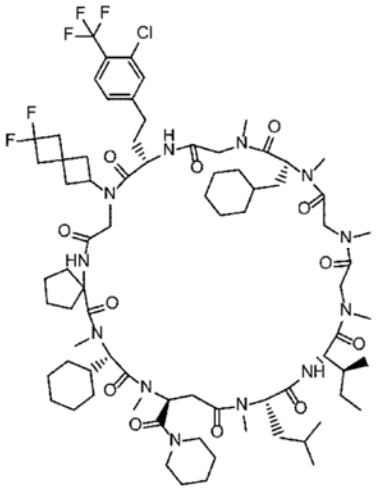


aa006-resina

Compuesto 2035-a-resina



Compuesto 2035-b-resina



Compuesto 2035

[1011]

Se prolongó Fmoc-MeChg-OH y luego Fmoc-cLeu-OH y se desprotegió el grupo Fmoc mediante la síntesis de péptidos, según el método básico de síntesis de péptidos descrito en los Ejemplos del presente documento, usando el Compuesto aa006-resina (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ilbutanóico-2-clorotritil resina, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip) (100 mg, 0,437 mmol/g, 0,0437 mmol) como materia prima, después de lo cual se obtuvo el Compuesto 2035-a-resina con el péptido N-terminal yodinado en la resina usando una mezcla compuesta

de una solución de ácido yodoacético (0,6 mol/L, 0,3 mL) en NMP/DMF (1/1) y una solución de diisopropilcarbodiimida (DIC) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10% v/v, 0,36 mL). Luego, se lo hizo reaccionar con 6,6-difluorospiro[3.3]heptan-2-amina hidrocloruro en presencia de DIPEA para obtener el Compuesto 2035-b-resina. Se llevó a cabo la prolongación posterior de la cadena de péptidos y la síntesis de péptidos cíclica según la vía básica para obtener el Compuesto 2035 ((11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9-(2,2-difluorospiro[3.3]heptan-6-il)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecono) (4,12 mg, 6%). Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22. [1012]

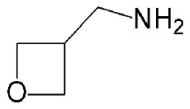
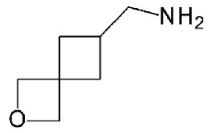
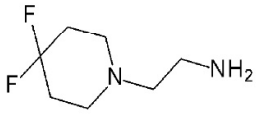
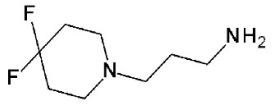
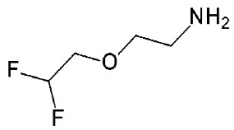
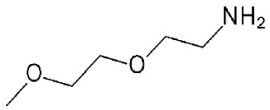
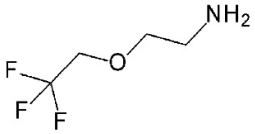
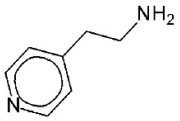
Síntesis de los Compuestos 2031, 2030, 2022, 2021, 2036, 2025, 2024, 2029, 2032, 2033, 2026, 2023, 2028, 2027 y 2034

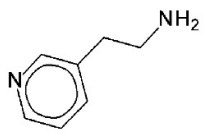
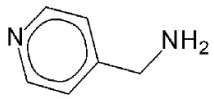
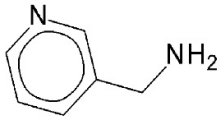
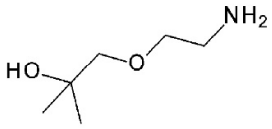
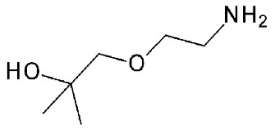
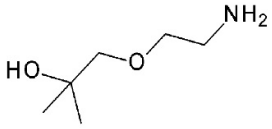
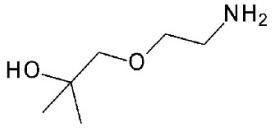
Se sintetizaron las resinas cargadas con tripéptidos mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2035, luego se condensaron los ácidos yodoacéticos y se aminaron, también se llevó a cabo la prolongación de la cadena de péptidos y la síntesis de péptidos cíclicos según la vía básica para sintetizar los Compuestos 2031, 2030, 2022, 2021, 2036, 2025, 2024, 2029, 2032, 2033, 2026, 2023, 2028, 2027 y 2034. La siguiente tabla describe los péptidos del compuesto diana, las aminas usadas para las reacciones y las cantidades

producidas (mg) producidas de los compuestos objetivo. Los datos de LC/MS son los descritos en la Tabla 22.

[1013]

[Tabla 19]

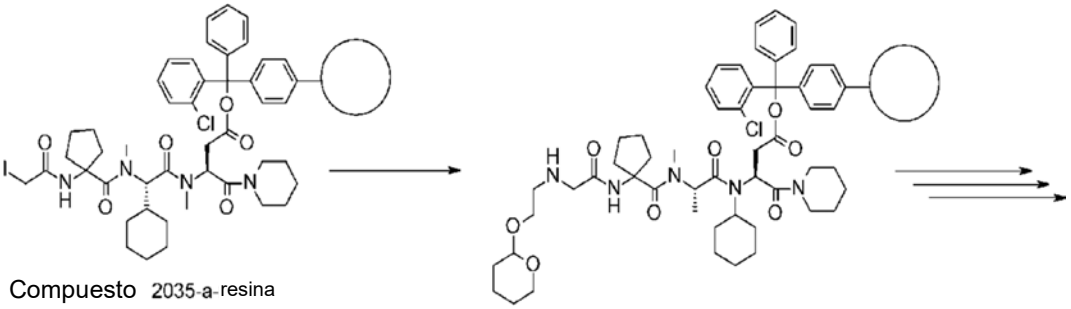
Péptido	Amina	Rendimiento mg
Compuesto 2031		5, 09
Compuesto 2030		2, 76
Compuesto 2022		10, 32
Compuesto 2021		8, 99
Compuesto 2036		5, 06
Compuesto 2025		8, 11
Compuesto 2024		2, 99
Compuesto 2029		18, 06

Compuesto 2032		16, 68
Compuesto 2033		9, 24
Compuesto 2026		14, 51
Compuesto 2023		3, 39
Compuesto 2028		4, 78
Compuesto 2027		5, 34
Compuesto 2034		4, 99

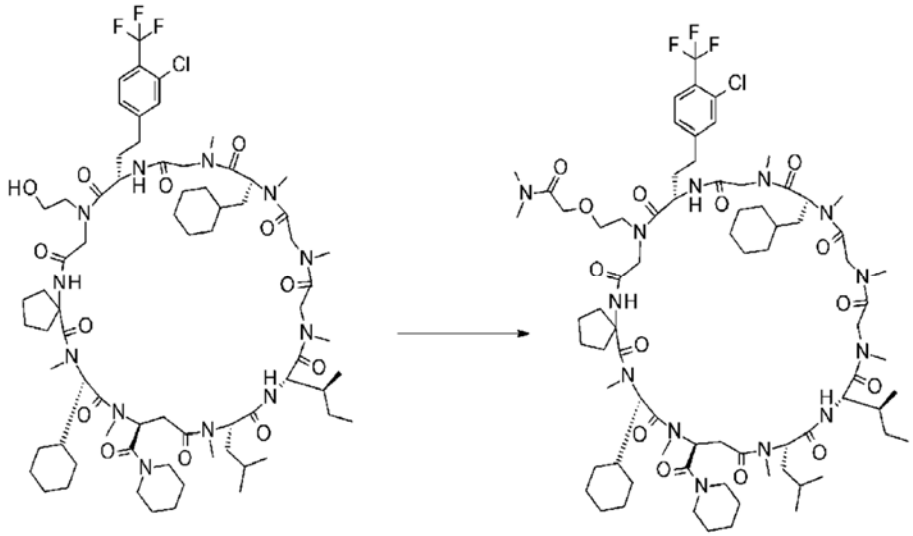
[1014]

Síntesis del Compuesto 2037 ((11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9-(2-hidroxietil)-29-isobutyl-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-

undecono) y el Compuesto 2038 (2-[2-[(11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontan-9-il]etoxi]-N,N-dimetil-acetamida)



Compuesto 2035-a-resina



Compuesto 2037

Compuesto 2038

[1015]

Se obtuvo el Compuesto 2037 ((11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-

(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9-(2-hidroxietil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecono) mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2035, usando el Compuesto 2035-a-resina y usando 2-(2-aminoetoxi)oxano como una amina y mediante la prolongación de la cadena de péptidos y la síntesis de péptidos, incluida la desprotección de THP, según la vía básica. Los datos de LC/MS se describen en la Tabla 22.

[1016]

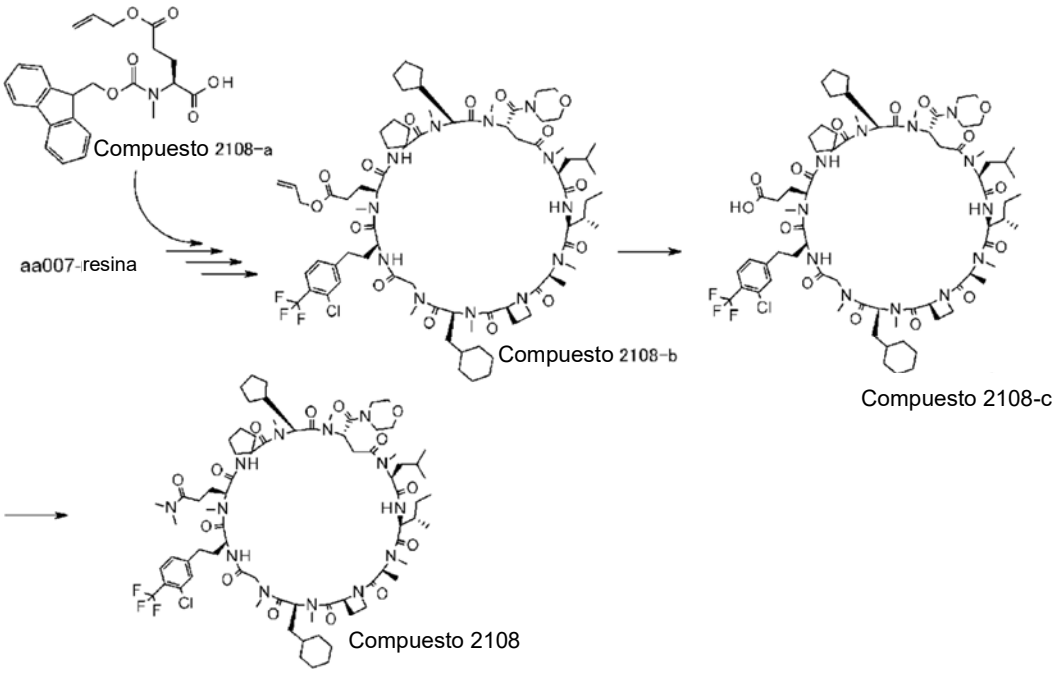
Se obtuvo el Compuesto 2038 (2-[2-[(11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(Trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontan-9-il]etoxi]-N,N-dimetil-acetamida) (4,7 mg, 89%) mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2116, usando el Compuesto 2037 (5 mg, 3,46 μmol), óxido de plata (24,0 mg, 0,104 mmol) y 2-bromo-N,N-dimetilacetamida (17,2 mg, 0,104 mmol). Los datos de LC/MS se describen en la Tabla 22.

[1017]

1-4-9. Modificación de péptidos mediante amidación de ácidos carboxílicos

Síntesis del Compuesto 2108 (3-[(3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-

[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(morfolina-4-carbonil)-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-22-il]-N,N-dimetil-propanamida)



[1018]

Se obtuvo el Compuesto 2108-a (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-5-oxo-5-prop-2-enoxipentanóico) como producto crudo (2,179 g, 96%) mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa078-b, usando ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-5-oxo-5-prop-2-enoxipentanóico (Fmoc-Glu(OAl)-OH) (2,197 g, 5,37 mmol) como material de inicio.

LCMS (ESI) m/z = 424 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,84 min (condición de análisis SQDFA05)

[1019]

Se obtuvo el Compuesto 2108-b como producto crudo mediante la síntesis de péptidos, según el método básico de síntesis de péptidos descrito en los Ejemplos del presente documento, usando el Compuesto aa007-resina (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-morfolin-4-il-4-oxobutanóico-2-clorotritil resina, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-mor) (0,424 mmol/g, 600 mg, 0,254 mmol) como material de inicio y usando el Compuesto 2108-a (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-5-oxo-5-prop-2-enoxipentanóico) como reactivo.

[1020]

La cantidad total del Compuesto 2108-b obtenido anteriormente (0,254 mmol) se disolvió en diclorometano (2,5 mL), se añadió tetrakistrifenilfosfinapaladio (14,7 mg, 0,05 equiv.) y fenilsilano (22 μL, 0,7 equiv.) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 75 minutos. Se añadió tetrakistrifenilfosfinapaladio (14,7 mg, 0,05 equiv.) y fenilsilano (22 μL, 0,7 equiv.) a la solución de reacción y se agitó la mezcla durante 90 minutos para obtener una solución de reacción que contenía el Compuesto 2108-c. A este se añadió una solución de HATU (193 mg, 2 equiv.) en dimetilformamida (2,5 mL) y diisopropiletilamina (0,11 mL, 2.4 equiv.) y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Esta solución de reacción (Solución de Reacción A) se dividió en seis porciones,

una de las cuales se utilizó en la reacción posterior.

[1021]

Se añadió dimetilamina (0,11 mL, 5 equiv., solución de tetrahidrofuran 2,0 M) a la Solución de Reacción A (0,0424 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la solución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante HPLC de preparación para obtener el Compuesto 2108 (3-[(3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-3,4,10,14,17,23,29,32-octametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-13-(morfolina-4-carbonil)-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-22-il]-N,N-dimetil-propanamida) (3,6 mg, 5,6%). Los datos de LC/MS se describen en la Tabla 22.

[1022]

Síntesis de los Compuestos 2098, 2103, 2112, 2104 y 2107

Se obtuvo el Compuesto 2098, 2103, 2112, 2104 o 2107 añadiendo una amina (5 equiv. en relación con el péptido) tal como se muestra en la siguiente tabla, en lugar de dimetilamina, a una de las seis porciones divididas de la Solución de Reacción A obtenida en la síntesis del Compuesto 2108, mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2108. La siguiente tabla describe los péptidos del compuesto diana, las aminas usadas para las reacciones y las cantidades producidas (mg) y los porcentajes producidos (%) de los compuestos objetivo. Los datos de LC/MS se describen en la Tabla 22.

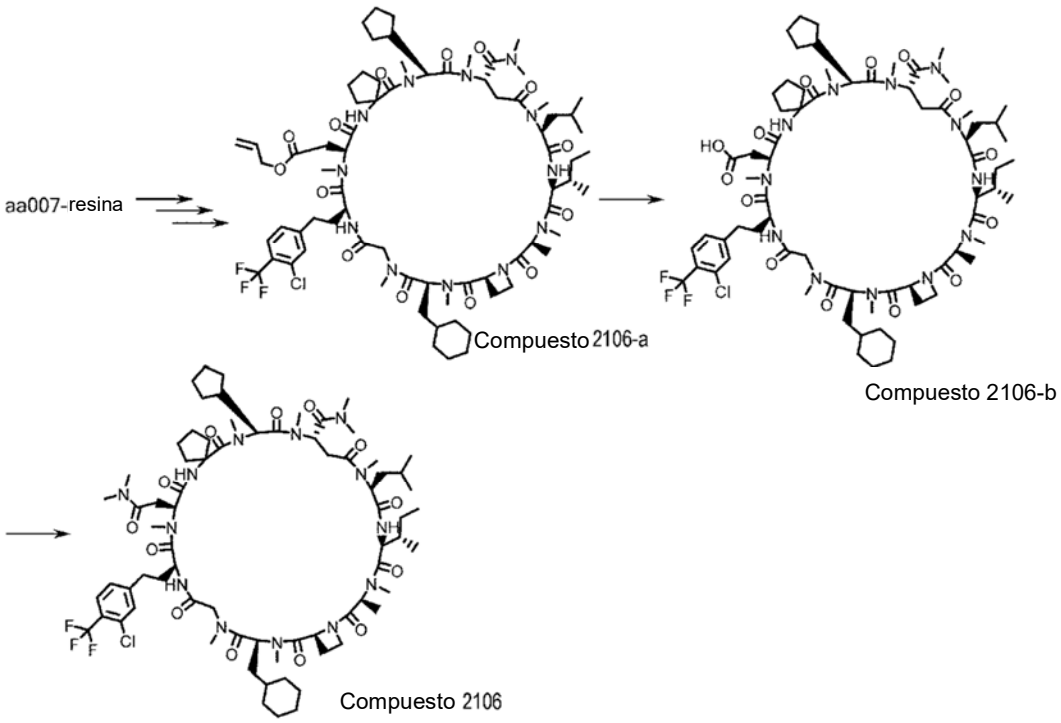
[1023]

[Tabla 20]

Péptido	Amina	Rendimiento mg	Rendimiento (%)
Compuesto 2098	3,3-difluoroacetidina-hidrocloruro	2, 7	4
Compuesto 2103	acetidina	3, 6	5, 5
Compuesto 2112	piperidina	3, 8	5, 7
Compuesto 2104	pirrolidina	2, 5	3, 8
Compuesto 2107	morfolina	4, 5	6, 8

[1024]

Síntesis del Compuesto 2106 ((3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida)



[1025]

Se obtuvo el Compuesto 2106-a como producto crudo mediante la síntesis de péptidos, según el método básico de síntesis de péptidos descrito en los Ejemplos del presente documento, usando el Compuesto aa011-resina (ácido (3S)-4-(dimetilamino)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxobutanóico-2-clorotritil resina, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2) (600 mg, 0,371 mmol/g, 0,223 mmol) como material de inicio y usando el Compuesto 2108-a (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-5-oxo-5-prop-2-enoxipentanóico) como reactivo.

[1026]

La cantidad total del Compuesto 2106-a obtenido anteriormente (0,223 mmol)

se disolvió en diclorometano (2,5 mL), se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (14,7 mg, 0,05 equiv.) y fenilsilano (22 μL, 0,7 equiv.) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)(14,7 mg, 0,05 equiv.) y fenilsilano (22 μL, 0,7 equiv.) a la solución de reacción y se agitó la mezcla durante dos horas para obtener una solución de reacción que contenía el Compuesto 2106-b. A este se añadió una solución de HATU (193 mg, 2 equiv.) en dimetilformamida (2,5 mL) y diisopropiletilamina (0,11 mL, 2,4 equiv.) y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Esta solución de reacción (Solución de Reacción B) se dividió en seis porciones, una de las cuales se utilizó en la reacción posterior.

[1027]

Se añadió dimetilamina (0,11 mL, 5 equiv., solución de tetrahidrofuran 2,0 M) a la Solución de Reacción B (0,037 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante dos horas. Se concentró la solución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante HPLC de preparación para obtener el Compuesto 2106 ((3S,6S,9S,13S,16S,22S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-22-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,23,29,32-decametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-spiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida) (6,6 mg, 12%). Los datos de LC/MS se describen en la Tabla 22.

[1028]

Síntesis de los Compuestos 2102, 2105, 2097 y 2109

Se obtuvo el Compuesto 2102, 2105, 2097 o 2109 añadiendo una amina (5 equiv. en relación con el péptido) tal como se muestra en la siguiente tabla, en lugar de dimetilamina, a una de las seis porciones divididas de la Solución de Reacción B obtenida en la síntesis del Compuesto 2106, mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2106. La siguiente tabla describe los péptidos del compuesto diana, las aminas usadas para las reacciones y las cantidades producidas (mg) y los porcentajes producidos (%) de los compuestos objetivo. Los datos de LC/MS se describen en la Tabla 22.

[1029]

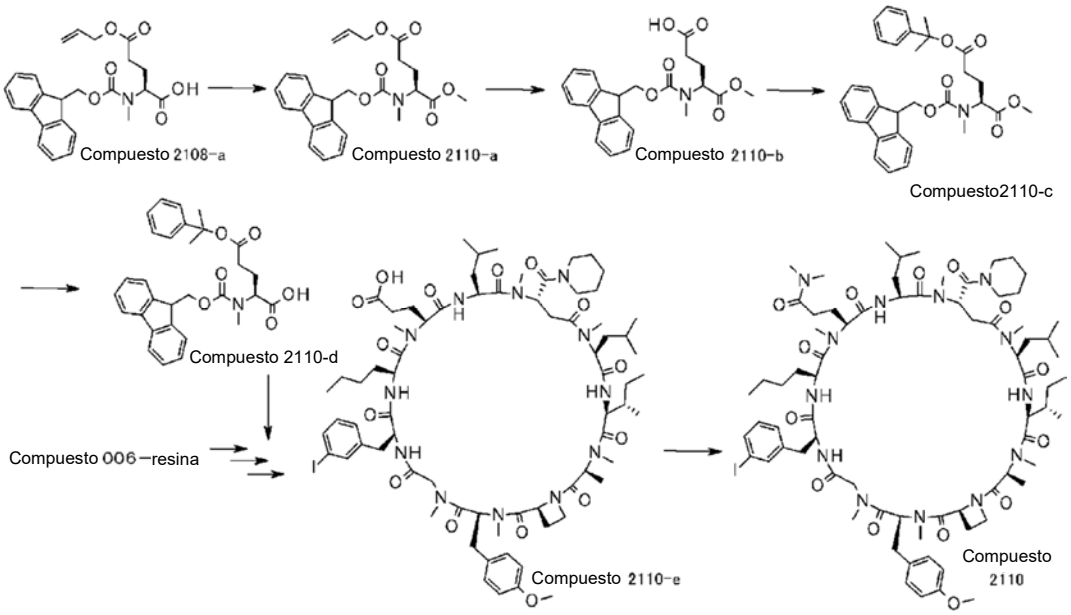
[Tabla 21]

Compuesto diana	Amina	Rendimiento mg	Rendimiento (%)
Compuesto 2102	acetidina	6，3	11
Compuesto 2105	piperidina	5，6	10
Compuesto 2097	pirrolidina	4，4	8
Compuesto 2109	morfolina	9，2	16

[1030]

Síntesis del Compuesto 2110 (3-[(3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-22-butil-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-31-[(4-metoxifenil)metil]-3,4,10,14,20,29,32-heptametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-13-(piperidina-1-carbonil)-

1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontan-19-il]-N,N-dimetil-propanamida)



[1031]

Se agitó una solución del Compuesto 2108-a (10,34 g, 24,42 mmol), WSCI·HCl (6,09 g, 31,7 mmol) y HOAt (4,32 g, 31,7 mmol) en DCM (116 mL) a temperatura ambiente durante 15 minutos, a esta se agregó metanol (1,038 mL, 25,6 mmol) y DIPEA (5,53 mL, 31,7 mmol) y se agitó la mezcla durante 90 minutos. Se diluyó la solución de reacción con diclorometano y se la lavo secuencialmente con cloruro de amonio acuoso saturado/agua (1/1) y agua salada. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro y luego se evaporó el solvente a presión reducida para obtener el Compuesto 2110-a como producto crudo (10,93 g). Esto se mezcló con otro lote sintetizado mediante el mismo método y se utilizó para la siguiente reacción.

LCMS (ESI) m/z = 438 (M+H)+

Tiempo de retención: 1,338 min (condición de análisis SMDmethod_04)

[1032]

Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,19 g, 0,164 mmol) y fenilsilano (2,359 mL, 19,18 mmol) a una solución del Compuesto 2110-a (11,99 g, 27,4 mmol) en DCM (54,8 mL) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la solución de reacción con TBME y se lavó con una solución de carbonato de sodio acuosa al 5% y agua. La capa acuosa se acidificó con ácido fosfórico (11,25 mL, 164 mmol) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica resultante con agua salada, se la secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se evaporó el solvente a presión reducida para obtener el Compuesto 2110-b (9,56 g, 95%).

LCMS (ESI) m/z = 420 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,069 min (condición de análisis SMDmethod_04)

[1033]

Se añadió una solución de 2-fenilpropan-2-il 2,2,2-tricloroacetimidato (13,5 g, 48,1 mmol) en DCM/ciclohexano (1/1, 32,8 mL) a una solución del Compuesto 2110-b (9,56 g, 24,05 mmol) en DCM (16,04 mL) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante la noche. Se filtró la solución de reacción a través de celite y se evaporó el solvente del filtrado a presión reducida, para obtener el Compuesto 2110-c como producto crudo (17,29 g). Esto se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

[1034]

Se añadió una solución del Compuesto 2110-c (17,29 g) en THF (100 mL) y 2-propanol (401 mL) a una suspensión de cloruro de calcio (40 g, 361 mmol) e hidróxido de litio monhidrato (4,04 g, 96 mmol) en agua (100 mL) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante la noche. Se eliminó el sólido en la solución de reacción mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadió agua al residuo y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó secuencialmente la capa orgánica con una solución de ácido fosfórico acuoso 0,1 M y agua salada, se la secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con TBME/hexano (1/1) y se extrajo con carbonato de sodio acuoso al 5%/agua/metanol (15/12/4) La capa acuosa resultante se lavó con TBME/hexano (1/1) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó secuencialmente la capa orgánica resultante con una solución de ácido fosfórico acuoso 0,2 M y agua salada, se la secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó el solvente a presión reducida para obtener el Compuesto 2110-d (9,68 g, 80%)

LCMS (ESI) m/z = 524 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,365 min (condición de análisis SMDmethod_04)

[1035]

Se obtuvo el Compuesto 2110-e (25 mg, 40%) mediante síntesis de péptidos, según el método básico de síntesis de péptidos descrito en los Ejemplos del presente documento, usando el Compuesto aa006-resina (ácido (3S)-3-[9H-

fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ilbutanóico-2-clorotritil resina, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip) (100 mg, 0,411 mmol/g, 0,0411 mmol) como materia prima y usando el Compuesto 2110-d obtenido anteriormente como reactivo. Se desprotegió el grupo Pis bajo las mismas condiciones que en la desprotección del grupo THP.

LCMS (ESI) m/z = 1510 (M+H)+

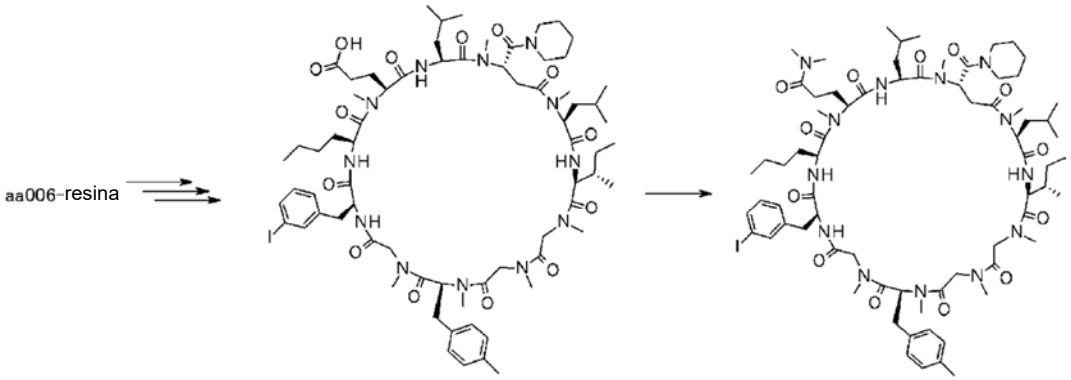
Tiempo de retención: 0,71 min (condición de análisis SQDAA50)

[1036]

Se disolvió el Compuesto 2110-e (15 mg, 0,0099 mmol) en tetrahidrofurano (0,2 mL). Se añadió bicarbonato de sodio (4,17 mg, 0,050 mmol), 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT) (14,87 mg, 0,050 mmol) y Dimetilamina (2 mol/L, una solución de THF, 0,025 mL, 0,050 mmol) y luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se concentró la solución de reacción y luego se purificó el residuo resultante mediante HPLC de preparación para obtener el Compuesto 2110 (3-[(3S,6S,9S,13S,16S,19S,22S,25S,31S,34S)-22-butil-25-[(3-iodofenil)metil]-9,16-diisobutil-31-[(4-metoxifenil)metil]-3,4,10,14,20,29,32-heptametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-13-(piperidina-1-carbonil)-1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontan-19-il]-N,N-dimetil-propanamida) (5,07 mg, 33%). Los datos de LC/MS se describen en la Tabla 22.

[1037]

Síntesis del Compuesto 2100 (3-[(3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-12-[(3-yodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,7,16,19,22,25,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecaoxo-34-(piperidina-1-carbonil)-18-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacont-6-il]-N,N-dimetil-propanamida)



Compuesto 2100-a Compuesto 2100

[1038]

Se obtuvo el Compuesto 2100-a (27,5 mg, 46%) mediante síntesis de péptidos, según el método básico de síntesis de péptidos descrito en los Ejemplos del presente documento, usando el Compuesto aa006-resina (ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ilbutanóico-2-clorotritil resina, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-pip) (100 mg, 0,411 mmol/g, 0,0411 mmol) como materia prima y usando el Compuesto 2110-d como reactivo. Se desprotegió el grupo Pis bajo las mismas condiciones que en la desprotección del grupo THP.

LCMS (ESI) m/z = 1468 (M+H)+

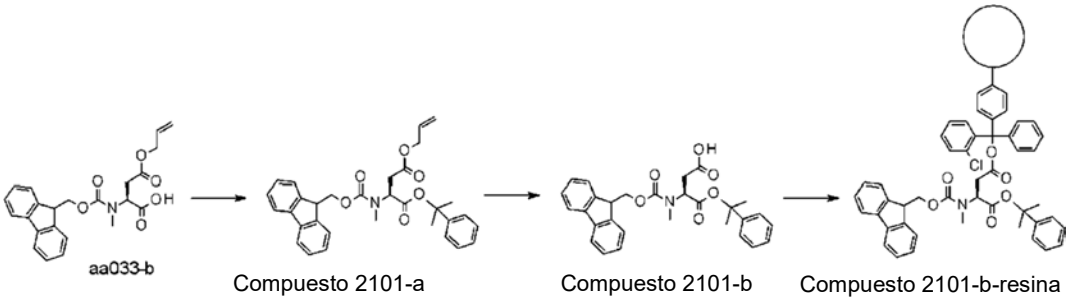
Tiempo de retención: 0,73 min (condición de análisis SQDAA50)

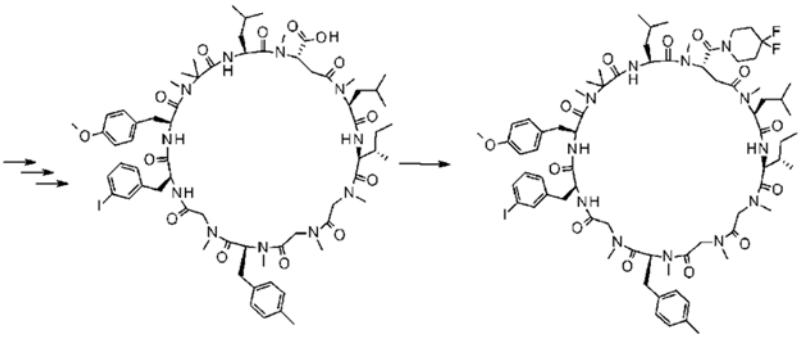
[1039]

Se obtuvo el Compuesto 2100 (3-[(3S,6S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-9-butil-12-[(3-yodofenil)metil]-3,30-diisobutil-1,7,16,19,22,25,31-heptametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecaoxo-34-(piperidina-1-carbonil)-18-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacont-6-il]-N,N-dimetil-propanamida) (6,44 mg, 43%) mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2110, usando el Compuesto 2100-a. Los datos de LC/MS se describen en la Tabla 22.

[1040]

Síntesis del Compuesto 2101 ((3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-34-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-12-[(3-yodofenil)metil]-3,30-diisobutil-9-[(4-metoxifenil)metil]-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-18-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecono)





[1041]

Se añadió 2-fenilpropan-2-il 2,2,2-tricloroacetimidato (2,74 g, 9,77 mmol) como una solución DCM a una solución de aa033-b (2 g, 4,88 mmol) en DCM (15 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante dos horas. El solvente se evaporó a partir de la solución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de fase inversa para obtener el Compuesto 2101-a (2,10 g, 81%).

LCMS (ESI) m/z = 550,3 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,76 min (condición de análisis SQDAA50)

[1042]

Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,046 g, 0,04 mmol) y fenilsilano

(0,343 mL, 2,79 mmol) a una solución del Compuesto 2101-a (2,1 g, 3,98 mmol) en DCM (15 mL) a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno y se agitó la mezcla durante una hora. Se diluyó la solución de reacción con MTBE y una solución de bicarbonato de sodio acuoso al 5%, se evaporó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de fase reversa para obtener el Compuesto 2101-b (1,67 g, 86%).

LCMS (ESI) m/z = 510 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,94 min (condición de análisis SQDFA05)

[1043]

Se obtuvo el Compuesto 2101-b-resina (3,6 g, 0,377 mmol/g) mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto aa007-resina usando el Compuesto 2101-b obtenido (1,17 g, 2,4 mmol).

[1044]

Se obtuvo el Compuesto 2101-c (38 mg, 24%) mediante síntesis de péptidos según el método básico de síntesis de péptidos descrito en los Ejemplos del presente documento, usando el Compuesto 2101-b-resina (300 mg, 0,377 mmol/g, 0,1131 mmol) como materia prima. Se desprotegió el grupo Pis bajo las mismas condiciones que en la desprotección del grupo THP.

LCMS (ESI) m/z = 1421 (M+H)+

Tiempo de retención: 0,64 min (condición de análisis SQDAA50)

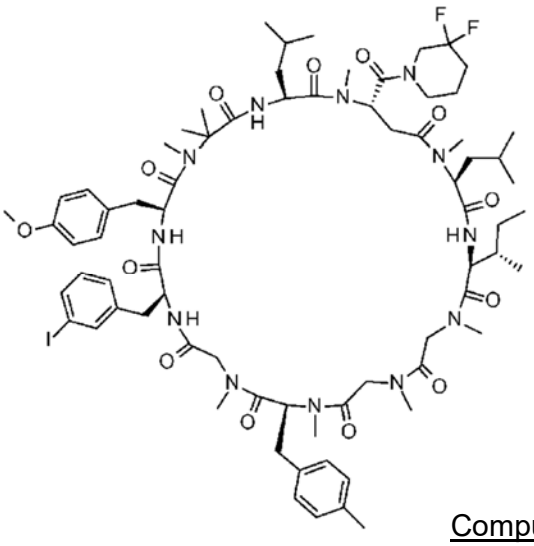
[1045]

Se obtuvo el Compuesto 2101 ((3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-34-(4,4-

difluoropiperidina-1-carbonil)-12-[(3-yodofenil)metil]-3,30-diisobutil-9-[(4-metoxifenil)metil]-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-18-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecono) (6,77 mg, 42%) mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2110, usando el Compuesto 2101-c (15 mg, 10,56 μmol) y usando hidrocloruro 4,4-difluoropiperidina en lugar de dimetilamina. Los datos de LC/MS se describen en la Tabla 22.

[1046]

Síntesis del Compuesto 2099 ((3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-34-(3,3-difluoropiperidina-1-carbonil)-12-[(3-yodofenil)metil]-3,30-diisobutil-9-[(4-metoxifenil)metil]-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-18-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecono)



Compuesto 2099

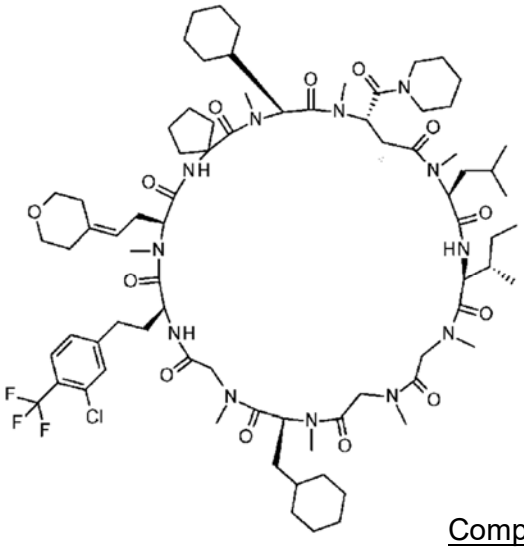
[1047]

Se obtuvo el Compuesto 2099 ((3S,9S,12S,18S,27S,30S,34S)-34-(3,3-difluoropiperidina-1-carbonil)-12-[(3-yodofenil)metil]-3,30-diisobutil-9-[(4-metoxifenil)metil]-1,6,6,7,16,19,22,25,31-nonametil-27-[(1S)-1-metilpropil]-18-(p-tolilmetil)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecazaciclotetratriacontano-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecono) (5,24 mg, 33%) mediante el mismo método que en la síntesis del Compuesto 2110, usando el Compuesto 2101-c (15 mg, 10,56 μmol) y usando hidrocloruro 3,3-difluoropiperidina en lugar de dimetilamina. Los datos de LC/MS se describen en la Tabla 22.

[1048]

1-4-10. Modificación peptídica mediante reacción de metátesis de olefina

Síntesis del Compuesto 2053 ((8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-8-(2-tetrahidropiran-4-ilidenetil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecone)



Compuesto 2053

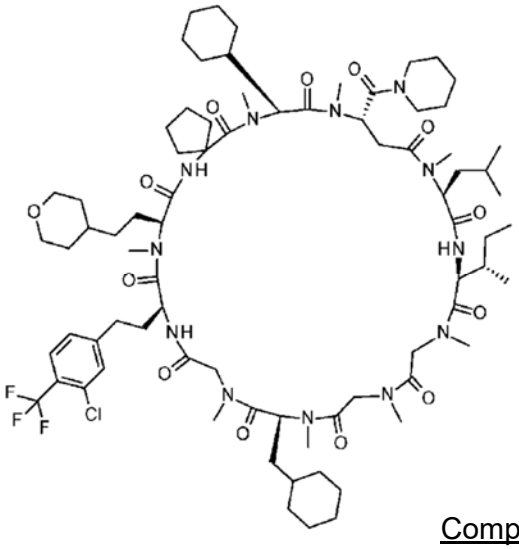
[1049]

Se agitó una solución del Compuesto 1449 (9 mg, 6,18 μmol), catalizador Grubbs 2.° generación (2,6 mg) y 4-metilenetetrahidro-2H-piran (20 μL) en 1,2-dicloroetano (1 mL) a 60 °C durante seis horas en una atmósfera de nitrógeno. También se añadió 4-metilenetetrahidro-2H-piran (50 μL) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas y 45 minutos. También se añadió el catalizador Grubbs 2.° generación (2,6 mg) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla reactiva se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto crudo resultante mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%) para obtener el Compuesto 2053 ((8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexiyl-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-

carbonil)-8-(2-tetrahidropiran-4-ilideneetil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecono) (5,0 mg, 60%). Los datos de LC/MS se describen en la Tabla 22.

[1050]

Síntesis del Compuesto 2048 ((8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-8-(2-tetrahidropiran-4-iletil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecone)



Compuesto 2048

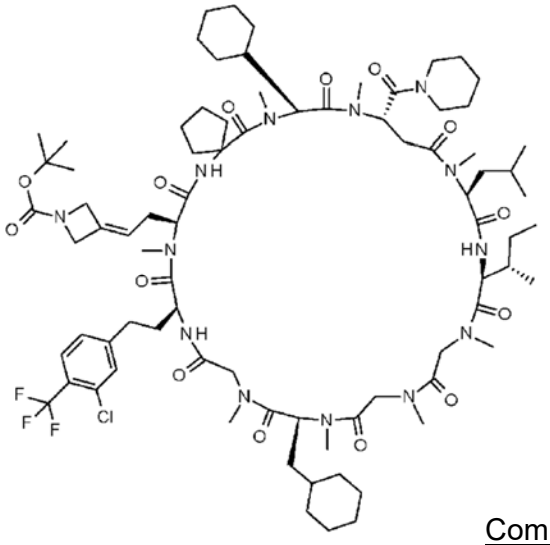
[1051]

Se agitó una mezcla del Compuesto 2053 (7,8 mg, 5,11 μmol) y óxido de platino(IV) (1,2 mg, 5,11 μmol) en etanol (1 mL) a temperatura ambiente durante 10 horas en una atmósfera de hidrógeno, después de lo cual se añadió también

óxido de platino(IV) (1,2 mg, 5,11 μmol) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante aproximadamente 17 horas. La mezcla de reacción se filtró mediante celite y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de fase inversa (solución de acetato de amonio acuoso 10 mM/metanol) para obtener el Compuesto 2048 ((8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexiyl-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-8-(2-tetrahidropiran-4-iletil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecono) (7,8 mg, 99%). Los datos de LC/MS se describen en la Tabla 22.

[1052]

Síntesis del Compuesto 2050 (*tert*-butil 3-[2-[(8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontan-8-il]etilidene]azetidina-1-carboxilato)



Compuesto 2050

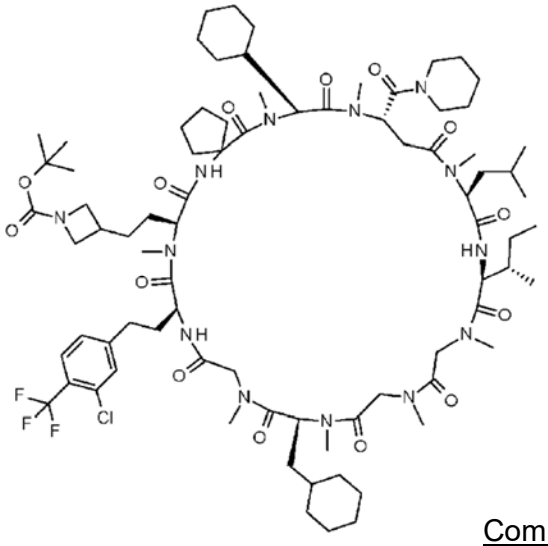
[1053]

En una atmósfera de nitrógeno, se agitó una solución del Compuesto 1449 (9 mg, 6,18 μmol), catalizador Hoveyda-Grubbs 2.° generación (3,9 mg) y 1-*tert*-butoxicarbonil-3-metileneazetidina (20 μL) en dicloroetano (1 mL) a 60 °C durante 2 horas y 30 minutos y luego se agitó a 75 °C. También se añadió el catalizador Hoveyda-Grubbs 2.° generación (3,9 mg) y 1-*tert*-butoxicarbonil-3-metileno-azetidina (20 μL) y se agitó la mezcla a 80 °C durante 14 horas, después de lo cual se añadió también el catalizador Hoveyda-Grubbs 2.° generación (3,9 mg) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante aproximadamente 10 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, se purificó el residuo resultante mediante HPLC de preparación para obtener el Compuesto 2050 (*tert*-butil 3-[2-[(8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-

[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaspiro[4.33]octatriacontan-8-il]etilidene]azetidina-1-carboxilato) (0,65 mg, 6,6%). Los datos de LC/MS se describen en la Tabla 22.

[1054]

Síntesis del compuesto 2056 (*tert*-butil 3-[2-[(8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaespiro[4.33]octatriacontan-8-il]etil]azetidina-1-carboxilato)



Compuesto 2056

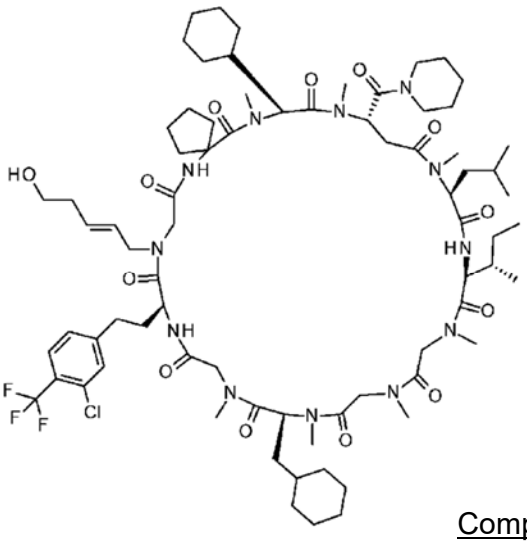
[1055]

Una mezcla de compuesto 2050 (1,6 mg, 1 μmol) y óxido de platino (IV) (1 mg, 4,4 μmol) en etanol (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante tres horas

en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró mediante celite y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa de acetato de amonio 10 mM/metanol) para obtener el compuesto 2056 (*tert*-butil 3-[2-[(8S,11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9,15,18,21,24,30,34,37-octametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazaespiro[4.33]octatriacontan-8-il]etil]azetidina-1-carboxilato) (1,2 mg, 75%). Los datos de LC/MS se describen en la Tabla 22.

[1056]

Síntesis del compuesto 2046 ((11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9-(5-hidroxipent-2-enil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazeaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona)



Compuesto 2046

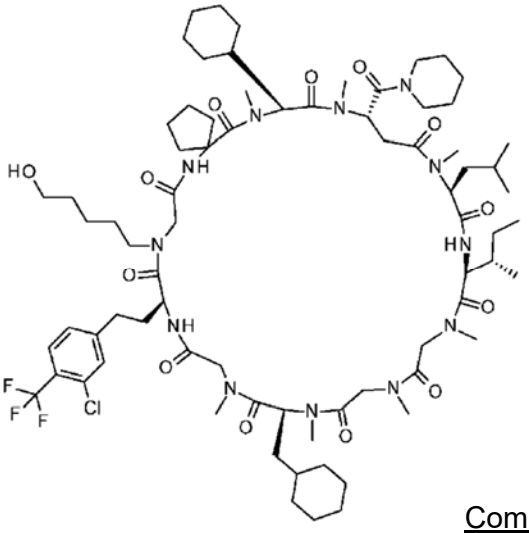
[1057]

El compuesto 899 (40 mg, 0,028 μmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (0,66 mL), se agregaron catalizador Stewart-Grubbs (N.° CAS 927429-61-6, 24 mg, 0,042 mmol) y alcohol homoalílico (20 μL, 8 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó más alcohol homoalílico (20 μL, 8 equiv.) y la mezcla se agitó durante dos horas, después de lo cual se le agregó catalizador Stewart-Grubbs (N.° CAS 927429-61-6, 12 mg, 0,021 mmol) y la mezcla se agitó durante otras dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto 2046 ((11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9-(5-hidroxipent-2-enil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-

(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazeaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona) (12,3 mg, 30%). Los datos de LC/MS se describen en la Tabla 22.

[1058]

Síntesis del compuesto 2049 ((11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9-(5-hidroxipentil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazeaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona)



Compuesto 2049

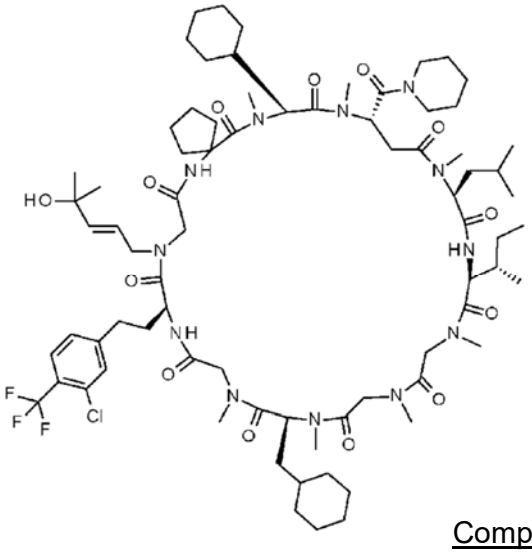
[1059]

Se agregó óxido de platino (IV) (3,7 mg, 16 μmol) a una solución de compuesto 2046 (3,0 mg, 2,02 mol) en etanol (1,0 mL), la atmósfera en el recipiente de reacción se reemplazó con hidrógeno y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante tres horas. La solución de reacción se filtró mediante celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto 2049 ((11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9-(5-hidroxipentil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazeaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona) (2,6 mg, 87%). Los datos de LC/MS se describen en la Tabla 22.

[1060]

Síntesis del compuesto 2047 ((11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9-(4-hidroxi-4-metil-pent-2-enil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazeaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona)



Compuesto 2047

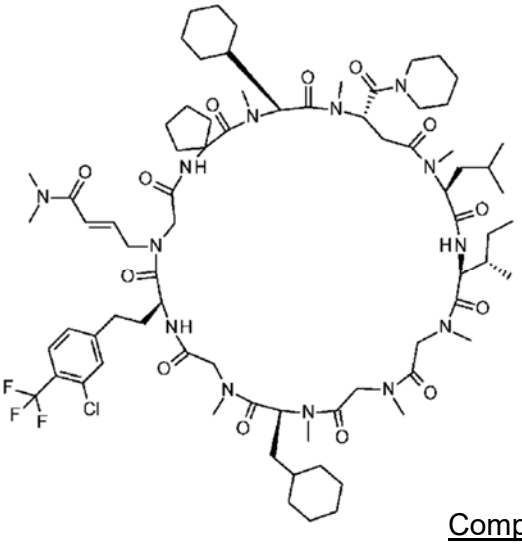
[1061]

El compuesto 899 (20 mg, 14 μmol) se disolvió en dicloroetano (0,33 mL), se agregaron catalizador Stewart-Grubbs (N.° CAS 927429-61-6, 12 mg, 21 μmol) y 2-metil-3-buten-2-ol (12 μL, 8 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó más 2-metil-3-buten-2-ol (12 μL, 8 equiv.) y la mezcla se agitó durante 45 minutos, después de lo cual se agregó catalizador Stewart-Grubbs (N.° CAS 927429-61-6, 6,0 mg, 0,8 equiv.) y la mezcla se agitó durante tres horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%) para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto 2047 ((11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-9-(4-hidroxi-4-metil-pent-2-enil)-29-isobutil-

15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazeaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona) (1,4 mg, 7%). Los datos de LC/MS se describen en la Tabla 22.

[1062]

Síntesis del compuesto 2054 (4-[(11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazeaspiro[4.33]octatriacontan-9-il]-N,N-dimetil-but-2-enamida)



Compuesto 2054

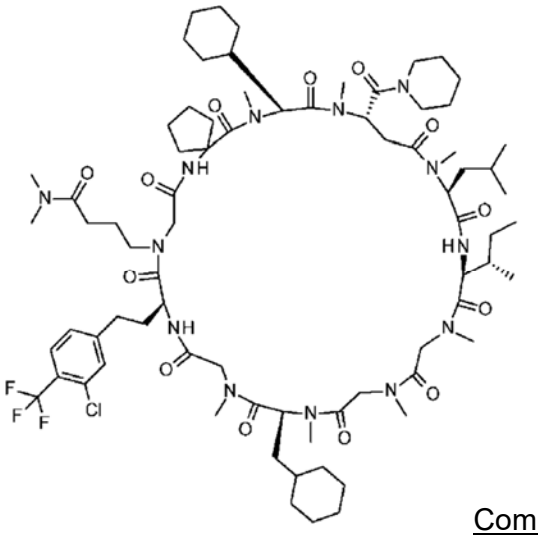
[1063]

El compuesto 2054 (4-[(11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-

15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazeaspiro[4.33]octatriacontan-9-il]-N,N-dimetil-but-2-enamida) (1,4 mg, 6%) se obtuvo mediante el mismo método de síntesis que en la síntesis del compuesto 2047 con el compuesto 899 (20 mg, 14 μmol) como material de partida y con N,N-dimetilacrilamida (16 equiv.) en lugar de 2-metil-3-buten-2-ol. Los datos de LC/MS se describen en la Tabla 22.

[1064]

Síntesis del compuesto 2052 (4-[(11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazeaspiro[4.33]octatriacontan-9-il]-N,N-dimetil-butanamida)



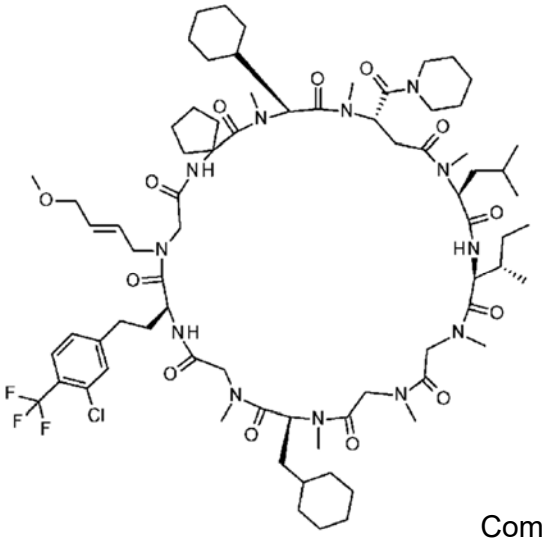
Compuesto 2052

[1065]

Se agregó óxido de platino (IV) (4,7 mg, 10 equiv.) a una solución de compuesto 2054 (3,1 mg, 2,08 μmol) en etanol (1,0 mL), la atmósfera en el recipiente de reacción se reemplazó con hidrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La solución de reacción se filtró mediante celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto 2052 (4-[(11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecaoxo-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazeaspiro[4.33]octatriacontan-9-il]-N,N-dimetil-butanamida) (1,4 mg, 45%). Los datos de LC/MS se describen en la Tabla 22.

[1066]

Síntesis del compuesto 2051 ((11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9-[(E)-4-metoxibut-2-enil]-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazeaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona)



Compuesto 2051

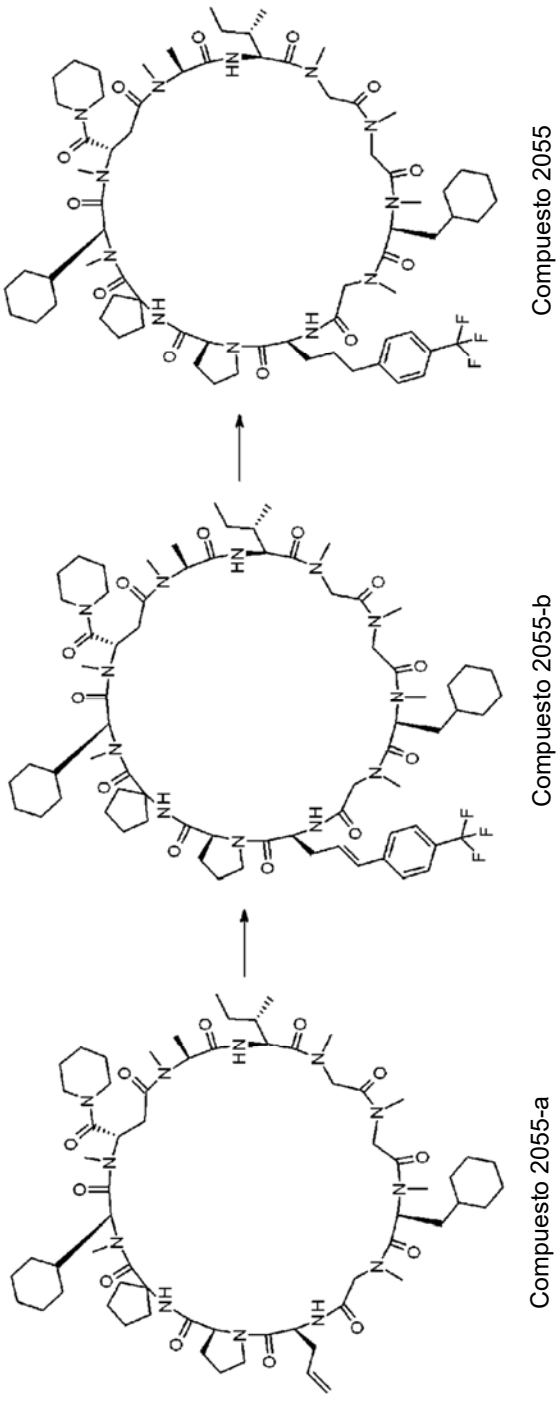
[1067]

El compuesto 899 (50 mg, 35 μmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (0,69 mL), se agregaron catalizador Stewart-Grubbs (N.° CAS 927429-61-6, 29,7 mg, 1,5 equiv.) y alil metil éter (52 μL, 16 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se agregaron más catalizador Stewart-Grubbs (N.° CAS 927429-61-6, 29,7 mg, 1,5 equiv.) y alil metil éter (52 μL, 16 equiv.), la mezcla se agitó durante dos horas y luego la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto 2051 ((11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-9-[(E)-4-metoxibut-2-enil]-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazeaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-

undecona) (7,4 mg, 14%). Los datos de LC/MS se describen en la Tabla 22.

[1068]

Síntesis del compuesto 2055 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-3-[3-[4-(trifluorometil)fenil]propil]espiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona)



[1069]

El compuesto 2055-a (490 mg, 83%) se obtuvo mediante síntesis de péptidos

según el método básico de síntesis de péptidos que se describe en los presentes ejemplos, con el compuesto aa006-resina resina de ((3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ácido ilbutanoico-2-clorotritilo, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip) (1,6 g, 0,3 mmol/g, 0,48 mmol) como materia prima.

LCMS (ESI) m/z = 1234 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,93 min (condición de análisis SQDFA05)

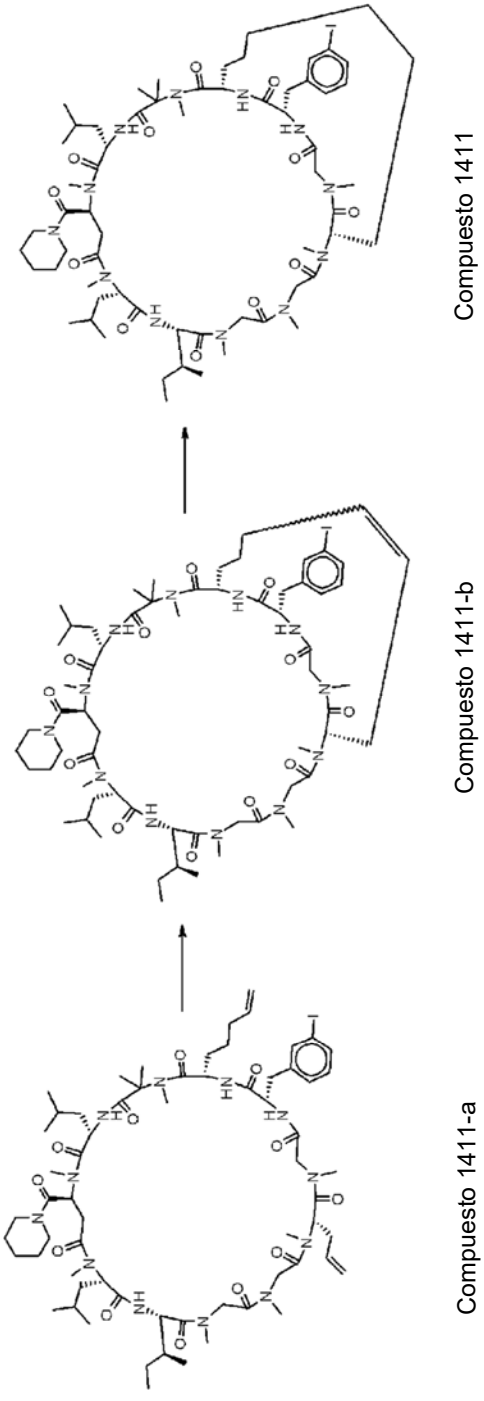
[1070]

El compuesto 2055-b se obtuvo como un producto crudo mediante el mismo método que el compuesto 2046 con el compuesto 2055-a (20 mg, 16 μmol) como materia prima y con 1-(trifluorometil) 4-vinilbenceno en lugar de alcohol homoalílico. El compuesto 2055-b obtenido se disolvió en metanol (3 mL), se agregó paladio sobre carbono (10%) (60 mg) y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa de acetato de amonio 10 mM/agua) y luego se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto 2055 ((3S,9S,18S,21S,25S,28S,34S)-28-ciclohexil-9-(ciclohexilmetil)-7,10,13,16,21,22,26,29-octametil-18-[(1S)-1-metilpropil]-25-(piperidina-1-carbonil)-3-[3-[4-(trifluorometil)fenil]propil]espiro[1,4,7,10,13,16,19,22,26,29,32-undecazabiciclo[32.3.0]heptatriacontano-31,1'-ciclopentano]-

2,5,8,11,14,17,20,23,27,30,33-undecona) (1,92 mg, 8,6%). Los datos de LC/MS se describen en la Tabla 22.

[1071]

Síntesis del compuesto 1411 ((1S,7S,10S,14S,17S,26S,32S)-32-[(3-yodofenil)metil]-7,14-diisobutil-3,4,4,9,13,19,22,25,28-nonametil-17-[(1S)-1-metilpropil]-10-(piperidina-1-carbonil)-3,6,9,13,16,19,22,25,28,31,34-undecazabiciclo[24.8.6]tetracontano-2,5,8,12,15,18,21,24,27,30,33-undecona)



Compuesto 1411

Compuesto 1411-b

Compuesto 1411-a

[1072]

El compuesto 1411-a (56,1 mg, 31%) se obtuvo mediante síntesis de péptidos

según el método básico de síntesis de péptidos que se describe en los presentes ejemplos, con el compuesto aa006-resina resina de ((3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ácido ilbutanoico-2-clorotritilo, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip) (0,3 g, 0,436 mmol/g, 0,131 mmol) como materia prima.

LCMS (ESI) m/z = 1372 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,97 min (condición de análisis SQDFA05)

[1073]

Se agregó catalizador Stewart-Grubbs (N.° CAS 927429-61-6, 3,6 mg, 6,3 μmol) a una solución de compuesto 1411-a (28,7 mg, 21 μmol) en 1,2-dichloroetano (3 mL) y la mezcla se agitó a una temperatura entre 45 °C y 50 °C durante cinco horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto 1411-b (23 mg, 82%).

LCMS (ESI) m/z = 1344 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,90 min (condición de análisis SQDFA05)

[1074]

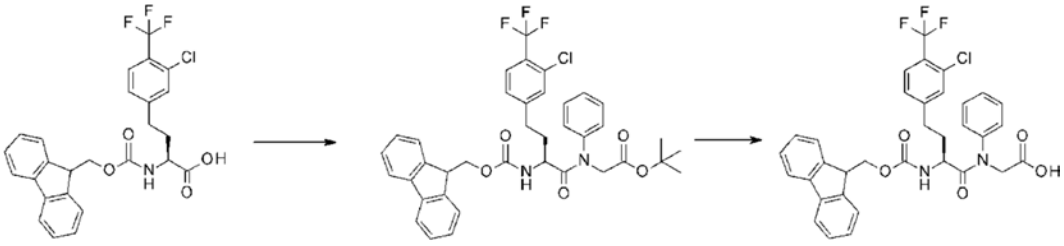
Se agregó óxido de platino (IV) (4 mg, 18 μmol) a una solución de compuesto 1411-b (20,2 mg, 15 μmol) en etanol (1,5 mL), la atmósfera en el recipiente de reacción se reemplazó con hidrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La solución de reacción se filtró mediante celite, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó

mediante cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto 1411 ((1S,7S,10S,14S,17S,26S,32S)-32-[(3-yodofenil)metil]-7,14-diisobutil-3,4,4,9,13,19,22,25,28-nonametil-17-[(1S)-1-metilpropil]-10-(piperidina-1-carbonil)-3,6,9,13,16,19,22,25,28,31,34-undecazabiciclo[24.8.6]tetracontano-2,5,8,12,15,18,21,24,27,30,33-undecona) (14 mg, 69%). Los datos de LC/MS se describen en la Tabla 22.

[1075]

1-5. Síntesis de péptidos cíclicos mediante dipéptidos protegidos con Fmoc como reactivos

Síntesis del compuesto 2144-b ácido (2-(N-[(2S)-4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoil]anilino)acético)



aa132 Compuesto 2144-a Compuesto 2144-b

[1076]

Se agregaron cloruro de tionilo (4,32 mL, 59,5 mmol) y DMF (154 μL, 1,985 mmol) a una solución de compuesto aa132 (10 g, 19,85 mmol) en DCM (397 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días. El solvente se evaporó de la solución de reacción a presión reducida para obtener

un cloruro de ácido (10,95 g), que se usó tal cual para la siguiente reacción.

[1077]

Se agregó una solución de 2-anilinoacetato de *tert*-butilo (1,8 g, 8,68 mmol) en DCM (25 mL) a una solución del cloruro de ácido obtenido anteriormente (4,76 g, 9,12 mmol) en DCM (65 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se agregaron metanol (1,8 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto 2144-a (4,27 g, 71%).

LCMS (ESI) m/z = 693,2 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,18 minutos (condición de análisis SQDFA05)

[1078]

Se agregó TMSCl (2,307 mL, 18,18 mmol) a una solución de compuesto 2144-a (4,2 g, 6,06 mmol) en TFE (30,3 mL) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla. Después de confirmar mediante LC/MS que la reacción se completó, la solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua destilada con ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto 2144-b ácido (2-(N-[(2S)-4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(9H-

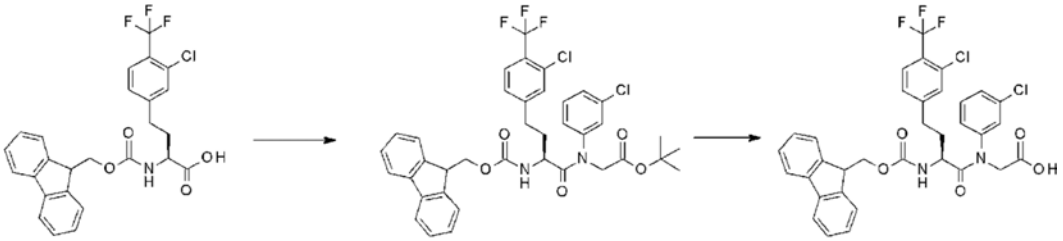
fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoil]anilino)acético) (3,795 g, 98%).

LCMS (ESI) m/z = 637,2 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,01 min (condición de análisis SQDFA05)

[1079]

Síntesis del compuesto 2146-b ácido (2-(4-cloro-N-[(2S)-4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoil]anilino)acético)



aa132 Compuesto 2146-a Compuesto 2146-b

[1080]

El compuesto 2146-b ácido (2-(4-cloro-N-[(2S)-4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoil]anilino)acético) (3,9 g, 97%) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto 2144-b con 2-(3-cloroanilino)acetato de *tert*-butilo en lugar de 2-anilinoacetato de N-fenilglicina *tert*-butilo.

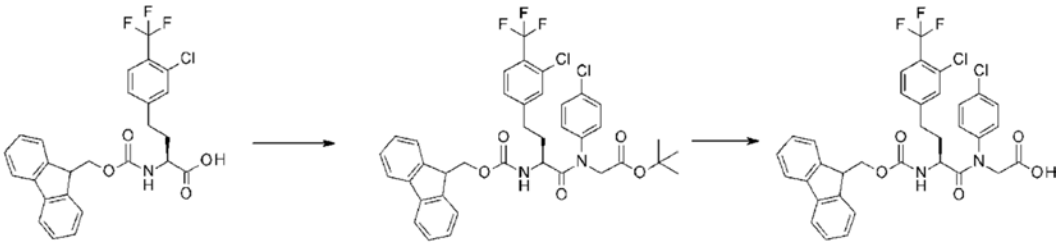
LCMS (ESI) m/z = 671,2 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,05 min (condición de análisis SQDFA05)

[1081]

Síntesis del compuesto 2147-b ácido (2-(4-cloro-N-[(2S)-4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(9H-fluoren-9-

ilmetoxicarbonilamino)butanoil]anilino)acético)



aa132 Compuesto 2147-a Compuesto 2147-b

[1082]

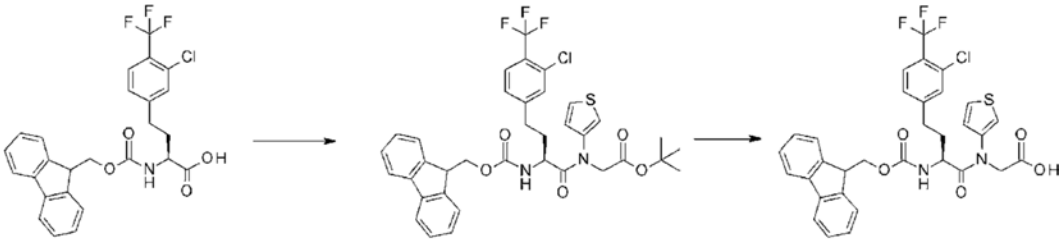
El compuesto 2147-b ácido (2-(4-cloro-N-[(2S)-4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoil]anilino)acético) (3,21 g, 94%) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto 2144-b con 2-(4-cloroanilino)acetato de *tert*-butilo en lugar de 2-anilinoacetato de N-fenilglicina *tert*-butilo.

LCMS (ESI) m/z = 671 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,06 min (condición de análisis SQDFA05)

[1083]

Síntesis del compuesto 2149-b ácido (2-[[(2S)-4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoil]-tiofen-3-ilamino]acético)



aa132 Compuesto 2149-a Compuesto 2149-b

[1084]

El compuesto 2149-b ácido (2-[[(2S)-4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoil]-tiofen-3-ilamino]acético) (4,3 g, cant.) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto 2144-b con 2-(tiofen-3-ilamino)acetato de *tert*-butilo en lugar de 2-anilinoacetato de N-fenilglicina *tert*-butilo.

LCMS (ESI) m/z = 643 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,00 min (condición de análisis SQDFA05)

[1085]

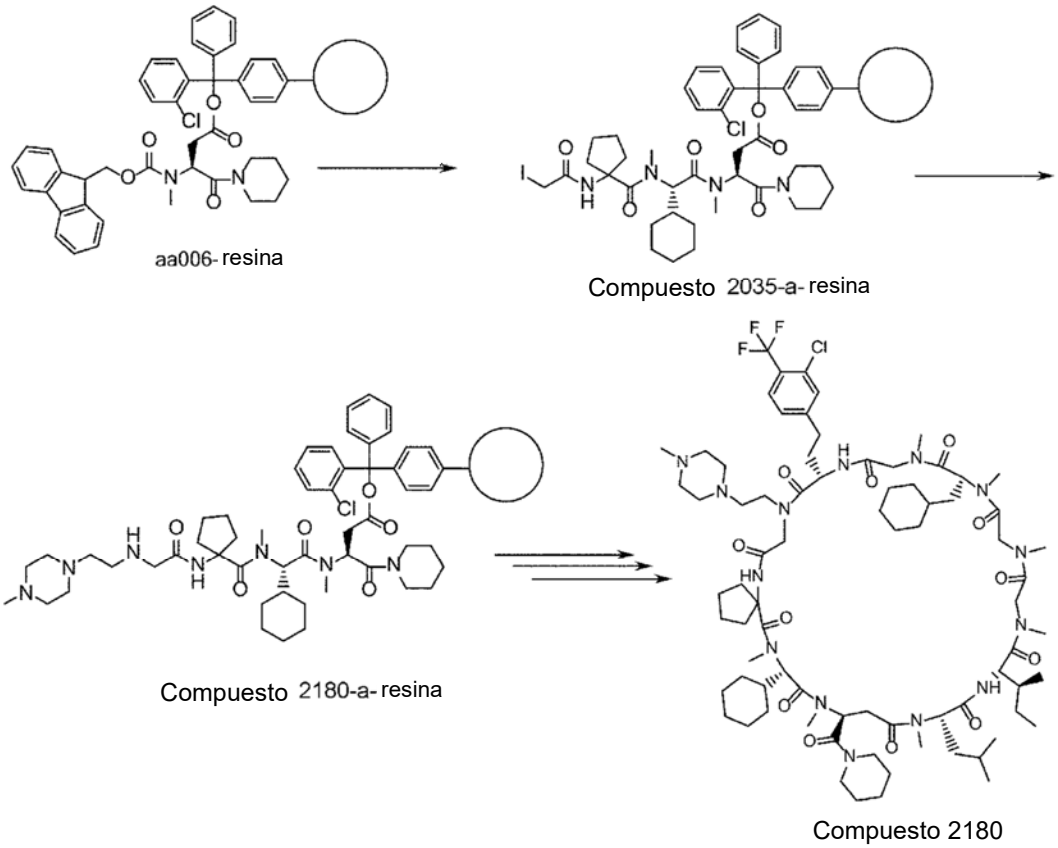
Síntesis de los compuestos 2143-2151

Los compuestos 2143-2151 se obtuvieron mediante síntesis de péptidos según el método básico de síntesis de péptidos que se describe en los presentes ejemplos, con los compuestos 2144-b, 2146-b, 2147-b y 2149-b como reactivos. Los datos de LC/MS se describen en la Tabla 22.

[1086]

Síntesis del compuesto 2180 ((11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-9-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazeaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona)

El compuesto 2180 se sintetizó según el siguiente esquema.



[1087]

El compuesto aa006-resina resina de ((3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ácido ilbutanoico-2-clorotritilo, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip) (100 mg, 0,411 mmol/g, 0,0411 mmol) se utilizó como materia prima, y al hacer reaccionar el compuesto 2035-a-resina obtenido con clorhidrato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina (CAS: 401817-30-9) (solución de 0,45 mol/L en N-metilpirrolidona, 0,3 mL) en presencia de DIPEA, el yodo se sustituyó con un grupo amino para obtener el compuesto 2180-a-resina. La subsiguiente elongación de la cadena peptídica y la síntesis de péptidos cíclicos se realizaron según el método básico de síntesis de péptidos

para obtener el compuesto 2180 ((11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-9-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazeaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona) (6,4 mg, 9%).

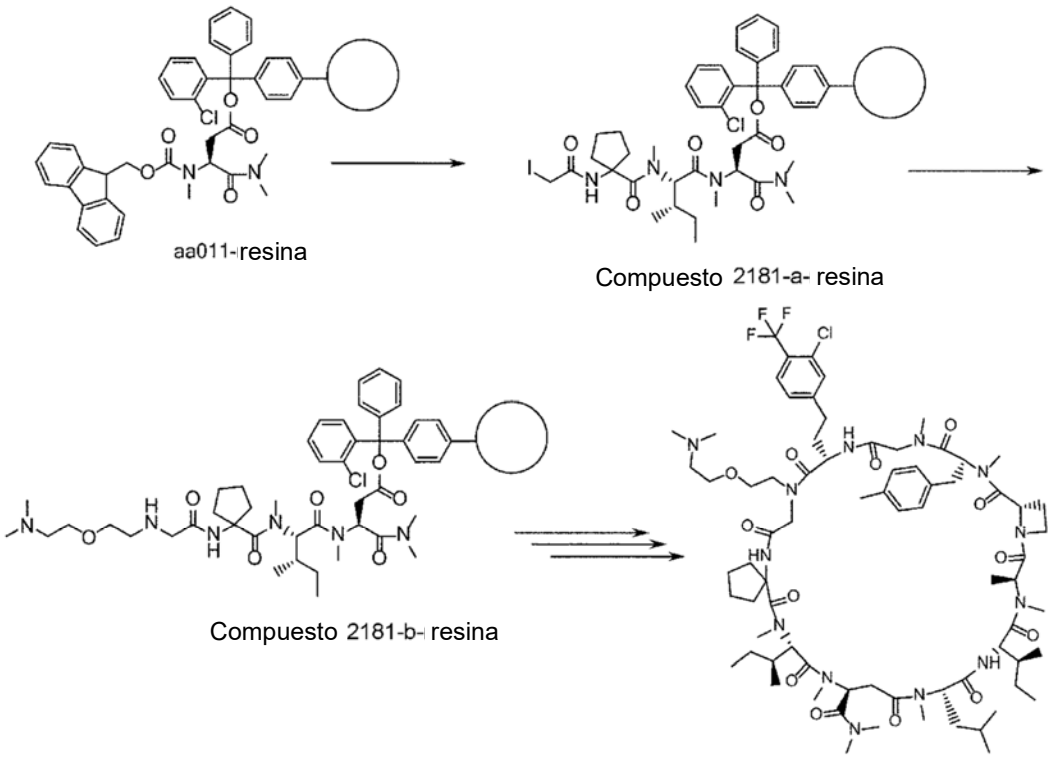
LCMS (ESI) m/z = 1528,3 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,82 min (condición de análisis SQDFA05)

[1088]

Síntesis del compuesto 2181 ((3S,6S,9S,13S,16S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-23-[2-[2-(dimetilamino)etoxi]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,29,32-nonametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida)

El compuesto 2181 se sintetizó según el siguiente esquema.



[1089]

La síntesis de péptidos según el método básico de síntesis de péptidos que se describe en los presentes ejemplos se realizó con compuesto aa011-resina resina de ((3S)-4-(dimetilamino)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-ácido oxobutanoico-2-clorotritilo, Fmoc-MeAsp (O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2) (100 mg, 0,456 mmol/g, 0,0456 mmol) como materia prima. La elongación con Fmoc-MeIle-OH y luego con Fmoc-cLeu-OH, y la desprotección del grupo Fmoc se siguieron por condensación entre los grupos amino de la resina y el ácido yodoacético en una mezcla de una solución de ácido yodoacético (0,6 mol/L, 0,3 mL) en NMP/DMF (1/1) y una solución de diisopropilcarbodiimida (DIC) en

N,N-dimetilformamida (DMF) (10% v/v, 0,36 mL) para obtener el compuesto 2181-a-resina en el que se yodinó el extremo N-terminal del péptido de la resina. Al dejar además que 2-(2-aminoetoxi)-N,N-dimetiletanamina (CAS: 85322-63-0) (solución de 0,45 mol/L en N-metilpirrolidona, 0,3 mL) reaccione en presencia de DIPEA, el yodo se sustituyó con un grupo amino para obtener el compuesto 2181-a-resina. La subsiguiente elongación de la cadena peptídica y la síntesis de péptidos cíclicos se realizaron según el método básico de síntesis de péptidos para obtener el compuesto 2181 ((3S,6S,9S,13S,16S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-23-[2-[2-(dimetilamino)etoxi]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,29,32-nonametil-6,16-bis[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-31-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida) (1,7 mg, 2,5%).

LCMS (ESI) m/z = 1485,2 (M + H)+

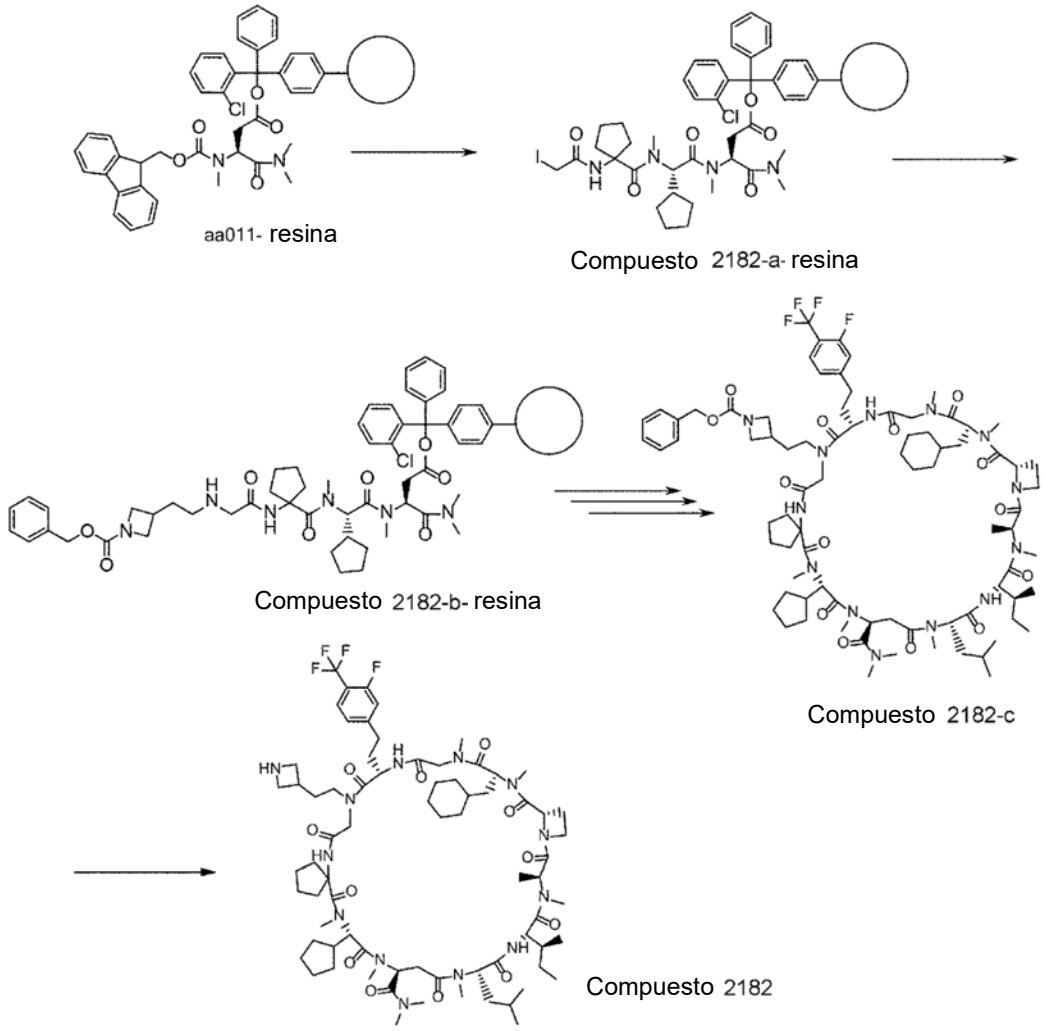
Tiempo de retención: 0,77 min (condición de análisis SQDFA05)

[1090]

Síntesis del compuesto 2182 ((3S,6S,9S,13S,16S,25S,31S,34S)-23-[2-(azetidin-3-il)etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-25-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-espiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-

19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida)

El compuesto 2182 se sintetizó según el siguiente esquema.



[1091]

La síntesis de péptidos según el método básico de síntesis de péptidos que se describe en los presentes ejemplos se realizó con compuesto aa011-resina resina de ((3S)-4-(dimetilamino)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-

ácido oxobutanoico-2-clorotritilo, Fmoc-MeAsp (O-Trt(2-Cl)resin)-NMe2) (100 mg, 0,456 mmol/g, 0,0456 mmol) como materia prima. La elongación con Fmoc-MeGly(cPent)-OH (aa079) y luego con Fmoc-cLeu-OH, y la desprotección del grupo Fmoc se siguieron por condensación entre los grupos amino de la resina y el ácido yodoacético en una mezcla de una solución de ácido yodoacético (0,6 mol/L, 0,3 mL) en NMP/DMF (1/1) y una solución de diisopropilcarbodiimida (DIC) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10% v/v, 0,36 mL) para obtener el compuesto 2182-a-resina en el que se yodinó el extremo N-terminal del péptido de la resina. Al dejar además que ácido 1-azetidina carboxílico, 3-(2-aminoetil)-fenilmetilester (CAS: 1420898-03-8) (solución de 0,45 mol/L en N-metilpirrolidona, 0,3 mL) reaccione en presencia de DIPEA, se obtuvo el compuesto 2182-b-resina. La posterior elongación de la cadena peptídica y la síntesis de péptidos cíclicos se realizaron según el método básico de síntesis de péptidos para obtener el compuesto 2182-c (6 mg, 2,5%).
El compuesto 2182-c (6 mg) se disolvió en ácido acético (1 mL) y se le agregó carbono activado con paladio al 10% en peso (5,0 mg). Después de purgar el recipiente de reacción con hidrógeno, esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Con más carbono activado con paladio al 10% en peso (5,0 mg), la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante otras dos horas. La solución de reacción se filtró mediante celite, los sólidos se lavaron con etanol y luego el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante

HPLC de fraccionamiento para obtener el compuesto 2182 ((3S,6S,9S,13S,16S,25S,31S,34S)-23-[2-(azetidin-3-il)etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-25-[2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,29,32-nonametil-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-espiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida) (1,25 mg, 23%).

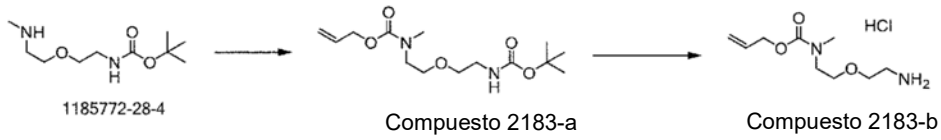
LCMS (ESI) m/z = 1441,2 (M + H)+

Tiempo de retención: 2,42 minutos (condición de análisis SQDFA05long)

[1092]

Síntesis del compuesto 2183 ((3S,6S,9S,13S,16S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,29,32-nonametil-23-[2-[2-(metilamino)etoxi]etil]-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-espiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida)

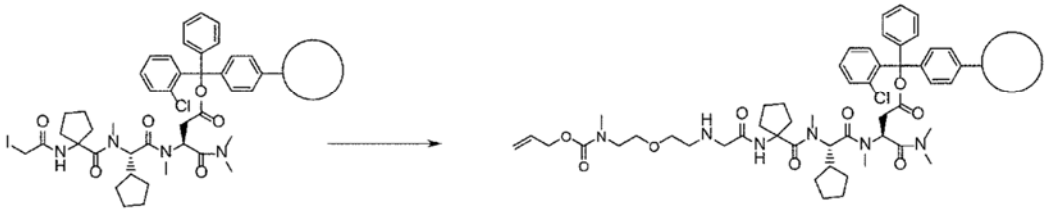
El compuesto 2183 se sintetizó según el siguiente esquema.



1185772-28-4

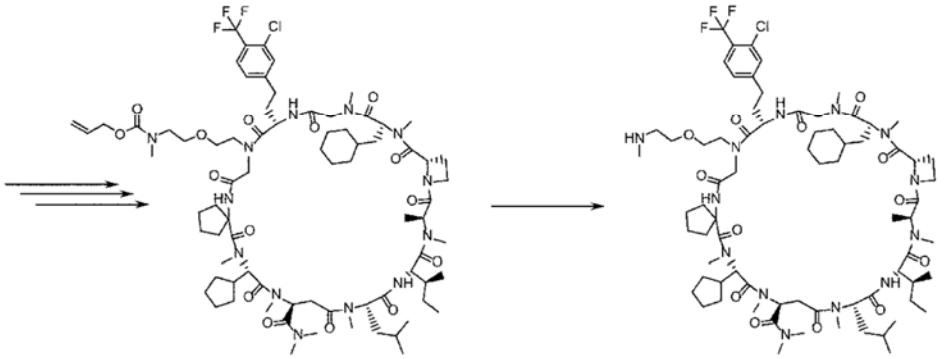
Compuesto 2183-a

Compuesto 2183-b



Compuesto 2183-a-resina

Compuesto 2183-c-resina



Compuesto 2183-d

Compuesto 2183

[1093]

El ácido carbámico, N-[2-[2-(metilamino)etoxi]etil]-,1,1-dimetiletiléster (CAS: 1185772-28-4) (2,00 g, 9,16 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (3 mL) y agua (2 mL) y se enfrió a 0 ºC. Se le agregaron una solución acuosa de carbonato de sodio (2 mol/L, 4,58 mL, 1 equivalente) y cloroformiato de alilo (Alloc-Cl) (0,883 g, 0,8 equivalentes), luego se agregó una solución acuosa de carbonato de sodio (2 mol/L, 2,29 mL, 0,5 equivalentes) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con MTBE. Se combinaron las fases orgánicas, se

lavó la mezcla con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 2183-a (1,79 g, 64,6%).

LCMS (ESI) m/z = 303,18 (M + H)+ (condición de análisis SQDFA05)

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 6,79-6,67 (1H,m), 6,00-5,83(1H,m), 5,31-5,22 (1H,m), 5,20-5,13 (1H,m), 4,53-4,48 (1H,m), 3,49 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,40-3,32 (4H, m), 3,05 (2H, q, J = 5,8 Hz), 2,91-2,82 (3H, m), 1,37 (9H, s).

[1094]

Al compuesto 2183-a obtenido anteriormente (0,9 g, 2,98 mmol) se le agregó una solución de cloruro de hidrógeno, 1,4-dioxano (4 mol/L, 6,61 mL, 8,5 equivalentes) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante seis horas. La solución de reacción se concentró para obtener el compuesto 2183-b (1,08 g).

LCMS (ESI) m/z = 203,06 (M + H)+ (condición de análisis SQDFA05)

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 7,89 (3H, bs), 5,92 (1H, ddd, *J* = 16,2, 10,7, 5,2 Hz), 5,31-5,23 (1H, m), 5,21-5,16 (1H, m), 4,53-4,49 (2H, m), 3,62-3,51 (4H, m), 3,44-3,37 (2H, m), 3,00-2,92 (2H, m), 2,92-2,84 (3H, m).

[1095]

Se dejó que el compuesto 2182-a-resina reaccionara con ácido carbámico, clorhidrato de N-[2-(2-aminoetoxi)etil]-N-metil-,2-propan-1-ilester (compuesto 2183-b) (solución de 0,45 mol/L en pirrolidona de N-metilo, 0,3 mL) en presencia

de DIPEA para obtener el compuesto 2183-c-resina. La posterior elongación de la cadena peptídica y la síntesis de péptidos cíclicos se realizaron según el método básico de síntesis de péptidos para obtener el compuesto 2183-d (6,59 mg).

[1096]

El compuesto 2183-d (6,59 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL) en una atmósfera de nitrógeno y se agregaron una solución de cloruro de zinc en tetrahidrofurano (0,5 M, 84 µL), tetrametildisiloxano (30 µL) y paladio de tetraquistrifenilfosfina (2,4 mg). El recipiente de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fraccionamiento para obtener el compuesto 2183 ((3S,6S,9S,13S,16S,25S,31S,34S)-25-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-31-(ciclohexilmetil)-16-ciclopentil-9-isobutil-N,N,3,4,10,14,17,29,32-nonametil-23-[2-[2-(metilamino)etoxi]etil]-6-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxo-espiro[1,4,7,10,14,17,20,23,26,29,32-undecazabiciclo[32.2.0]hexatriacontano-19,1'-ciclopentano]-13-carboxamida) (1,18 mg, 19%).

LCMS (ESI) m/z = 1475,2 (M + H)+

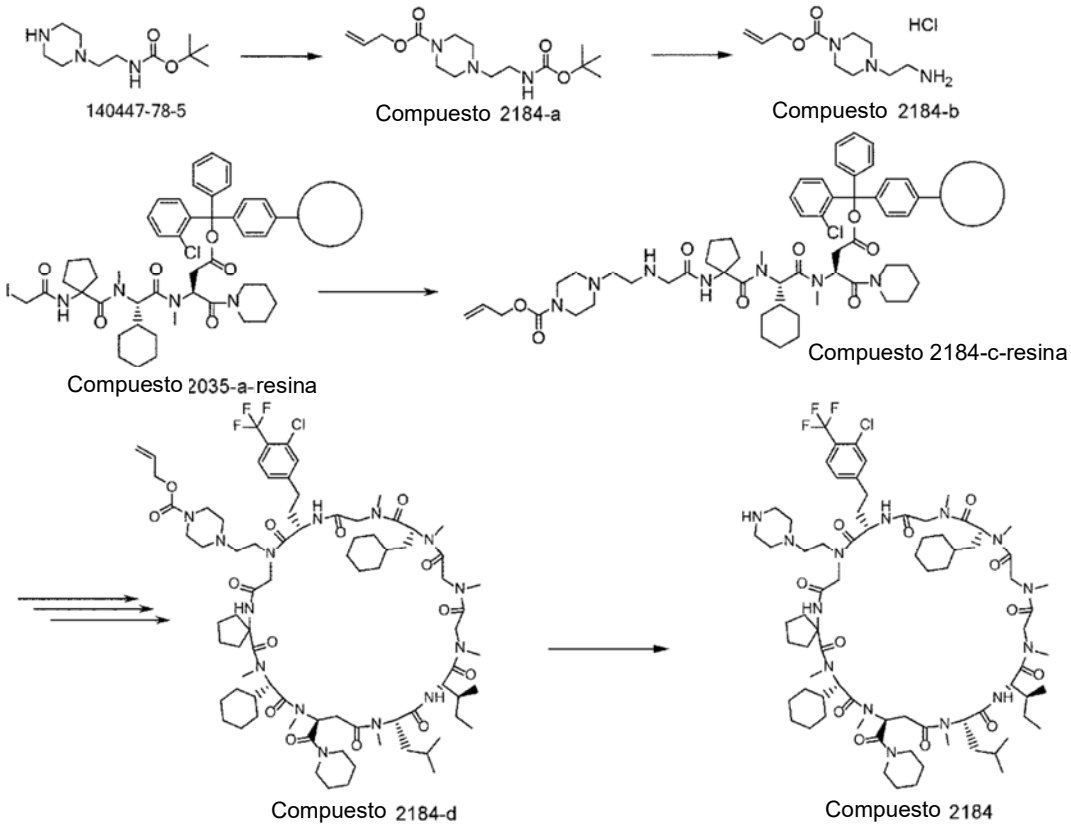
Tiempo de retención: 2,55 minutos (condición de análisis SQDFA05long)

[1097]

Síntesis del compuesto 2184 ((11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-

(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-9-(2-piperazin-1-iletil)-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazeaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona)

El compuesto 2184 se sintetizó según el siguiente esquema.



[1098]

Ácido carbámico, N-[2-(1-piperazinil)etil]-,1,1-dimetiletiléster (CAS: 140447-78-5) (4,84 g, 21,11 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (3 mL) y agua (2 mL) y se enfrió a 0 ºC. Se le agregaron una solución acuosa de carbonato de sodio

(2 mol/L, 10,55 mL, 1 equivalente) y cloroformiato de alilo (Alloc-Cl) (2,035 g, 0,8 equivalentes), luego se agregó una solución acuosa de carbonato de sodio (2 mol/L, 5,28 mL, 0,5 equivalentes) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con MTBE. Se combinaron las fases orgánicas, se lavó la mezcla con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 2184-a (4,46 g, 84%).

LCMS (ESI) m/z = 314,19 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,85 minutos (condición de análisis SQDAA05)

[1099]

Al compuesto 2184-a obtenido anteriormente (1 g, 3,19 mmol) se le agregó una solución de cloruro de hidrógeno, 1,4-dioxano (4 mol/L, 6,78 mL, 8,5 equivalentes) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró para obtener el compuesto 2184-b (884,1 mg).

LCMS (ESI) m/z = 214,10 (M + H)+ (condición de análisis SQDAA05)

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,40 (3H, bs), 5,94 (1H, ddd, *J* = 17,2, 10,5, 5,3 Hz), 5,31 (1H, dq, *J* = 17,2, 1,6 Hz), 5,22 (1H, dq, *J* = 10,5, 1,4 Hz), 4,60-4,55 (2H, m), 4,20-3,00 (12H, m).

[1100]

Se dejó que el compuesto 2035-a-resina (100 mg, 0,0462 mmol) reaccionara con el compuesto 2184-b (solución de 0,45 mol/L en pirrolidona de N-metilo, 0,3 mL) en presencia de DIPEA para obtener el compuesto 2184-c-resina. La posterior elongación de la cadena peptídica y la síntesis de péptidos cíclicos se realizaron según el método básico de síntesis de péptidos para obtener el compuesto 2184-d como un producto crudo.

[1101]

Al compuesto 2184-d en THF (0,25 mL) se le agregaron de forma consecutiva fenilsilano (3,5 mg, 0,32 mmol) y paladio de tetraquistrifenilfosfina (14,5 mg, 0,013 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 8 horas y 30 minutos. La solución de reacción obtenida se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el compuesto 2184 ((11S,17S,26S,29S,33S,36S)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-9-(2-piperazin-1-iletil)-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazeaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona) (2,6 mg, 4,2%).

LCMS (ESI) m/z = 1511,7 (M – H)–

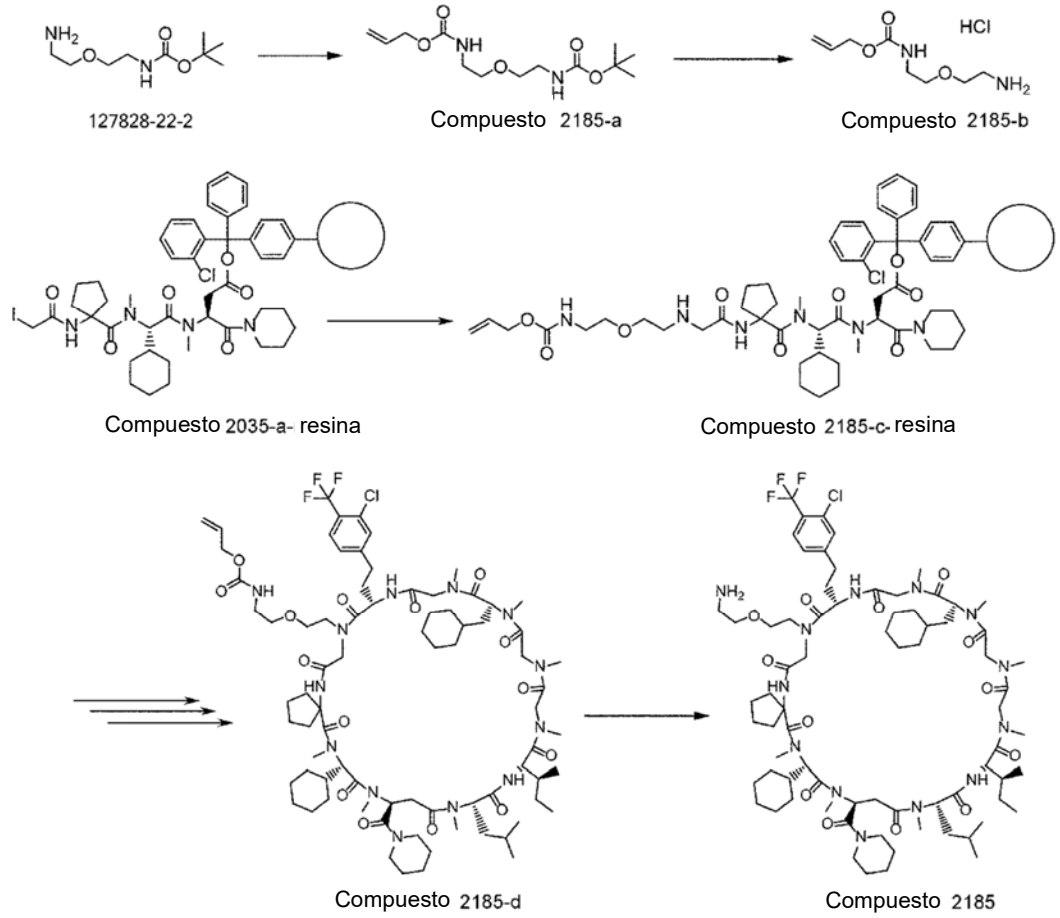
Tiempo de retención: 0,80 min (condición de análisis SQDAA05)

[1102]

<u>Síntesis del compuesto 2185 ((11S,17S,26S,29S,33S,36S)-9-[2-(2-aminoetoxi)etil]-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-</u>

(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazeaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona)

El compuesto 2185 se sintetizó según el siguiente esquema.



[1103]

El ácido carbámico, N-[2-(2-aminoetoxi)etil]-,1,1-dimetiletiléster (CAS: 127828-22-2) (2 g, 9,79 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (3 mL) y agua (2 mL) y

se enfrió a 0 ºC. Se le agregaron una solución acuosa de carbonato de sodio (2 mol/L, 4,9 mL, 1 equivalente) y cloroformiato de alilo (Alloc-Cl) (0,828 mL, 7,83 mmol, 0,8 equivalentes) a 0 °C, luego se agregó una solución acuosa de carbonato de sodio (2 mol/L, 2,448 mL, 0,5 equivalentes) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. 2,5 horas más tarde, la solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con MTBE. Se combinaron las fases orgánicas, se lavó la mezcla con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto 2185-a (1,5 g, 66%).

LCMS (ESI) m/z = 289,13 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,62 minutos (condición de análisis SQDFA05)

[1104]

Al compuesto 2185-a obtenido anteriormente (1,5 g, 5,2 mmol) se le agregó una solución de cloruro de hidrógeno, 1,4-dioxano (4 mol/L, 11,05 mL, 8,5 equivalentes) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. El solvente se evaporó de la solución de reacción a presión reducida para obtener el compuesto 2185-b (1,35 g).

LCMS (ESI) m/z = 189,03 (M + H)+ (condición de análisis SQDFA05)

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 7,96 (3H, bs), 7,32-7,20 (1H, m), 5,91 (1H, ddd, *J* = 17,2, 10,6, 5,3 Hz), 5,33-5,24 (1H, m), 5,20-5,15 (1H, m), 4,53-4,44 (2H, m), 3,65-3,52 (2H, m), 3,63 (2H, t, *J* = 5,7 Hz), 3,19 (2H, q, *J* = 5,7 Hz), 3,03-2,90 (2H, m).

[1105]

Se dejó que el compuesto 2035-a-resina (100 mg, 0,0462 mmol) reaccionara con el compuesto 2185-b (solución de 0,45 mol/L en pirrolidona de N-metilo, 0,3 mL) en presencia de DIPEA para obtener el compuesto 2185-c-resina. La posterior elongación de la cadena peptídica y la síntesis de péptidos cíclicos se realizaron según el método básico de síntesis de péptidos para obtener el compuesto 2185-d (6,66 mg).

[1106]

El compuesto 2185-d (6,66 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL) en una atmósfera de nitrógeno, se agregaron una solución de cloruro de zinc en tetrahidrofurano (0,5 mol/L, 84 µL), tetrametildisiloxano (30 µL) y paladio de tetraquistrifenilfosfina (2,4 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fraccionamiento para obtener el compuesto 2185 ((11S,17S,26S,29S,33S,36S)-9-[2-(2-aminoetoxi)etil]-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazeaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona) (1,51 mg, 24%).

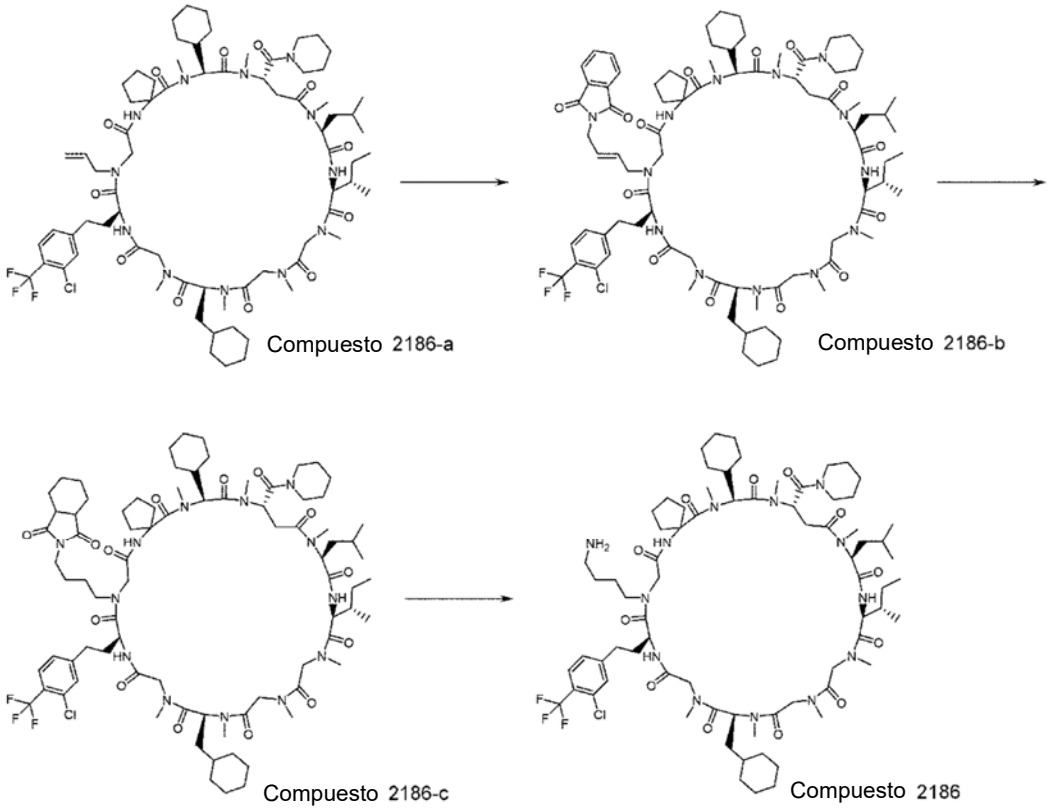
LCMS (ESI) m/z = 1489,2 (M + H)+

Tiempo de retención: 2,73 minutos (condición de análisis SQDFA05long)

[1107]

Síntesis del compuesto 2186 ((11S,17S,26S,29S,33S,36S)-9-(4-aminobutil)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazeaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona)

El compuesto 2186 se sintetizó según el siguiente esquema.



[1108]

El compuesto diana 2186-a (1,282 g, 0,893 mmol, 52%) se obtuvo con el compuesto aa006-resina resina de ((3S)-3-[9H-fluoren-9-

ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ácido ilbutanoico-2-clorotritilo, Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resin)-pip) (0,411 mmol/g, 4,2 g, 1,726 mmol) como material de partida y con Fmoc-MeChg-OH, Fmoc-cLeu-OH, Fmoc-AllylGly-OH, Fmoc-Hph(4-CF3-3-Cl)-OH, Fmoc-MeGly-OH, Fmoc-MeCha-OH, Fmoc-MeGly-OH, Fmoc-MeGly-OH, Fmoc-Ile-OH y Fmoc-MeLeu-OH mediante la realización de la reacción de elongación de péptidos descrita anteriormente por el método Fmoc, escisión del péptido elongado de la resina, ciclación del péptido de escisión (con (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilideneaminooxi)dimetilamino-mofolino-carbeniumhexafluorofosfato [COMU] como agente de ciclación) y purificación del péptido cíclico [cromatografía en columna de presión media de fase inversa, C18, metanol/solución acuosa de acetato de amonio 10 mM]).

LCMS (ESI) m/z = 1440,13 (M – H)–

Tiempo de retención: 0,88 minutos (condición de análisis SQDAA50)

[1109]

El compuesto 2186-a (50,0 mg, 0,35 mmol) se disolvió en dicloroetano (0,69 mL), se añadieron catalizador Stewart-Grubbs (29,7 mg, 1,5 equivalentes) y N-alilftalimida (51,9 mg, 8 equivalentes) y mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se agregaron más catalizador Stewart-Grubbs (30 mg, 1,5 equivalentes) y N-alilftalimida (104 mg, 16 equivalentes) y la mezcla se agitó durante tres horas; luego la solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de presión media de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%/agua con

ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto 2186-b (2,0 mg, 3,6%).

[1110]

El compuesto 2186-b (2,0 mg, 1,249 μmol) se disolvió en etanol (1,0 mL) y se le agregó óxido de platino (IV) (3,9 mg, 14 equivalentes). El recipiente de reacción se purgó con hidrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se filtró mediante celite, los sólidos se lavaron con etanol y luego el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 2186-c. La siguiente reacción se llevó a cabo sin purificación adicional. El compuesto 2186-c obtenido se disolvió en etanol (1,0 mL), se le agregó hidrato de hidrazina (0,03 mL) y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 24 horas. El solvente se evaporó de la solución de reacción a presión reducida para obtener el compuesto 2186-b como un producto crudo. El producto crudo se mezcló con el producto crudo del compuesto 2186 obtenido con el compuesto 2186-a (0,7 mg) mediante la realización de reacción de metátesis de olefinas, reducción con óxido de platino y tratamiento adicional con hidrato de hidrazina de manera similar, y se llevó a cabo la purificación mediante HPLC de fase inversa obtener el compuesto 2186 ((11S,17S,26S,29S,33S,36S)-9-(4-aminobutil)-11-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-36-ciclohexil-17-(ciclohexilmetil)-29-isobutil-15,18,21,24,30,34,37-heptametil-26-[(1S)-1-metilpropil]-33-(piperidina-1-carbonil)-6,9,12,15,18,21,24,27,30,34,37-undecazeaspiro[4.33]octatriacontano-7,10,13,16,19,22,25,28,31,35,38-undecona) (0,48 mg, 1%).

LCMS (ESI) m/z = 1473,3 (M + H)+

Tiempo de retención: 2,77 minutos (condición de análisis SQDFA05long)

[1111]

[Tabla 22]

Compuesto N.º	Condición analítica	Tiempo de retención (min)	MS hallada (m/z)	Polaridad de MS
1	SSC-FA-03	2,155	1480,1	(M-H)-
2	SSC-TFA-07	1,575	1318,8	(M+H)+
3	SSC-FA-03	1,948	1520,8	(M-H)-
4	SSC-FA-03	1,788	1383,9	(M-H)-
5	SSC-A-AF-01	7,456	1436,0	(M+H)+
6	SSC-AF-00	2,247	1584,9	(M-H)-
7	SSC-FA-03	1,823	1414,0	(M-H)-
8	SSC-AF-00	2,225	1341,0	(M-H)-
9	SSC-FA-03	1,688	1414,0	(M-H)-
10	SSC-FA-03	2,165	1572,8	(M-H)-
11	SSC-A-FA-01	5,059	1425,7	(M-H)-
12	SSC-TFA-07	1,416	1401,7	(M+H)+
13	SSC-AF-00	2,160	1470,0	(M-H)-
14	SSC-TFA-07	1,415	1288,7	(M+H)+
15	SSC-TFA-07	1,408	1441,7	(M+H)+
16	SSC-FA-03	1,708	1404,0	(M-H)-
17	SSC-FA-03	1,827	1427,8	(M-H)-
18	SSC-TFA-07	1,337	1238,7	(M+H)+
19	SSC-AF-00	2,084	1224,6	(M-H)-
20	SSC-FA-03	1,748	1429,9	(M-H)-
21	SSC-TFA-07	1,296	1379,6	(M+H)+
22	SSC-TFA-07	1,577	1332,7	(M+H)+
23	SSC-FA-03	2,037	1440,0	(M-H)-
24	SSC-AF-00	2,112	1373,9	(M-H)-
25	SSC-AA-20	2,107	1330,8	(M-H)-
26	SSC-A-FA-01	6,444	1574,7	(M+H)+
27	SSC-AF-00	2,209	1481,9	(M-H)-
28	SSC-TFA-07	1,295	1210,8	(M+H)+
29	SSC-AA-20	2,103	1389,7	(M-H)-
30	SSC-TFA-07	1,599	1441,8	(M+H)+
31	SSC-TFA-07	1,480	1258,9	(M+H)+
32	SSC-AF-00	2,060	1367,9	(M-H)-
33	SSC-A-FA-02	6,625	1412,7	(M+H)+
34	SSC-A-FA-02	6,601	1454,6	(M-H)-
35	SSC-AF-00	2,153	1411,9	(M-H)-
36	SSC-FA-03	1,727	1504,8	(M-H)-
37	SSC-TFA-07	1,615	1453,8	(M+H)+
38	SSC-TFA-07	1,627	1356,7	(M+H)+
39	SSC-A-FA-01	6,352	1434,6	(M+H)+
40	SSC-AF-00	2,156	1441,8	(M-H)-
41	SSC-A-AF-01	7,864	1536,8	(M-H)-
42	SSC-FA-03	1,881	1340,5	(M-H)-
43	SSC-FA-03	2,056	1494,0	(M-H)-
44	SSC-FA-03	1,749	1418,0	(M-H)-
45	SSC-FA-03	1,953	1453,9	(M-H)-
46	SSC-TFA-07	1,403	1372,0	(M+H)+
47	SSC-AF-00	2,053	1433,9	(M-H)-
48	SSC-A-AF-02	8,379	1475,8	(M-H)-
49	SSC-AF-00	2,168	1339,0	(M-H)-
50	SSC-TFA-07	1,404	1405,7	(M+H)+
51	SSC-TFA-07	1,475	1322,7	(M+H)+
52	SSC-AF-00	2,165	1490,0	(M-H)-
53	SSC-TFA-07	1,335	1444,9	(M+H)+

54	SSC-A-FA-01	5,477	1503,7	(M-H)-
55	SSC-A-AF-01	7,507	1448,1	(M-H)-
56	SSC-AF-00	2,199	1411,9	(M-H)-
57	SSC-TFA-07	1,532	1320,7	(M+H)+
58	SSC-AF-00	2,221	1452,0	(M-H)-
59	SSC-TFA-07	1,545	1316,7	(M+H)+
60	SSC-AF-00	2,204	1426,0	(M-H)-
61	SSC-TFA-07	1,528	1292,7	(M+H)+
62	SSC-A-AF-02	7,791	1414,6	(M+H)+
63	SSC-AF-00	2,223	1504,8	(M-H)-
64	SSC-AF-00	2,340	1383,0	(M-H)-
65	SSC-TFA-07	1,439	1366,5	(M+H)+
66	SSC-A-FA-02	6,275	1438,7	(M+H)+
67	SSC-FA-03	1,788	1381,8	(M-H)-
68	SSC-AF-00	2,223	1437,8	(M-H)-
69	SSC-AF-00	2,165	1421,9	(M-H)-
70	SSC-TFA-07	1,588	1445,7	(M+H)+
71	SSC-AF-00	2,083	1332,4	(M-H)-
72	SSC-FA-03	1,877	1363,7	(M-H)-
73	SSC-FA-03	1,884	1485,7	(M-H)-
74	SSC-A-FA-02	6,389	1376,8	(M+H)+
75	SSC-TFA-07	1,407	1262,6	(M+H)+
76	SSC-TFA-07	1,524	1316,7	(M+H)+
77	SSC-AF-00	2,164	1284,7	(M-H)-
78	SSC-FA-03	1,844	1435,9	(M-H)-
79	SSC-FA-03	1,909	1314,8	(M-H)-
80	SSC-AF-00	2,153	1427,9	(M-H)-
81	SSC-TFA-07	1,545	1318,7	(M+H)+
82	SSC-FA-03	1,899	1328,4	(M+H)+
83	SSC-TFA-07	1,453	1320,8	(M+H)+
84	SSC-AF-00	2,244	1451,8	(M-H)-
85	SSC-A-FA-02	6,600	1444,6	(M+H)+
86	SSC-AF-00	2,189	1514,1	(M-H)-
87	SSC-AF-00	2,276	1480,0	(M-H)-
88	SSC-TFA-07	1,463	1290,7	(M+H)+
89	SSC-AF-00	2,180	1581,9	(M-H)-
90	SSC-AF-00	2,292	1517,8	(M+H)+
91	SSC-FA-03	1,785	1413,9	(M-H)-
92	SSC-AF-00	2,203	1490,0	(M-H)-
93	SSC-AF-00	2,033	1234,7	(M-H)-
94	SSC-FA-03	1,928	1475,8	(M-H)-
95	SSC-FA-03	2,059	1493,8	(M-H)-
96	SSC-TFA-07	1,424	1389,8	(M+H)+
97	SSC-FA-03	1,833	1480,8	(M-H)-
98	SSC-FA-03	1,808	1272,9	(M-H)-
99	SSC-A-FA-02	6,297	1434,7	(M-H)-
100	SSC-TFA-07	1,465	1411,6	(M+H)+
101	SSC-TFA-07	1,407	1274,6	(M+H)+
102	SSC-AF-00	2,140	1388,0	(M-H)-
103	SSC-FA-03	1,939	1441,7	(M-H)-
104	SSC-A-FA-01	5,293	1532,7	(M-H)-
105	SSC-A-AF-01	8,051	1590,9	(M+H)+
106	SSC-TFA-07	1,577	1427,7	(M+H)+
107	SSC-A-FA-02	6,531	1366,6	(M+H)+

108	SSC-TFA-07	1,476	1367,7	(M+H)+
109	SSC-FA-03	1,756	1232,5	(M-H)-
110	SSC-FA-03	1,919	1458,5	(M-H)-
111	SSC-FA-03	2,101	1587,8	(M-H)-
112	SSC-TFA-07	1,459	1345,7	(M+H)+
113	SSC-TFA-07	1,616	1356,7	(M+H)+
114	SSC-AF-00	2,140	1274,7	(M-H)-
115	SSC-FA-03	1,868	1383,7	(M-H)-
116	SSC-TFA-07	1,589	1318,7	(M+H)+
117	SSC-FA-03	1,853	1320,9	(M-H)-
118	SSC-FA-03	2,035	1457,6	(M-H)-
119	SSC-TFA-07	1,549	1310,8	(M+H)+
120	SSC-FA-03	1,892	1479,7	(M-H)-
121	SSC-AF-00	2,120	1316,6	(M-H)-
122	SSC-TFA-07	1,547	1316,7	(M+H)+
123	SSC-TFA-07	1,645	1332,7	(M+H)+
124	SSC-TFA-07	1,589	1364,6	(M+H)+
125	SSC-AF-00	2,192	1513,9	(M-H)-
126	SSC-FA-03	1,788	1399,9	(M-H)-
127	SSC-AF-00	2,141	1409,8	(M-H)-
128	SSC-A-FA-01	5,245	1409,8	(M-H)-
129	SSC-A-FA-01	5,524	1483,0	(M-H)-
130	SSC-A-AF-01	7,763	1496,7	(M+H)+
131	SSC-TFA-07	1,492	1387,7	(M+H)+
132	SSC-A-FA-02	6,548	1464,6	(M+H)+
133	SSC-AF-00	2,127	1274,7	(M+H)+
134	SSC-FA-03	1,717	1367,6	(M-H)-
135	SSC-AF-00	2,163	1383,9	(M-H)-
136	SSC-TFA-07	1,515	1425,6	(M+H)+
137	SSC-FA-03	2,113	1454,0	(M-H)-
138	SSC-A-AF-02	8,124	1454,6	(M+H)+
139	SSC-TFA-07	1,481	1397,8	(M+H)+
140	SSC-AF-00	2,113	1441,8	(M-H)-
141	SSC-FA-03	1,843	1441,8	(M-H)-
142	SSC-TFA-07	1,533	1314,8	(M+H)+
143	SSC-FA-03	2,095	1587,9	(M-H)-
144	SSC-A-AF-01	7,877	1437,8	(M-H)-
145	SSC-FA-03	1,904	1475,7	(M-H)-
146	SSC-FA-03	1,795	1310,4	(M-H)-
147	SSC-AF-00	2,289	1530,0	(M+H)+
148	SSC-FA-03	1,949	1427,9	(M-H)-
149	SSC-TFA-07	1,455	1278,7	(M+H)+
150	SSC-FA-03	1,873	1412,0	(M-H)-
151	SSC-FA-03	1,889	1306,7	(M-H)-
152	SSC-AF-00	2,093	1403,8	(M-H)-
153	SSC-TFA-07	1,349	1226,7	(M+H)+
154	SSC-A-FA-01	4,451	1470,6	(M+H)+
155	SSC-A-FA-01	5,567	1423,8	(M-H)-
156	SSC-AF-00	2,148	1373,9	(M-H)-
157	SSC-AF-00	2,175	1424,0	(M-H)-
158	SSC-TFA-07	1,493	1360,6	(M+H)+
159	SSC-FA-03	1,847	1401,9	(M-H)-
160	SSC-AF-00	2,233	1429,5	(M+H)+
161	SSC-AF-00	2,171	1555,7	(M-H)-

162	SSC-AF-00	2,091	1463,9	(M-H)-
163	SSC-A-FA-01	5,444	1455,8	(M-H)-
164	SSC-AF-00	2,193	1424,0	(M-H)-
165	SSC-TFA-07	1,468	1320,8	(M+H)+
166	SSC-AF-00	2,211	1462,0	(M-H)-
167	SSC-TFA-07	1,425	1319,8	(M+H)+
168	SSC-FA-03	2,059	1537,6	(M-H)-
169	SSC-AF-00	2,184	1503,9	(M-H)-
170	SSC-AA-20	2,055	1244,6	(M-H)-
171	SSC-FA-03	1,953	1457,9	(M-H)-
172	SSC-FA-03	1,933	1437,9	(M-H)-
173	SSC-AF-00	2,108	1555,9	(M-H)-
174	SSC-FA-03	1,755	1475,9	(M-H)-
175	SSC-AF-00	2,077	1389,6	(M+H)+
176	SSC-AF-00	2,109	1455,8	(M-H)-
177	SSC-AF-00	2,179	1466,8	(M-H)-
178	SSC-TFA-07	1,497	1304,8	(M+H)+
179	SSC-FA-03	2,097	1509,9	(M-H)-
180	SSC-TFA-07	1,488	1498,8	(M+H)+
181	SSC-TFA-07	1,453	1314,7	(M+H)+
182	SSC-AF-00	2,161	1423,8	(M-H)-
183	SSC-TFA-07	1,489	1302,7	(M+H)+
184	SSC-TFA-07	1,269	1361,8	(M+H)+
185	SSC-TFA-07	1,525	1316,7	(M+H)+
186	SSC-FA-03	1,887	1328,4	(M+H)+
187	SSC-FA-03	1,911	1385,9	(M-H)-
188	SSC-FA-03	1,817	1497,8	(M-H)-
189	SSC-TFA-07	1,544	1354,7	(M+H)+
190	SSC-A-AF-01	7,563	1466,6	(M-H)-
191	SSC-AF-00	2,135	1386,0	(M-H)-
192	SSC-FA-03	1,991	1435,9	(M-H)-
193	SSC-A-FA-01	5,300	1367,9	(M-H)-
194	SSC-FA-03	1,837	1312,5	(M+H)+
195	SSC-FA-03	1,811	1383,9	(M-H)-
196	SSC-TFA-07	1,380	1262,7	(M+H)+
197	SSC-TFA-07	1,469	1399,8	(M+H)+
198	SSC-A-FA-02	6,440	1368,7	(M+H)+
199	SSC-TFA-07	1,440	1419,9	(M+H)+
200	SSC-FA-03	2,148	1467,6	(M-H)-
201	SSC-AF-00	2,105	1410,0	(M-H)-
202	SSC-AF-00	2,165	1367,7	(M-H)-
203	SSC-A-FA-02	6,648	1456,6	(M+H)+
204	SSC-TFA-07	1,532	1316,7	(M+H)+
205	SSC-FA-03	2,016	1413,9	(M-H)-
206	SSC-FA-03	1,836	1298,5	(M-H)-
207	SSC-TFA-07	1,403	1330,6	(M+H)+
208	SSC-AF-00	2,156	1469,7	(M-H)-
209	SSC-A-AF-01	7,703	1489,9	(M+H)+
210	SSC-TFA-07	1,543	1304,7	(M+H)+
211	SSC-TFA-07	1,445	1286,7	(M+H)+
212	SSC-TFA-07	1,432	1276,7	(M+H)+
213	SSC-TFA-07	1,604	1318,7	(M+H)+
214	SSC-TFA-07	1,453	1322,9	(M+H)+
215	SSC-A-FA-01	5,729	1410,0	(M-H)-

216	SSC-FA-03	1,985	1505,8	(M-H)-
217	SSC-TFA-07	1,632	1334,7	(M+H)+
218	SSC-FA-03	1,879	1494,9	(M-H)-
219	SSC-AF-00	2,105	1232,8	(M+H)+
220	SSC-TFA-07	1,487	1387,7	(M+H)+
221	SSC-TFA-07	1,505	1399,7	(M+H)+
222	SSC-A-FA-01	6,188	1548,7	(M+H)+
223	SSC-TFA-07	1,479	1292,7	(M+H)+
224	SSC-AA-20	2,103	1389,7	(M-H)-
225	SSC-AF-00	2,200	1438,0	(M-H)-
226	SSC-FA-03	2,073	1467,8	(M-H)-
227	SSC-TFA-07	1,397	1282,7	(M+H)+
228	SSC-AF-00	2,136	1427,8	(M-H)-
229	SSC-TFA-07	1,424	1413,7	(M+H)+
230	SSC-TFA-07	1,499	1302,6	(M+H)+
231	SSC-TFA-07	1,524	1302,8	(M+H)+
232	SSC-AF-00	2,144	1407,9	(M-H)-
233	SSC-TFA-07	1,353	1492,8	(M+H)+
234	SSC-AF-00	2,144	1397,6	(M-H)-
235	SSC-FA-03	1,708	1435,7	(M-H)-
236	SSC-AF-00	2,132	1400,0	(M-H)-
237	SSC-AF-00	2,264	1366,9	(M-H)-
238	SSC-TFA-07	1,399	1323,7	(M+H)+
239	SSC-FA-03	1,887	1527,8	(M-H)-
240	SSC-AF-00	2,152	1508,8	(M-H)-
241	SSC-A-FA-02	6,756	1364,7	(M-H)-
242	SSC-TFA-07	1,472	1290,7	(M+H)+
243	SSC-FA-03	1,543	1472,8	(M-H)-
244	SSC-FA-03	1,719	1360,7	(M-H)-
245	SSC-AF-00	2,096	1513,9	(M-H)-
246	SSC-FA-03	1,875	1383,8	(M-H)-
247	SSC-FA-03	1,857	1485,8	(M-H)-
248	SSC-TFA-07	1,439	1288,6	(M+H)+
249	SSC-FA-03	2,119	1465,9	(M-H)-
250	SSC-FA-03	2,155	1485,9	(M-H)-
251	SSC-AF-00	2,177	1523,0	(M+H)+
252	SSC-TFA-07	1,353	1362,7	(M+H)+
253	SSC-AF-00	2,163	1467,5	(M-H)-
254	SSC-AF-00	2,101	1441,9	(M-H)-
255	SSC-AF-00	2,345	1543,8	(M+H)+
256	SSC-FA-03	1,793	1399,7	(M+H)+
257	SSC-TFA-07	1,484	1334,8	(M+H)+
258	SSC-AF-00	2,124	1296,7	(M-H)-
259	SSC-AF-00	2,228	1533,9	(M-H)-
260	SSC-TFA-07	1,472	1346,8	(M+H)+
261	SSC-TFA-07	1,489	1302,8	(M+H)+
262	SSC-TFA-07	1,489	1274,8	(M+H)+
263	SSC-A-AF-01	7,788	1453,9	(M-H)-
264	SSC-TFA-07	1,405	1276,7	(M+H)+
265	SSC-TFA-07	1,405	1299,8	(M+H)+
266	SSC-TFA-07	1,377	1343,7	(M+H)+
267	SSC-FA-03	1,991	1299,0	(M-H)-
268	SSC-TFA-07	1,423	1276,7	(M+H)+
269	SSC-A-FA-02	6,321	1430,6	(M+H)+

270	SSC-AF-00	2,216	1449,8	(M-H)-
271	SSC-TFA-07	1,441	1322,8	(M+H)+
272	SSC-FA-03	1,839	1501,8	(M-H)-
273	SSC-TFA-07	1,471	1314,7	(M+H)+
274	SSC-AF-00	2,152	1399,5	(M-H)-
275	SSC-TFA-07	1,447	1278,7	(M+H)+
276	SSC-AF-00	2,097	1503,8	(M-H)-
277	SSC-FA-03	2,051	1413,8	(M-H)-
278	SSC-FA-03	1,804	1408,7	(M-H)-
279	SSC-A-FA-01	5,560	1434,0	(M-H)-
280	SSC-AF-00	2,143	1409,6	(M-H)-
281	SSC-TFA-07	1,575	1427,6	(M+H)+
282	SSC-FA-03	2,008	1456,0	(M-H)-
283	SSC-AF-00	2,156	1489,9	(M-H)-
284	SSC-AF-00	2,107	1395,9	(M-H)-
285	SSC-TFA-07	1,588	1330,6	(M+H)+
286	SSC-TFA-07	1,443	1286,9	(M+H)+
287	SSC-TFA-07	1,571	1401,7	(M+H)+
288	SSC-AF-00	2,097	1395,9	(M-H)-
289	SSC-FA-03	1,705	1372,0	(M-H)-
290	SSC-TFA-07	1,503	1302,6	(M+H)+
291	SSC-FA-03	1,815	1302,5	(M+H)+
292	SSC-FA-03	1,871	1329,6	(M-H)-
293	SSC-AF-00	2,171	1409,9	(M-H)-
294	SSC-AF-00	2,229	1428,0	(M-H)-
295	SSC-TFA-07	1,471	1443,7	(M+H)+
296	SSC-A-FA-02	7,016	1474,9	(M-H)-
297	SSC-AF-00	2,301	1493,7	(M-H)-
298	SSC-TFA-07	1,512	1385,8	(M+H)+
299	SSC-TFA-07	1,471	1320,8	(M+H)+
300	SSC-FA-03	1,885	1444,3	(M-H)-
301	SSC-A-FA-01	6,227	1450,6	(M+H)+
302	SSC-AF-00	2,095	1425,9	(M-H)-
303	SSC-A-FA-01	5,293	1419,8	(M-H)-
304	SSC-AF-00	2,164	1481,7	(M-H)-
305	SSC-TFA-07	1,571	1318,8	(M+H)+
306	SSC-TFA-07	1,373	1461,7	(M+H)+
307	SSC-AF-00	2,171	1397,5	(M-H)-
308	SSC-A-FA-01	5,464	1407,8	(M-H)-
309	SSC-FA-03	1,932	1427,5	(M-H)-
310	SSC-AF-00	2,147	1342,4	(M-H)-
311	SSC-TFA-07	1,592	1415,8	(M+H)+
312	SSC-TFA-07	1,445	1375,7	(M+H)+
313	SSC-FA-03	1,773	1381,6	(M-H)-
314	SSC-FA-03	1,821	1371,9	(M-H)-
315	SSC-TFA-07	1,449	1302,9	(M+H)+
316	SSC-AF-00	2,040	1359,9	(M-H)-
317	SSC-FA-03	1,871	1415,5	(M-H)-
318	SSC-TFA-07	1,479	1425,7	(M+H)+
319	SSC-A-FA-01	6,677	1468,6	(M+H)+
320	SSC-AF-00	2,177	1478,0	(M-H)-
321	SSC-TFA-07	1,633	1441,7	(M+H)+
322	SSC-TFA-07	1,444	1350,8	(M+H)+
323	SSC-TFA-07	1,339	1260,7	(M+H)+

324	SSC-TFA-07	1,636	1407,7	(M+H)+
325	SSC-TFA-07	1,404	1359,7	(M+H)+
326	SSC-FA-03	1,867	1437,7	(M-H)-
327	SSC-AF-00	2,136	1409,9	(M-H)-
328	SSC-AF-00	2,139	1439,8	(M-H)-
329	SSC-TFA-07	1,587	1348,7	(M+H)+
330	SSC-FA-03	1,999	1481,4	(M-H)-
331	SSC-A-FA-01	4,375	1452,6	(M-H)-
332	SSC-TFA-07	1,465	1320,8	(M+H)+
333	SSC-AF-00	2,171	1300,5	(M-H)-
334	SSC-FA-03	1,825	1396,0	(M-H)-
335	SSC-FA-03	1,884	1481,9	(M-H)-
336	SSC-AF-00	2,215	1516,0	(M-H)-
337	SSC-TFA-07	1,457	1288,7	(M+H)+
338	SSC-AF-00	2,279	1545,1	(M-H)-
339	SSC-FA-03	1,848	1431,8	(M-H)-
340	SSC-FA-03	2,008	1486,0	(M-H)-
341	SSC-FA-03	1,747	1274,9	(M-H)-
342	SSC-A-AF-01	7,544	1407,8	(M-H)-
343	SSC-A-FA-01	5,341	1440,0	(M-H)-
344	SSC-A-FA-01	6,165	1464,6	(M+H)+
345	SSC-A-FA-02	7,005	1466,7	(M-H)-
346	SSC-FA-03	1,988	1435,8	(M-H)-
347	SSC-TFA-07	1,476	1316,6	(M+H)+
348	SSC-A-AF-01	7,915	1430,6	(M-H)-
349	SSC-AF-00	2,224	1424,0	(M-H)-
350	SSC-AF-00	2,160	1437,8	(M-H)-
351	SSC-TFA-07	1,415	1308,6	(M+H)+
352	SSC-FA-03	1,889	1427,7	(M-H)-
353	SSC-FA-03	1,852	1473,9	(M-H)-
354	SSC-FA-03	1,845	1322,9	(M-H)-
355	SSC-AF-00	2,135	1470,8	(M-H)-
356	SSC-AF-00	2,203	1425,8	(M-H)-
357	SSC-TFA-07	1,399	1323,6	(M+H)+
358	SSC-AF-00	2,173	1423,8	(M-H)-
359	SSC-A-FA-02	6,141	1358,7	(M-H)-
360	SSC-TFA-07	1,421	1359,6	(M+H)+
361	SSC-FA-03	1,651	1204,8	(M-H)-
362	SSC-A-FA-01	6,135	1452,6	(M+H)+
363	SSC-A-AF-01	7,219	1405,9	(M-H)-
364	SSC-TFA-07	1,505	1306,8	(M+H)+
365	SSC-A-AF-02	8,011	1464,7	(M+H)+
366	SSC-FA-03	1,927	1331,0	(M-H)-
367	SSC-FA-03	1,817	1453,5	(M-H)-
368	SSC-FA-03	1,896	1411,6	(M-H)-
369	SSC-FA-03	1,691	1258,5	(M-H)-
370	SSC-FA-03	1,915	1514,0	(M-H)-
371	SSC-A-FA-01	6,021	1420,6	(M+H)+
372	SSC-TFA-07	1,364	1391,9	(M+H)+
373	SSC-TFA-07	1,281	1348,8	(M+H)+
374	SSC-A-FA-02	6,708	1464,6	(M-H)-
375	SSC-A-AF-02	7,887	1374,6	(M+H)+
376	SSC-AF-00	2,172	1523,8	(M-H)-
377	SSC-A-FA-02	6,900	1468,7	(M-H)-

378	SSC-FA-03	1,827	1395,9	(M-H)-
379	SSC-AF-00	2,132	1516,9	(M-H)-
380	SSC-AF-00	2,172	1371,8	(M-H)-
381	SSC-AF-00	2,092	1413,9	(M-H)-
382	SSC-AF-00	2,049	1341,6	(M-H)-
383	SSC-TFA-07	1,499	1312,7	(M+H)+
384	SSC-AF-00	2,155	1482,8	(M-H)-
385	SSC-FA-03	1,955	1489,8	(M-H)-
386	SSC-FA-03	1,863	1310,6	(M-H)-
387	SSC-FA-03	1,912	1481,9	(M-H)-
388	SSC-AF-00	2,147	1463,9	(M-H)-
389	SSC-FA-03	1,560	1520,9	(M-H)-
390	SSC-FA-03	1,808	1438,1	(M-H)-
391	SSC-AF-00	2,205	1438,0	(M-H)-
392	SSC-AF-00	2,283	1482,0	(M-H)-
393	SSC-AF-00	2,169	1411,9	(M-H)-
394	SSC-AF-00	2,156	1414,0	(M-H)-
395	SSC-TFA-07	1,523	1304,7	(M+H)+
396	SSC-FA-03	1,647	1230,4	(M-H)-
397	SSC-AF-00	2,140	1427,9	(M-H)-
398	SSC-AA-20	2,108	1349,8	(M-H)-
399	SSC-TFA-07	1,568	1439,7	(M+H)+
400	SSC-A-FA-01	5,539	1433,8	(M-H)-
401	SSC-A-AF-02	8,128	1462,6	(M+H)+
402	SSC-TFA-07	1,484	1288,7	(M+H)+
403	SSC-AF-00	2,113	1443,8	(M-H)-
404	SSC-FA-03	1,856	1335,0	(M-H)-
405	SSC-TFA-07	1,563	1318,7	(M+H)+
406	SSC-TFA-07	1,393	1322,8	(M+H)+
407	SSC-TFA-07	1,401	1318,8	(M+H)+
408	SSC-FA-03	1,739	1428,0	(M-H)-
409	SSC-AF-00	2,196	1424,1	(M-H)-
410	SSC-FA-03	1,805	1447,9	(M-H)-
411	SSC-AF-00	2,215	1437,9	(M-H)-
412	SSC-AF-00	2,128	1272,9	(M-H)-
413	SSC-FA-03	1,704	1218,8	(M-H)-
414	SSC-TFA-07	1,475	1270,8	(M+H)+
415	SSC-FA-03	1,919	1427,9	(M-H)-
416	SSC-AF-00	2,208	1340,4	(M-H)-
417	SSC-AF-00	2,160	1385,9	(M-H)-
418	SSC-TFA-07	1,449	1344,6	(M+H)+
419	SSC-FA-03	1,777	1475,8	(M-H)-
420	SSC-AF-00	2,168	1328,5	(M-H)-
421	SSC-TFA-07	1,497	1399,8	(M+H)+
422	SSC-AF-00	2,120	1541,8	(M-H)-
423	SSC-TFA-07	1,504	1457,7	(M+H)+
424	SSC-A-FA-02	6,431	1379,1	(M-H)-
425	SSC-FA-03	2,051	1489,8	(M-H)-
426	SSC-FA-03	1,853	1415,7	(M-H)-
427	SSC-FA-03	1,811	1387,9	(M-H)-
428	SSC-AF-00	2,296	1516,1	(M-H)-
429	SSC-AF-00	2,112	1260,5	(M+H)+
430	SSC-A-FA-02	6,889	1476,6	(M-H)-
431	SSC-AF-00	2,217	1383,7	(M-H)-

432	SSC-A-AF-02	8,151	1422,8	(M-H)-
433	SSC-AF-00	2,205	1489,0	(M-H)-
434	SSC-FA-03	1,833	1425,9	(M-H)-
435	SSC-TFA-07	1,851	1514,0	(M+H)+
436	SSC-AF-00	2,161	1300,8	(M-H)-
437	SSC-FA-03	1,891	1411,9	(M-H)-
438	SSC-TFA-07	1,529	1401,8	(M+H)+
439	SSC-TFA-07	1,525	1304,7	(M+H)+
440	SSC-FA-03	1,947	1422,7	(M-H)-
441	SSC-FA-03	1,827	1478,5	(M-H)-
442	SSC-AF-00	2,140	1481,9	(M-H)-
443	SSC-FA-03	2,117	1442,0	(M+H)+
444	SSC-AF-00	2,141	1494,8	(M-H)-
445	SSC-FA-03	1,740	1445,4	(M+H)+
446	SSC-AF-00	2,113	1383,9	(M-H)-
447	SSC-AF-00	2,152	1397,6	(M+H)+
448	SSC-TFA-07	1,373	1349,7	(M+H)+
449	SSC-FA-03	2,101	1490,0	(M-H)-
450	SSC-AF-00	2,127	1413,5	(M-H)-
451	SSC-AF-00	2,171	1411,9	(M-H)-
452	SSC-FA-03	1,911	1423,9	(M-H)-
453	SSC-AF-00	2,163	1411,9	(M-H)-
454	SSC-FA-03	1,801	1288,7	(M-H)-
455	SSC-TFA-07	1,540	1328,7	(M+H)+
456	SSC-TFA-07	1,485	1316,7	(M+H)+
457	SSC-TFA-07	1,401	1415,6	(M+H)+
458	SSC-AF-00	2,079	1350,0	(M-H)-
459	SSC-FA-03	1,852	1497,8	(M-H)-
460	SSC-FA-03	1,583	1476,9	(M-H)-
461	SSC-AF-00	2,160	1452,0	(M-H)-
462	SSC-A-AF-02	7,828	1428,6	(M+H)+
463	SSC-FA-03	1,939	1509,0	(M-H)-
464	SSC-AF-00	2,159	1340,7	(M-H)-
465	SSC-TFA-07	1,485	1314,6	(M+H)+
466	SSC-A-FA-02	6,693	1478,6	(M+H)+
467	SSC-TFA-07	1,298	1357,6	(M+H)+
468	SSC-TFA-07	1,452	1373,7	(M+H)+
469	SSC-FA-03	1,913	1467,6	(M-H)-
470	SSC-AF-00	2,191	1430,0	(M-H)-
471	SSC-TFA-07	1,477	1354,7	(M+H)+
472	SSC-FA-03	2,063	1488,1	(M-H)-
473	SSC-AA-20	2,161	1419,7	(M-H)-
474	SSC-TFA-07	1,496	1314,7	(M+H)+
475	SSC-A-FA-02	6,823	1416,7	(M+H)+
476	SSC-TFA-07	1,559	1427,8	(M+H)+
477	SSC-FA-03	1,681	1532,8	(M+H)+
478	SSC-FA-03	2,093	1468,1	(M-H)-
479	SSC-FA-03	2,249	1601,0	(M+H)+
480	SSC-AF-00	2,193	1517,1	(M-H)-
481	SSC-FA-03	1,877	1346,9	(M-H)-
482	SSC-FA-03	1,833	1280,9	(M-H)-
483	SSC-AF-00	2,197	1521,8	(M-H)-
484	SSC-AF-00	2,145	1427,8	(M-H)-
485	SSC-FA-03	2,045	1470,1	(M-H)-

486	SSC-A-FA-01	6,473	1478,7	(M+H)+
487	SSC-AF-00	2,092	1373,9	(M-H)-
488	SSC-TFA-07	1,521	1316,8	(M+H)+
489	SSC-AF-00	2,043	1295,5	(M+H)+
490	SSC-TFA-07	1,429	1300,6	(M+H)+
491	SSC-FA-03	1,884	1382,1	(M-H)-
492	SSC-AF-00	2,172	1439,9	(M-H)-
493	SSC-FA-03	1,889	1495,0	(M-H)-
494	SSC-A-FA-02	6,515	1376,6	(M-H)-
495	SSC-FA-03	2,001	1425,8	(M-H)-
496	SSC-AF-00	2,163	1455,9	(M-H)-
497	SSC-AF-00	2,144	1427,9	(M-H)-
498	SSC-FA-03	2,076	1571,7	(M-H)-
499	SSC-TFA-07	1,321	1343,7	(M+H)+
500	SSC-AF-00	2,239	1510,8	(M-H)-
501	SSC-AF-00	2,197	1328,5	(M-H)-
502	SSC-TFA-07	1,307	1451,8	(M+H)+
503	SSC-A-FA-02	6,264	1418,6	(M+H)+
504	SSC-TFA-07	1,521	1304,8	(M+H)+
505	SSC-A-AF-02	8,020	1452,6	(M-H)-
506	SSC-A-FA-01	5,477	1447,7	(M+H)+
507	SSC-AF-00	2,048	1345,5	(M-H)-
508	SSC-TFA-07	1,421	1373,6	(M+H)+
509	SSC-A-FA-01	5,879	1501,7	(M-H)-
510	SSC-A-FA-02	6,465	1373,1	(M-H)-
511	SSC-TFA-07	1,356	1248,7	(M+H)+
512	SSC-TFA-07	1,531	1362,6	(M+H)+
513	SSC-AA-20	2,085	1488,7	(M+H)+
514	SSC-FA-03	2,116	1487,9	(M-H)-
515	SSC-FA-03	1,853	1423,9	(M-H)-
516	SSC-FA-03	2,004	1286,9	(M-H)-
517	SSC-TFA-07	1,279	1454,7	(M+H)+
518	SSC-AF-00	2,212	1496,0	(M-H)-
519	SSC-FA-03	1,549	1422,8	(M-H)-
520	SSC-TFA-07	1,459	1276,7	(M+H)+
521	SSC-TFA-07	1,375	1284,7	(M+H)+
522	SSC-TFA-07	1,420	1359,7	(M+H)+
523	SSC-FA-03	2,113	1491,9	(M-H)-
524	SSC-FA-03	1,993	1437,9	(M-H)-
525	SSC-A-AF-02	8,091	1406,6	(M-H)-
526	SSC-AF-00	2,159	1411,8	(M-H)-
527	SSC-FA-03	2,204	1515,9	(M-H)-
528	SSC-FA-03	2,001	1366,9	(M-H)-
529	SSC-AF-00	2,140	1318,5	(M-H)-
530	SSC-TFA-07	1,513	1359,7	(M+H)+
531	SSC-AF-00	2,164	1362,9	(M-H)-
532	SSC-AF-00	2,167	1397,9	(M-H)-
533	SSC-TFA-07	1,463	1385,6	(M+H)+
534	SSC-FA-03	1,917	1411,7	(M-H)-
535	SSC-AF-00	2,195	1441,9	(M-H)-
536	SSC-TFA-07	1,500	1411,8	(M+H)+
537	SSC-AF-00	2,209	1329,0	(M-H)-
538	SSC-AF-00	2,113	1324,9	(M-H)-
539	SSC-FA-03	1,895	1314,5	(M-H)-

540	SSC-TFA-07	1,427	1256,7	(M+H)+
541	SSC-A-FA-02	6,353	1434,7	(M-H)-
542	SSC-TFA-07	1,555	1316,7	(M+H)+
543	SSC-FA-03	2,103	1453,9	(M-H)-
544	SSC-TFA-07	1,445	1415,7	(M+H)+
545	SSC-FA-03	1,812	1529,9	(M-H)-
546	SSC-TFA-07	1,501	1336,9	(M+H)+
547	SSC-A-FA-02	6,729	1448,7	(M-H)-
548	SSC-AF-00	2,153	1399,6	(M-H)-
549	SSC-AF-00	2,147	1326,7	(M-H)-
550	SSC-TFA-07	1,451	1288,7	(M+H)+
551	SSC-FA-03	1,984	1422,0	(M-H)-
552	SSC-AF-00	2,256	1466,0	(M-H)-
553	SSC-AF-00	2,183	1409,9	(M-H)-
554	SSC-FA-03	1,869	1381,9	(M-H)-
555	SSC-AF-00	2,052	1356,0	(M-H)-
556	SSC-AF-00	2,143	1473,5	(M-H)-
557	SSC-FA-03	1,496	1432,8	(M-H)-
558	SSC-TFA-07	1,637	1441,8	(M+H)+
559	SSC-FA-03	1,859	1407,9	(M-H)-
560	SSC-TFA-07	1,336	1258,7	(M+H)+
561	SSC-TFA-07	1,504	1399,7	(M+H)+
562	SSC-FA-03	2,024	1437,9	(M-H)-
563	SSC-AF-00	2,192	1435,6	(M-H)-
564	SSC-TFA-07	1,365	1309,6	(M+H)+
565	SSC-TFA-07	1,412	1300,7	(M+H)+
566	SSC-AF-00	2,193	1396,7	(M-H)-
567	SSC-FA-03	1,800	1402,0	(M-H)-
568	SSC-FA-03	1,837	1385,9	(M-H)-
569	SSC-TFA-07	1,509	1316,6	(M+H)+
570	SSC-TFA-07	1,520	1328,5	(M+H)+
571	SSC-A-FA-01	5,515	1425,7	(M+H)+
572	SSC-AF-00	2,261	1465,6	(M-H)-
573	SSC-A-FA-02	6,337	1396,6	(M+H)+
574	SSC-A-FA-02	6,388	1452,6	(M+H)+
575	SSC-FA-03	1,847	1385,9	(M-H)-
576	SSC-AF-00	2,116	1220,5	(M-H)-
577	SSC-TFA-07	1,644	1455,8	(M+H)+
578	SSC-TFA-07	1,540	1338,8	(M+H)+
579	SSC-A-FA-02	6,495	1430,6	(M+H)+
580	SSC-TFA-07	1,491	1314,7	(M+H)+
581	SSC-TFA-07	1,439	1274,6	(M+H)+
582	SSC-TFA-07	1,307	1417,8	(M+H)+
583	SSC-TFA-07	1,664	1368,8	(M+H)+
584	SSC-AF-00	2,133	1324,5	(M-H)-
585	SSC-AF-00	2,179	1441,9	(M-H)-
586	SSC-TFA-07	1,572	1318,7	(M+H)+
587	SSC-AF-00	2,147	1416,9	(M-H)-
588	SSC-TFA-07	1,496	1288,7	(M+H)+
589	SSC-FA-03	1,799	1499,9	(M-H)-
590	SSC-AF-00	2,229	1499,0	(M-H)-
591	SSC-FA-03	1,967	1399,9	(M-H)-
592	SSC-FA-03	2,153	1534,9	(M-H)-
593	SSC-TFA-07	1,581	1330,7	(M+H)+

594	SSC-A-FA-02	6,632	1461,0	(M-H)-
595	SSC-AF-00	2,205	1342,7	(M+H)+
596	SSC-AF-00	2,173	1469,9	(M-H)-
597	SSC-FA-03	1,824	1328,5	(M-H)-
598	SSC-AF-00	2,181	1336,9	(M-H)-
599	SSC-TFA-07	1,440	1397,8	(M+H)+
600	SSC-TFA-07	1,587	1415,8	(M+H)+
601	SSC-AF-00	2,179	1272,5	(M-H)-
602	SSC-AF-00	2,152	1302,7	(M+H)+
603	SSC-FA-03	1,940	1427,9	(M-H)-
604	SSC-FA-03	1,655	1427,7	(M-H)-
605	SSC-FA-03	1,852	1360,9	(M-H)-
606	SSC-A-AF-01	7,861	1470,7	(M+H)+
607	SSC-FA-03	1,825	1373,6	(M-H)-
608	SSC-TFA-07	1,503	1304,7	(M+H)+
609	SSC-AA-20	2,107	1389,5	(M-H)-
610	SSC-TFA-07	1,485	1411,7	(M+H)+
611	SSC-A-FA-02	6,413	1428,6	(M+H)+
612	SSC-TFA-07	1,217	1301,6	(M+H)+
613	SSC-TFA-07	1,297	1324,0	(M+H)+
614	SSC-AF-00	2,267	1547,0	(M-H)-
615	SSC-TFA-07	1,597	1342,8	(M+H)+
616	SSC-FA-03	1,971	1489,8	(M-H)-
617	SSC-AF-00	2,172	1496,0	(M-H)-
618	SSC-FA-03	1,793	1313,6	(M-H)-
619	SSC-FA-03	1,884	1441,9	(M-H)-
620	SSC-TFA-07	1,511	1389,7	(M+H)+
621	SSC-AF-00	2,121	1246,8	(M-H)-
622	SSC-A-AF-01	7,701	1472,0	(M+H)+
623	SSC-FA-03	1,833	1387,9	(M-H)-
624	SSC-AF-00	2,131	1401,7	(M-H)-
625	SSC-AF-00	2,081	1315,6	(M-H)-
626	SSC-A-FA-02	6,673	1396,6	(M+H)+
627	SSC-AF-00	2,200	1425,9	(M-H)-
628	SSC-A-FA-02	6,727	1393,1	(M-H)-
629	SSC-TFA-07	1,608	1344,7	(M+H)+
630	SSC-AF-00	2,163	1501,8	(M-H)-
631	SSC-AF-00	2,148	1449,9	(M-H)-
632	SSC-AA-20	2,149	1332,7	(M+H)+
633	SSC-FA-03	1,873	1310,1	(M-H)-
634	SSC-AA-20	2,128	1475,6	(M-H)-
635	SSC-TFA-07	1,304	1423,7	(M+H)+
636	SSC-FA-03	1,824	1413,9	(M-H)-
637	SSC-TFA-07	1,479	1463,5	(M+H)+
638	SSC-FA-03	1,851	1486,0	(M-H)-
639	SSC-AF-00	2,179	1441,8	(M-H)-
640	SSC-A-FA-01	6,267	1462,6	(M+H)+
641	SSC-TFA-07	1,413	1264,7	(M+H)+
642	SSC-TFA-07	1,615	1453,7	(M+H)+
643	SSC-AF-00	2,321	1495,6	(M-H)-
644	SSC-TFA-07	1,489	1304,7	(M+H)+
645	SSC-TFA-07	1,440	1326,7	(M+H)+
646	SSC-TFA-07	1,329	1355,9	(M+H)+
647	SSC-FA-03	1,912	1451,9	(M-H)-

648	SSC-FA-03	1,832	1334,5	(M-H)-
649	SSC-TFA-07	1,460	1276,8	(M+H)+
650	SSC-AF-00	2,201	1441,9	(M-H)-
651	SSC-FA-03	1,701	1244,5	(M-H)-
652	SSC-A-FA-01	6,589	1476,6	(M+H)+
653	SSC-AF-00	2,151	1465,9	(M+H)+
654	SSC-TFA-07	1,339	1292,7	(M+H)+
655	SSC-A-FA-01	3,989	1442,7	(M+H)+
656	SSC-AF-00	2,253	1531,1	(M-H)-
657	SSC-TFA-07	1,404	1375,6	(M+H)+
658	SSC-TFA-07	1,424	1288,7	(M+H)+
659	SSC-AF-00	2,077	1295,8	(M-H)-
660	SSC-A-FA-01	4,956	1383,6	(M+H)+
661	SSC-AF-00	2,248	1470,0	(M-H)-
662	SSC-AF-00	2,225	1455,9	(M-H)-
663	SSC-TFA-07	1,483	1302,8	(M+H)+
664	SSC-TFA-07	1,243	1230,8	(M+H)+
665	SSC-AF-00	2,147	1288,7	(M-H)-
666	SSC-FA-03	1,857	1300,6	(M+H)+
667	SSC-FA-03	1,996	1439,8	(M-H)-
668	SSC-A-FA-01	6,295	1442,6	(M+H)+
669	SSC-TFA-07	1,495	1338,6	(M+H)+
670	SSC-TFA-07	1,437	1369,7	(M+H)+
671	SSC-FA-03	1,800	1308,5	(M+H)+
672	SSC-FA-03	1,963	1438,0	(M-H)-
673	SSC-A-AF-02	8,123	1450,7	(M+H)+
674	SSC-AF-00	2,135	1396,1	(M-H)-
675	SSC-TFA-07	1,479	1415,8	(M+H)+
676	SSC-TFA-07	1,665	1483,7	(M+H)+
677	SSC-FA-03	1,864	1398,0	(M-H)-
678	SSC-FA-03	1,865	1431,6	(M-H)-
679	SSC-A-FA-01	5,848	1494,7	(M+H)+
680	SSC-AF-00	2,124	1453,8	(M-H)-
681	SSC-FA-03	1,824	1422,0	(M-H)-
682	SSC-AF-00	2,171	1504,6	(M-H)-
683	SSC-FA-03	1,840	1501,9	(M-H)-
684	SSC-AF-00	2,069	1385,5	(M-H)-
685	SSC-FA-03	1,668	1299,6	(M-H)-
686	SSC-TFA-07	1,584	1318,8	(M+H)+
687	SSC-TFA-07	1,479	1338,8	(M+H)+
688	SSC-FA-03	2,045	1471,9	(M-H)-
689	SSC-FA-03	2,015	1437,8	(M-H)-
690	SSC-FA-03	1,925	1415,9	(M-H)-
691	SSC-FA-03	1,989	1415,8	(M-H)-
692	SSC-FA-03	2,217	1485,9	(M-H)-
693	SSC-AF-00	2,083	1419,5	(M+H)+
694	SSC-FA-03	1,933	1304,6	(M+H)+
695	SSC-A-FA-02	6,256	1422,7	(M-H)-
696	SSC-AF-00	2,247	1517,8	(M-H)-
697	SSC-TFA-07	1,360	1248,6	(M+H)+
698	SSC-A-FA-02	6,627	1461,0	(M-H)-
699	SSC-AF-00	2,255	1467,6	(M-H)-
700	SSC-FA-03	1,904	1423,6	(M-H)-
701	SSC-AF-00	2,187	1465,8	(M-H)-

702	SSC-FA-03	1,851	1401,7	(M-H)-
703	SSC-AF-00	2,180	1514,0	(M+H)+
704	SSC-A-FA-02	6,629	1400,7	(M-H)-
705	SSC-TFA-07	1,548	1306,7	(M+H)+
706	SSC-FA-03	1,911	1489,6	(M-H)-
707	SSC-TFA-07	1,483	1302,7	(M+H)+
708	SSC-TFA-07	1,520	1304,7	(M+H)+
709	SSC-TFA-07	1,531	1439,7	(M+H)+
710	SSC-TFA-07	1,411	1420,7	(M+H)+
711	SSC-AF-00	2,189	1466,0	(M-H)-
712	SSC-TFA-07	1,493	1387,7	(M+H)+
713	SSC-A-FA-02	6,597	1408,6	(M+H)+
714	SSC-TFA-07	1,375	1262,6	(M+H)+
715	SSC-AF-00	2,073	1355,6	(M-H)-
716	SSC-FA-03	1,964	1421,8	(M-H)-
717	SSC-AF-00	2,137	1404,9	(M-H)-
718	SSC-FA-03	1,995	1455,5	(M-H)-
719	SSC-A-AF-01	8,037	1558,9	(M-H)-
720	SSC-FA-03	1,865	1340,7	(M-H)-
721	SSC-FA-03	1,785	1451,9	(M-H)-
722	SSC-FA-03	2,163	1454,0	(M-H)-
723	SSC-TFA-07	1,544	1330,7	(M+H)+
724	SSC-A-FA-02	6,811	1424,7	(M+H)+
725	SSC-AF-00	2,211	1500,0	(M-H)-
726	SSC-A-FA-01	5,923	1437,9	(M-H)-
727	SSC-AF-00	2,275	1557,1	(M-H)-
728	SSC-FA-03	2,157	1453,9	(M-H)-
729	SSC-AF-00	2,211	1437,8	(M-H)-
730	SSC-FA-03	2,199	1469,9	(M-H)-
731	SSC-A-AF-02	8,049	1452,7	(M+H)+
732	SSC-FA-03	1,920	1455,7	(M-H)-
733	SSC-TFA-07	1,579	1439,6	(M+H)+
734	SSC-AF-00	2,152	1464,0	(M-H)-
735	SSC-AF-00	2,059	1427,7	(M-H)-
736	SSC-FA-03	1,765	1347,5	(M+H)+
737	SSC-AF-00	2,281	1442,0	(M-H)-
738	SSC-A-FA-02	6,660	1368,7	(M+H)+
739	SSC-TFA-07	1,388	1387,8	(M+H)+
740	SSC-TFA-07	1,484	1322,6	(M+H)+
741	SSC-AF-00	2,191	1414,0	(M-H)-
742	SSC-TFA-07	1,441	1334,7	(M+H)+
743	SSC-A-FA-02	6,651	1461,1	(M-H)-
744	SSC-FA-03	1,813	1416,0	(M-H)-
745	SSC-AF-00	2,161	1409,5	(M-H)-
746	SSC-AF-00	2,205	1286,9	(M-H)-
747	SSC-TFA-07	1,577	1330,6	(M+H)+
748	SSC-FA-03	1,943	1427,7	(M-H)-
749	SSC-FA-03	1,884	1360,5	(M-H)-
750	SSC-A-FA-02	6,584	1428,5	(M+H)+
751	SSC-TFA-07	1,404	1306,7	(M+H)+
752	SSC-TFA-07	1,501	1419,6	(M+H)+
753	SSC-FA-03	1,968	1348,5	(M-H)-
754	SSC-AF-00	2,191	1511,9	(M-H)-
755	SSC-FA-03	1,937	1453,8	(M-H)-

756	SSC-AF-00	2,179	1427,9	(M-H)-
757	SSC-FA-03	1,751	1517,0	(M-H)-
758	SSC-TFA-07	1,361	1357,6	(M+H)+
759	SSC-AF-00	2,140	1442,0	(M-H)-
760	SSC-AF-00	2,179	1399,9	(M-H)-
761	SSC-A-FA-01	6,021	1520,7	(M+H)+
762	SSC-TFA-07	1,592	1429,8	(M+H)+
764	SSC-TFA-07	1,415	1322,9	(M+H)+
765	SSC-AF-00	2,147	1441,6	(M-H)-
766	SSC-FA-03	1,865	1421,6	(M-H)-
767	SSC-TFA-07	1,375	1309,7	(M+H)+
768	SSC-A-AF-01	7,712	1423,8	(M-H)-
769	SSC-TFA-07	1,409	1397,7	(M+H)+
770	SSC-FA-03	1,877	1548,9	(M+H)+
771	SSC-TFA-07	1,473	1314,7	(M+H)+
772	SSC-TFA-07	1,515	1346,8	(M+H)+
773	SSC-AF-00	2,159	1260,9	(M-H)-
774	SSC-FA-03	1,872	1467,7	(M-H)-
775	SSC-A-FA-02	6,701	1420,7	(M-H)-
776	SSC-FA-03	1,868	1314,9	(M-H)-
777	SSC-A-FA-01	6,740	1491,9	(M+H)+
778	SSC-FA-03	2,020	1425,8	(M-H)-
779	SSC-TFA-07	1,401	1421,8	(M+H)+
780	SSC-A-FA-01	5,719	1638,9	(M+H)+
781	SSC-FA-03	1,888	1501,6	(M-H)-
782	SSC-TFA-07	1,435	1352,6	(M+H)+
783	SSC-FA-03	2,005	1505,6	(M-H)-
784	SSC-FA-03	1,775	1395,8	(M-H)-
785	SSC-A-FA-02	6,371	1464,6	(M+H)+
786	SSC-AF-00	2,220	1531,0	(M-H)-
787	SSC-TFA-07	1,513	1413,7	(M+H)+
788	SSC-TFA-07	1,368	1260,7	(M+H)+
789	SSC-FA-03	2,068	1515,9	(M-H)-
790	SSC-FA-03	1,823	1426,0	(M-H)-
791	SSC-FA-03	1,924	1537,4	(M+H)+
792	SSC-AF-00	2,161	1429,9	(M-H)-
793	SSC-A-FA-01	5,032	1456,7	(M+H)+
794	SSC-FA-03	2,153	1483,9	(M-H)-
795	SSC-FA-03	1,815	1324,5	(M-H)-
796	SSC-FA-03	2,139	1520,1	(M-H)-
797	SSC-TFA-07	1,459	1320,7	(M+H)+
798	SSC-FA-03	2,189	1370,6	(M-H)-
799	SSC-AF-00	2,109	1397,8	(M-H)-
800	SSC-TFA-07	1,456	1320,8	(M+H)+
801	SSC-TFA-07	1,643	1346,7	(M+H)+
802	SSC-TFA-07	1,379	1266,6	(M+H)+
803	SSC-AF-00	2,211	1468,0	(M-H)-
804	SSC-TFA-07	1,395	1371,7	(M+H)+
805	SSC-FA-03	1,817	1442,8	(M-H)-
806	SSC-A-FA-01	5,865	1439,9	(M+H)+
807	SSC-AF-00	2,167	1412,0	(M-H)-
808	SSC-TFA-07	1,368	1391,8	(M+H)+
809	SSC-AF-00	2,281	1483,8	(M-H)-
810	SSC-AF-00	2,160	1385,5	(M-H)-

811	SSC-TFA-07	1,460	1288,7	(M+H)+
812	SSC-AF-00	2,272	1514,1	(M-H)-
813	SSC-FA-03	2,088	1571,7	(M-H)-
814	SSC-AF-00	2,091	1459,7	(M-H)-
815	SSC-TFA-07	1,455	1288,7	(M+H)+
816	SSC-A-FA-02	6,792	1476,6	(M+H)+
817	SSC-A-FA-01	4,897	1524,7	(M+H)+
818	SSC-AF-00	2,135	1528,9	(M-H)-
819	SSC-AF-00	2,233	1587,7	(M-H)-
820	SSC-AF-00	2,207	1441,8	(M-H)-
821	SSC-FA-03	1,945	1439,9	(M-H)-
822	SSC-AF-00	2,152	1445,9	(M-H)-
823	SSC-FA-03	1,961	1423,8	(M-H)-
824	SSC-TFA-07	1,455	1290,6	(M+H)+
825	SSC-FA-03	1,939	1363,6	(M-H)-
826	SSC-AF-00	2,136	1494,9	(M-H)-
827	SSC-AF-00	2,049	1401,6	(M-H)-
828	SSC-A-AF-01	7,365	1355,6	(M+H)+
829	SSC-FA-03	1,747	1367,9	(M-H)-
830	SSC-AF-00	2,133	1298,6	(M-H)-
831	SSC-FA-03	1,875	1286,5	(M-H)-
832	SSC-TFA-07	1,451	1278,7	(M+H)+
833	SSC-A-FA-02	6,701	1440,7	(M-H)-
834	SSC-FA-03	2,081	1312,9	(M-H)-
835	SSC-FA-03	1,935	1439,8	(M-H)-
836	SSC-FA-03	1,787	1413,7	(M-H)-
837	SSC-TFA-07	1,477	1290,6	(M+H)+
838	SSC-FA-03	2,008	1505,6	(M-H)-
839	SSC-AF-00	2,165	1274,8	(M+H)+
840	SSC-A-FA-01	5,016	1394,0	(M-H)-
841	SSC-TFA-07	1,419	1317,7	(M+H)+
842	SSC-TFA-07	1,396	1250,7	(M+H)+
843	SSC-TFA-07	1,555	1328,9	(M+H)+
844	SSC-AF-00	2,105	1272,7	(M-H)-
845	SSC-TFA-07	1,497	1316,7	(M+H)+
847	SSC-TFA-07	1,519	1312,9	(M+H)+
848	SSC-FA-03	2,136	1456,0	(M-H)-
849	SSC-FA-03	2,104	1466,1	(M-H)-
850	SSC-FA-03	1,809	1401,9	(M-H)-
851	SSC-TFA-07	1,501	1332,6	(M+H)+
852	SSC-TFA-07	1,645	1374,7	(M+H)+
853	SSC-AF-00	2,077	1415,7	(M-H)-
854	SSC-FA-03	2,063	1475,8	(M-H)-
855	SSC-FA-03	2,113	1515,6	(M+H)+
856	SSC-FA-03	1,736	1438,5	(M-H)-
857	SSC-TFA-07	1,469	1302,7	(M+H)+
858	SSC-TFA-07	1,527	1376,8	(M+H)+
859	SSC-AF-00	2,165	1326,6	(M-H)-
860	SSC-AF-00	2,033	1299,6	(M-H)-
861	SSC-AF-00	2,169	1451,7	(M-H)-
862	SSC-FA-03	1,715	1373,5	(M-H)-
863	SSC-A-FA-01	6,205	1444,7	(M+H)+
864	SSC-TFA-07	1,560	1348,7	(M+H)+

865	SSC-AA-20	2,064	1292,7	(M+H)+
866	SSC-A-AF-01	7,561	1421,8	(M-H)-
867	SSC-TFA-07	1,401	1420,7	(M+H)+
868	SSC-FA-03	1,880	1410,1	(M-H)-
869	SSC-A-FA-02	6,093	1348,6	(M+H)+
870	SSC-TFA-07	1,439	1342,8	(M+H)+
871	SSC-AF-00	2,053	1410,0	(M-H)-
872	SSC-FA-03	2,127	1472,0	(M-H)-
873	SSC-AF-00	2,195	1340,9	(M-H)-
874	SSC-TFA-07	1,431	1302,7	(M+H)+
875	SSC-TFA-07	1,425	1415,7	(M+H)+
876	SSC-FA-03	2,055	1517,7	(M-H)-
877	SSC-AF-00	2,195	1425,9	(M-H)-
878	SSC-TFA-07	1,443	1419,7	(M+H)+
879	SSC-TFA-07	1,400	1274,7	(M+H)+
880	SSC-FA-03	1,909	1413,8	(M-H)-
881	SSC-FA-03	1,924	1493,8	(M-H)-
882	SSC-FA-03	1,817	1487,9	(M-H)-
883	SSC-AF-00	2,151	1292,8	(M+H)+
884	SSC-AA-20	2,132	1449,6	(M+H)+
885	SSC-AF-00	2,172	1427,8	(M-H)-
886	SSC-TFA-07	1,627	1334,7	(M+H)+
887	SSC-AF-00	2,223	1535,0	(M-H)-
888	SSC-TFA-07	1,389	1323,7	(M+H)+
889	SSC-TFA-07	1,360	1458,8	(M+H)+
890	SSC-AF-00	2,153	1439,9	(M-H)-
891	SSC-A-FA-02	6,420	1338,6	(M-H)-
892	SSC-TFA-07	1,567	1320,8	(M+H)+
893	SSC-TFA-07	1,468	1333,8	(M+H)+
894	SSC-AF-00	2,211	1495,7	(M-H)-
895	SSC-AF-00	2,187	1445,8	(M-H)-
896	SSC-A-AF-01	7,573	1422,0	(M-H)-
897	SSC-AF-00	2,173	1346,7	(M+H)+
898	SSC-A-FA-02	6,677	1418,7	(M-H)-
899	SSC-A-FA-01	6,756	1439,9	(M-H)-
900	SSC-A-AF-01	7,679	1456,7	(M+H)+
901	SSC-TFA-07	1,540	1316,6	(M+H)+
902	SSC-TFA-07	1,388	1272,7	(M+H)+
903	SSC-FA-03	1,729	1315,6	(M-H)-
904	SSC-TFA-07	1,551	1318,7	(M+H)+
905	SSC-TFA-07	1,512	1304,8	(M+H)+
906	SSC-FA-03	1,861	1427,7	(M-H)-
907	SSC-A-AF-01	7,649	1408,6	(M+H)+
908	SSC-FA-03	2,101	1489,8	(M-H)-
909	SSC-AF-00	2,109	1298,6	(M-H)-
910	SSC-AF-00	2,200	1532,7	(M-H)-
911	SSC-TFA-07	1,551	1413,7	(M+H)+
912	SSC-FA-03	2,017	1487,5	(M+H)+
913	SSC-TFA-07	1,427	1334,6	(M+H)+
914	SSC-FA-03	1,588	1476,8	(M-H)-
915	SSC-AF-00	2,051	1369,7	(M-H)-
916	SSC-TFA-07	1,417	1345,8	(M+H)+
917	SSC-AF-00	2,200	1399,8	(M-H)-
918	SSC-AF-00	2,075	1394,1	(M-H)-

919	SSC-AF-00	2,048	1281,8	(M-H)-
920	SSC-AF-00	2,193	1494,1	(M-H)-
921	SSC-A-FA-01	5,544	1435,8	(M-H)-
922	SSC-AF-00	2,156	1324,7	(M-H)-
923	SSC-TFA-07	1,429	1300,7	(M+H)+
924	SSC-TFA-07	1,536	1316,6	(M+H)+
925	SSC-TFA-07	1,409	1395,7	(M+H)+
926	SSC-FA-03	1,856	1453,9	(M-H)-
927	SSC-TFA-07	1,493	1336,9	(M+H)+
928	SSC-A-FA-02	6,937	1421,0	(M-H)-
929	SSC-FA-03	1,856	1387,8	(M-H)-
930	SSC-AF-00	2,061	1262,5	(M+H)+
931	SSC-FA-03	1,951	1473,9	(M-H)-
932	SSC-A-FA-02	6,813	1464,7	(M+H)+
933	SSC-FA-03	1,905	1337,0	(M-H)-
934	SSC-FA-03	2,075	1537,7	(M-H)-
935	SSC-TFA-07	1,415	1420,6	(M+H)+
936	SSC-AF-00	2,148	1397,5	(M-H)-
937	SSC-TFA-07	1,540	1316,6	(M+H)+
938	SSC-FA-03	1,701	1446,0	(M-H)-
939	SSC-FA-03	1,949	1387,8	(M-H)-
940	SSC-AF-00	2,347	1514,1	(M-H)-
941	SSC-FA-03	1,963	1441,8	(M-H)-
942	SSC-FA-03	1,633	1474,8	(M-H)-
943	SSC-FA-03	1,785	1469,5	(M-H)-
944	SSC-TFA-07	1,467	1292,7	(M+H)+
945	SSC-AF-00	2,167	1439,7	(M-H)-
946	SSC-AF-00	2,124	1407,9	(M-H)-
947	SSC-A-FA-02	6,931	1414,7	(M+H)+
948	SSC-AF-00	2,152	1397,9	(M-H)-
949	SSC-A-FA-02	6,668	1454,5	(M+H)+
950	SSC-FA-03	2,104	1552,9	(M-H)-
951	SSC-A-FA-02	6,720	1408,7	(M-H)-
952	SSC-TFA-07	1,472	1300,7	(M+H)+
953	SSC-AF-00	2,175	1359,6	(M+H)+
954	SSC-FA-03	1,868	1329,6	(M-H)-
955	SSC-TFA-07	1,465	1419,7	(M+H)+
956	SSC-AF-00	2,105	1306,7	(M+H)+
957	SSC-FA-03	1,780	1381,9	(M-H)-
958	SSC-AF-00	2,161	1471,8	(M-H)-
959	SSC-FA-03	2,021	1438,0	(M-H)-
960	SSC-AF-00	2,283	1529,7	(M+H)+
961	SSC-AF-00	2,143	1484,6	(M-H)-
962	SSC-A-FA-02	6,436	1352,6	(M+H)+
963	SSC-FA-03	1,999	1455,7	(M-H)-
964	SSC-AF-00	2,195	1409,5	(M-H)-
965	SSC-A-FA-01	5,088	1422,0	(M-H)-
966	SSC-TFA-07	1,544	1328,7	(M+H)+
967	SSC-TFA-07	1,457	1278,8	(M+H)+
968	SSC-TFA-07	1,565	1427,7	(M+H)+
969	SSC-TFA-07	1,528	1389,8	(M+H)+
970	SSC-TFA-07	1,636	1332,7	(M+H)+
971	SSC-FA-03	1,881	1470,4	(M-H)-
972	SSC-AF-00	2,183	1362,9	(M-H)-

973	SSC-FA-03	1,899	1479,6	(M-H)-
974	SSC-FA-03	1,731	1429,8	(M-H)-
975	SSC-TFA-07	1,372	1309,6	(M+H)+
976	SSC-FA-03	1,711	1295,7	(M-H)-
977	SSC-FA-03	1,923	1423,6	(M-H)-
978	SSC-TFA-07	1,419	1294,8	(M+H)+
979	SSC-AF-00	2,108	1274,4	(M-H)-
980	SSC-TFA-07	1,449	1385,7	(M+H)+
981	SSC-FA-03	1,812	1529,7	(M-H)-
982	SSC-FA-03	1,784	1466,7	(M-H)-
983	SSC-FA-03	2,175	1480,0	(M-H)-
984	SSC-A-FA-01	6,952	1588,8	(M+H)+
985	SSC-TFA-07	1,441	1276,7	(M+H)+
986	SSC-AF-00	2,223	1440,0	(M-H)-
987	SSC-FA-03	1,745	1398,1	(M-H)-
988	SSC-TFA-07	1,581	1453,8	(M+H)+
989	SSC-TFA-07	1,329	1391,8	(M+H)+
990	SSC-FA-03	1,817	1326,4	(M+H)+
991	SSC-TFA-07	1,584	1344,7	(M+H)+
992	SSC-TFA-07	1,705	1376,7	(M+H)+
993	SSC-AF-00	2,117	1359,9	(M-H)-
994	SSC-TFA-07	1,476	1368,6	(M+H)+
995	SSC-AF-00	2,184	1425,6	(M-H)-
996	SSC-TFA-07	1,520	1340,7	(M+H)+
997	SSC-FA-03	2,023	1521,5	(M-H)-
998	SSC-TFA-07	1,653	1556,9	(M+H)+
999	SSC-FA-03	1,841	1383,6	(M-H)-
1000	SSC-AF-00	2,157	1489,8	(M-H)-
1001	SSC-FA-03	1,791	1475,9	(M-H)-
1002	SSC-FA-03	1,800	1439,6	(M-H)-
1003	SSC-A-FA-02	6,353	1416,6	(M+H)+
1004	SSC-FA-03	1,813	1292,9	(M-H)-
1005	SSC-FA-03	2,143	1455,9	(M-H)-
1006	SSC-A-FA-02	6,283	1446,6	(M-H)-
1007	SSC-AF-00	2,279	1348,6	(M-H)-
1008	SSC-AF-00	2,137	1444,0	(M-H)-
1009	SSC-FA-03	2,075	1509,8	(M-H)-
1010	SSC-FA-03	1,879	1399,8	(M-H)-
1011	SSC-AF-00	2,057	1307,9	(M-H)-
1012	SSC-AF-00	2,168	1463,0	(M-H)-
1013	SSC-TFA-07	1,363	1272,8	(M+H)+
1014	SSC-TFA-07	1,541	1348,6	(M+H)+
1015	SSC-AF-00	2,183	1481,9	(M-H)-
1016	SSC-FA-03	2,263	1541,8	(M-H)-
1017	SSC-FA-03	1,724	1391,9	(M-H)-
1018	SSC-TFA-07	1,432	1344,6	(M+H)+
1019	SSC-TFA-07	1,481	1316,7	(M+H)+
1020	SSC-TFA-07	1,491	1302,7	(M+H)+
1021	SSC-AF-00	2,156	1328,7	(M+H)+
1022	SSC-AF-00	2,220	1454,0	(M-H)-
1023	SSC-AF-00	2,195	1363,0	(M-H)-
1024	SSC-AF-00	2,075	1368,0	(M-H)-
1025	SSC-FA-03	1,845	1492,9	(M-H)-
1026	SSC-FA-03	2,020	1443,8	(M-H)-

1027	SSC-FA-03	1,808	1372,0	(M-H)-
1029	SSC-AF-00	2,129	1412,1	(M-H)-
1030	SSC-AF-00	2,084	1440,1	(M-H)-
1031	SSC-TFA-07	1,439	1278,8	(M+H)+
1032	SSC-AF-00	2,245	1332,6	(M+H)+
1033	SSC-TFA-07	1,604	1332,7	(M+H)+
1034	SSC-FA-03	1,741	1371,9	(M-H)-
1035	SSC-AF-00	2,209	1521,6	(M-H)-
1036	SSC-AF-00	2,179	1423,9	(M-H)-
1037	SSC-FA-03	1,952	1427,8	(M-H)-
1038	SSC-TFA-07	1,517	1304,7	(M+H)+
1039	SSC-A-FA-01	6,327	1616,8	(M+H)+
1040	SSC-AF-00	2,161	1410,0	(M-H)-
1041	SSC-FA-03	1,801	1401,9	(M-H)-
1042	SSC-A-AF-01	7,533	1421,8	(M-H)-
1043	SSC-AF-00	2,117	1317,8	(M+H)+
1044	SSC-AF-00	2,231	1537,6	(M-H)-
1045	SSC-AF-00	2,260	1441,8	(M-H)-
1046	SSC-FA-03	1,916	1326,9	(M-H)-
1047	SSC-FA-03	1,904	1423,7	(M-H)-
1048	SSC-TFA-07	1,339	1389,9	(M+H)+
1049	SSC-A-AF-02	7,935	1456,6	(M+H)+
1050	SSC-TFA-07	1,536	1316,7	(M+H)+
1051	SSC-TFA-07	1,453	1373,7	(M+H)+
1052	SSC-FA-03	2,075	1571,8	(M-H)-
1053	SSC-FA-03	2,221	1542,0	(M-H)-
1054	SSC-AF-00	2,107	1306,7	(M+H)+
1055	SSC-AF-00	2,137	1309,7	(M-H)-
1056	SSC-AF-00	2,129	1272,9	(M-H)-
1057	SSC-FA-03	1,869	1479,9	(M-H)-
1058	SSC-AF-00	2,183	1525,5	(M-H)-
1059	SSC-A-FA-01	5,319	1419,7	(M-H)-
1060	SSC-FA-03	1,897	1451,9	(M-H)-
1061	SSC-TFA-07	1,459	1427,7	(M+H)+
1062	SSC-A-AF-01	7,752	1454,6	(M+H)+
1063	SSC-AF-00	2,229	1509,8	(M-H)-
1064	SSC-AF-00	2,169	1411,9	(M-H)-
1065	SSC-AF-00	2,176	1314,5	(M-H)-
1066	SSC-FA-03	1,765	1258,5	(M-H)-
1067	SSC-TFA-07	1,364	1270,8	(M+H)+
1068	SSC-TFA-07	1,563	1320,7	(M+H)+
1069	SSC-TFA-07	1,473	1334,6	(M+H)+
1070	SSC-A-AF-01	7,624	1425,9	(M-H)-
1071	SSC-FA-03	1,613	1476,8	(M-H)-
1072	SSC-AF-00	2,125	1401,7	(M-H)-
1073	SSC-AF-00	2,191	1425,9	(M-H)-
1074	SSC-A-FA-02	6,265	1402,6	(M+H)+
1075	SSC-AF-00	2,137	1316,9	(M-H)-
1076	SSC-TFA-07	1,536	1308,7	(M+H)+
1077	SSC-FA-03	1,847	1310,5	(M-H)-
1078	SSC-FA-03	1,923	1522,8	(M-H)-
1079	SSC-TFA-07	1,527	1356,6	(M+H)+
1080	SSC-A-AF-01	7,272	1410,0	(M-H)-
1081	SSC-FA-03	1,516	1492,6	(M-H)-

1082	SSC-TFA-07	1,555	1328,7	(M+H)+
1083	SSC-FA-03	1,875	1306,9	(M-H)-
1084	SSC-TFA-07	1,411	1306,7	(M+H)+
1085	SSC-TFA-07	1,391	1391,8	(M+H)+
1086	SSC-AA-20	2,083	1290,4	(M-H)-
1087	SSC-FA-03	1,739	1518,9	(M-H)-
1088	SSC-FA-03	1,880	1294,5	(M-H)-
1089	SSC-AF-00	2,185	1468,0	(M-H)-
1090	SSC-TFA-07	1,355	1228,8	(M+H)+
1091	SSC-FA-03	1,860	1422,1	(M-H)-
1092	SSC-TFA-07	1,373	1455,7	(M+H)+
1093	SSC-FA-03	2,097	1457,8	(M-H)-
1094	SSC-FA-03	1,800	1449,7	(M-H)-
1095	SSC-TFA-07	1,577	1318,8	(M+H)+
1096	SSC-AF-00	2,328	1544,0	(M+H)+
1097	SSC-TFA-07	1,429	1254,8	(M+H)+
1098	SSC-AF-00	2,060	1398,0	(M-H)-
1099	SSC-AF-00	2,131	1407,6	(M-H)-
1100	SSC-FA-03	1,883	1486,0	(M-H)-
1101	SSC-FA-03	1,879	1415,9	(M-H)-
1102	SSC-TFA-07	1,604	1372,7	(M+H)+
1103	SSC-FA-03	1,909	1397,9	(M-H)-
1104	SSC-A-AF-01	7,524	1480,6	(M+H)+
1105	SSC-TFA-07	1,485	1340,6	(M+H)+
1106	SSC-AF-00	2,171	1411,9	(M-H)-
1107	SSC-TFA-07	1,495	1314,7	(M+H)+
1108	SSC-A-FA-01	5,573	1510,7	(M+H)+
1109	SSC-AF-00	2,161	1399,9	(M-H)-
1110	SSC-TFA-07	1,527	1348,6	(M+H)+
1111	SSC-TFA-07	1,424	1262,7	(M+H)+
1112	SSC-AF-00	2,157	1454,1	(M+H)+
1113	SSC-AF-00	2,301	1481,8	(M-H)-
1114	SSC-AF-00	2,200	1437,9	(M-H)-
1115	SSC-AF-00	2,293	1485,8	(M+H)+
1116	SSC-FA-03	1,749	1515,8	(M-H)-
1117	SSC-A-FA-01	5,455	1397,6	(M+H)+
1118	SSC-FA-03	1,989	1397,5	(M-H)-
1119	SSC-TFA-07	1,463	1449,7	(M+H)+
1120	SSC-A-FA-01	5,471	1421,8	(M-H)-
1121	SSC-FA-03	1,825	1383,6	(M-H)-
1122	SSC-AF-00	2,193	1402,7	(M-H)-
1123	SSC-FA-03	1,929	1490,0	(M-H)-
1124	SSC-TFA-07	1,453	1373,7	(M+H)+
1125	SSC-AF-00	2,144	1407,9	(M-H)-
1126	SSC-TFA-07	1,539	1340,6	(M+H)+
1127	SSC-FA-03	1,940	1524,0	(M-H)-
1128	SSC-TFA-07	1,529	1413,7	(M+H)+
1129	SSC-FA-03	2,043	1565,5	(M-H)-
1130	SSC-AF-00	2,168	1387,9	(M-H)-
1131	SSC-A-AF-01	7,592	1395,7	(M-H)-
1132	SSC-FA-03	1,993	1425,8	(M-H)-
1133	SSC-AF-00	2,157	1346,7	(M+H)+
1134	SSC-AF-00	2,240	1452,0	(M-H)-
1135	SSC-FA-03	1,444	1488,8	(M-H)-

1136	SSC-FA-03	1,953	1483,9	(M-H)-
1137	SSC-A-FA-01	5,269	1439,6	(M-H)-
1138	SSC-FA-03	2,125	1427,9	(M-H)-
1139	SSC-A-AF-01	7,524	1557,7	(M-H)-
1140	SSC-A-FA-01	4,973	1427,7	(M+H)+
1141	SSC-A-FA-01	5,353	1419,7	(M-H)-
1142	SSC-A-FA-01	5,333	1439,8	(M-H)-
1143	SSC-A-FA-01	5,688	1470,1	(M-H)-
1144	SSC-A-FA-01	5,969	1470,1	(M-H)-
1145	SSC-A-AF-01	7,457	1437,8	(M-H)-
1146	SSC-A-FA-01	5,632	1487,8	(M-H)-
1148	SSC-A-AF-01	7,523	1433,8	(M-H)-
1149	SSC-A-FA-01	5,876	1499,6	(M+H)+
1150	SSC-FA-03	2,049	1454,0	(M-H)-
1151	SSC-A-FA-01	5,496	1517,8	(M-H)-
1152	SSC-A-AF-01	7,393	1417,6	(M-H)-
1153	SSC-FA-03	1,961	1336,5	(M-H)-
1154	SSC-A-AF-01	7,671	1469,9	(M-H)-
1155	SSC-AF-00	2,105	1513,4	(M-H)-
1156	SSC-FA-03	1,977	1471,7	(M+H)+
1157	SSC-FA-03	2,037	1428,0	(M-H)-
1158	SSC-A-AF-01	7,832	1467,9	(M-H)-
1159	SSC-A-AF-01	7,680	1501,7	(M-H)-
1160	SSC-A-FA-01	5,996	1450,0	(M-H)-
1161	SSC-FA-03	1,984	1425,9	(M-H)-
1162	SSC-A-FA-01	5,751	1458,1	(M-H)-
1163	SSC-A-AF-01	7,803	1447,9	(M-H)-
1164	SSC-A-AF-01	7,359	1382,0	(M-H)-
1165	SSC-A-FA-01	5,871	1413,9	(M-H)-
1166	SSC-A-FA-01	5,811	1450,0	(M-H)-
1167	SSC-A-FA-01	5,355	1455,8	(M-H)-
1168	SSC-FA-03	1,980	1457,9	(M-H)-
1169	SSC-AF-00	2,061	1419,9	(M-H)-
1170	SSC-A-FA-01	5,619	1414,0	(M-H)-
1171	SSC-A-AF-01	7,760	1453,8	(M-H)-
1172	SSC-FA-03	2,005	1413,7	(M-H)-
1173	SSC-A-AF-01	7,568	1453,7	(M+H)+
1174	SSC-AF-00	2,140	1386,0	(M-H)-
1175	SSC-A-AF-01	7,673	1504,0	(M-H)-
1176	SSC-A-AF-01	7,804	1465,8	(M-H)-
1177	SSC-AF-00	2,035	1405,5	(M-H)-
1178	SSC-FA-03	1,801	1427,9	(M-H)-
1179	SSC-A-FA-01	6,292	1505,6	(M+H)+
1180	SSC-FA-03	1,896	1427,9	(M-H)-
1181	SSC-AF-00	2,084	1483,0	(M-H)-
1182	SSC-A-FA-01	5,596	1565,7	(M-H)-
1183	SSC-A-AF-01	7,759	1515,6	(M+H)+
1184	SSC-FA-03	1,736	1389,8	(M-H)-
1185	SSC-FA-03	2,019	1354,6	(M-H)-
1186	SSC-AF-00	2,239	1453,9	(M-H)-
1187	SSC-FA-03	1,635	1345,7	(M-H)-
1188	SSC-FA-03	1,771	1399,8	(M-H)-
1189	SSC-A-AF-01	7,953	1455,8	(M-H)-

1190	SSC-A-AF-01	7,725	1501,8	(M-H)-
1191	SSC-AF-00	2,101	1456,9	(M-H)-
1192	SSC-A-FA-01	6,016	1450,0	(M-H)-
1193	SSC-A-AF-01	7,640	1469,8	(M-H)-
1194	SSC-A-FA-01	6,040	1477,9	(M-H)-
1195	SSC-FA-03	1,763	1401,5	(M-H)-
1196	SSC-A-FA-01	5,849	1549,9	(M-H)-
1197	SSC-A-FA-01	5,459	1422,0	(M-H)-
1198	SSC-A-AF-01	7,805	1437,8	(M-H)-
1199	SSC-A-FA-01	5,912	1449,8	(M-H)-
1200	SSC-FA-03	1,781	1415,5	(M+H)+
1201	SSC-A-FA-01	5,771	1458,1	(M-H)-
1202	SSC-AF-00	2,189	1455,6	(M-H)-
1203	SSC-FA-03	2,121	1454,0	(M-H)-
1204	SSC-A-FA-01	6,067	1467,9	(M-H)-
1205	SSC-A-FA-01	5,767	1410,1	(M-H)-
1206	SSC-A-AF-01	7,420	1573,7	(M-H)-
1207	SSC-FA-03	2,064	1497,9	(M-H)-
1208	SSC-A-AF-01	7,500	1439,6	(M-H)-
1209	SSC-A-FA-01	5,433	1466,1	(M-H)-
1210	SSC-A-AF-01	7,595	1534,0	(M-H)-
1211	SSC-FA-03	1,887	1385,9	(M-H)-
1212	SSC-FA-03	1,771	1423,5	(M+H)+
1213	SSC-AF-00	2,108	1335,0	(M-H)-
1214	SSC-FA-03	1,809	1439,8	(M-H)-
1215	SSC-A-FA-01	5,611	1504,1	(M-H)-
1216	SSC-FA-03	1,849	1399,4	(M-H)-
1217	SSC-A-AF-01	7,496	1437,7	(M+H)+
1218	SSC-FA-03	1,948	1362,6	(M-H)-
1219	SSC-AF-00	2,119	1473,8	(M-H)-
1220	SSC-A-FA-01	5,807	1469,6	(M+H)+
1221	SSC-AF-00	2,115	1308,5	(M-H)-
1222	SSC-AF-00	2,113	1308,7	(M-H)-
1223	SSC-A-AF-01	7,413	1425,8	(M-H)-
1224	SSC-A-FA-01	5,505	1466,0	(M-H)-
1225	SSC-FA-03	1,799	1306,9	(M-H)-
1226	SSC-FA-03	1,891	1455,9	(M+H)+
1227	SSC-FA-03	2,128	1454,0	(M-H)-
1228	SSC-A-AF-01	7,584	1454,0	(M-H)-
1229	SSC-FA-03	2,159	1547,8	(M-H)-
1230	SSC-AF-00	2,075	1433,8	(M-H)-
1231	SSC-A-FA-01	5,629	1441,7	(M+H)+
1232	SSC-A-AF-01	7,825	1448,0	(M-H)-
1233	SSC-A-AF-01	7,552	1503,7	(M-H)-
1234	SSC-A-FA-01	5,547	1517,8	(M-H)-
1235	SSC-AF-00	2,152	1453,9	(M-H)-
1236	SSC-A-FA-01	5,704	1501,8	(M-H)-
1237	SSC-A-AF-01	7,513	1440,0	(M-H)-
1238	SSC-FA-03	1,759	1475,7	(M-H)-
1239	SSC-FA-03	1,735	1294,6	(M-H)-
1240	SSC-FA-03	1,597	1388,6	(M-H)-
1241	SSC-A-AF-01	7,871	1455,6	(M-H)-
1242	SSC-A-FA-01	5,708	1523,7	(M-H)-
1243	SSC-FA-03	1,995	1413,9	(M-H)-

1244	SSC-A-FA-01	5,623	1516,0	(M-H)-
1245	SSC-A-FA-01	5,728	1495,5	(M-H)-
1246	SSC-AF-00	2,047	1431,8	(M-H)-
1247	SSC-AF-00	2,125	1387,4	(M-H)-
1248	SSC-A-FA-01	5,768	1464,0	(M+H)+
1249	SSC-AF-00	2,044	1453,9	(M-H)-
1250	SSC-A-FA-01	5,671	1500,1	(M-H)-
1251	SSC-A-FA-01	5,504	1481,8	(M-H)-
1252	SSC-A-FA-01	5,383	1396,0	(M-H)-
1253	SSC-A-FA-01	5,845	1414,1	(M-H)-
1254	SSC-A-AF-01	7,511	1525,5	(M-H)-
1255	SSC-FA-03	2,147	1453,8	(M-H)-
1256	SSC-FA-03	1,660	1345,7	(M-H)-
1257	SSC-FA-03	1,857	1427,8	(M-H)-
1258	SSC-FA-03	1,849	1483,8	(M-H)-
1259	SSC-A-FA-01	5,759	1499,6	(M+H)+
1260	SSC-A-FA-01	5,477	1567,9	(M-H)-
1261	SSC-A-FA-01	5,271	1550,1	(M-H)-
1262	SSC-A-AF-01	7,683	1424,0	(M-H)-
1263	SSC-AF-00	2,123	1489,6	(M-H)-
1264	SSC-A-FA-01	5,695	1432,1	(M-H)-
1265	SSC-FA-03	2,044	1507,7	(M-H)-
1266	SSC-A-AF-01	7,741	1455,9	(M+H)+
1267	SSC-A-AF-01	7,871	1455,9	(M-H)-
1268	SSC-FA-03	1,655	1345,7	(M-H)-
1269	SSC-A-AF-01	7,455	1431,8	(M-H)-
1270	SSC-A-AF-01	7,739	1447,8	(M-H)-
1271	SSC-A-FA-01	5,608	1560,0	(M-H)-
1272	SSC-A-FA-01	5,901	1468,0	(M-H)-
1273	SSC-FA-03	1,960	1414,0	(M-H)-
1274	SSC-AF-00	2,204	1425,8	(M-H)-
1275	SSC-A-FA-01	5,880	1426,1	(M-H)-
1276	SSC-AF-00	2,192	1440,0	(M-H)-
1277	SSC-AF-00	2,135	1401,6	(M-H)-
1278	SSC-A-AF-01	7,327	1461,5	(M-H)-
1279	SSC-FA-03	1,817	1449,9	(M-H)-
1280	SSC-AF-00	2,203	1425,6	(M-H)-
1281	SSC-A-FA-01	6,031	1490,0	(M-H)-
1282	SSC-A-AF-01	7,433	1419,9	(M-H)-
1283	SSC-A-FA-01	5,857	1460,0	(M-H)-
1284	SSC-FA-03	1,616	1496,8	(M-H)-
1285	SSC-A-FA-01	5,607	1463,8	(M-H)-
1286	SSC-AF-00	2,145	1459,6	(M-H)-
1287	SSC-A-FA-01	5,337	1409,5	(M+H)+
1288	SSC-FA-03	1,876	1499,9	(M-H)-
1289	SSC-A-AF-01	7,719	1503,7	(M+H)+
1290	SSC-A-AF-01	7,801	1488,1	(M-H)-
1291	SSC-FA-03	2,011	1439,8	(M-H)-
1292	SSC-A-FA-01	5,412	1396,0	(M-H)-
1293	SSC-A-FA-01	5,055	1491,9	(M+H)+
1294	SSC-FA-03	1,456	1468,8	(M-H)-
1295	SSC-A-AF-01	7,777	1462,1	(M-H)-
1296	SSC-A-FA-01	5,695	1455,9	(M-H)-
1297	SSC-A-FA-01	5,351	1576,0	(M-H)-

1298	SSC-AF-00	2,095	1485,7	(M-H)-
1299	SSC-A-FA-01	5,024	1441,8	(M-H)-
1300	SSC-FA-03	1,745	1258,8	(M-H)-
1301	SSC-A-FA-01	5,500	1507,6	(M+H)+
1302	SSC-FA-03	2,048	1428,0	(M-H)-
1303	SSC-A-AF-01	7,389	1551,9	(M-H)-
1304	SSC-AF-00	2,033	1405,7	(M-H)-
1305	SSC-AF-00	2,088	1333,6	(M-H)-
1306	SSC-A-FA-01	5,596	1458,0	(M-H)-
1307	SSC-FA-03	1,875	1322,5	(M-H)-
1308	SSC-A-AF-01	7,648	1456,0	(M-H)-
1309	SSC-A-FA-01	4,709	1411,9	(M-H)-
1310	SSC-A-AF-01	7,676	1489,7	(M+H)+
1311	SSC-A-FA-01	5,421	1539,7	(M-H)-
1312	SSC-A-AF-01	7,629	1517,9	(M-H)-
1313	SSC-FA-03	1,787	1415,8	(M-H)-
1314	SSC-AF-00	2,147	1399,9	(M-H)-
1315	SSC-AF-00	2,208	1425,8	(M-H)-
1316	SSC-AF-00	2,163	1399,9	(M-H)-
1317	SSC-A-FA-01	5,619	1499,6	(M+H)+
1318	SSC-AF-00	2,124	1355,7	(M-H)-
1319	SSC-A-FA-01	5,979	1501,7	(M-H)-
1320	SSC-A-AF-01	7,676	1501,8	(M+H)+
1321	SSC-FA-03	1,956	1468,0	(M-H)-
1322	SSC-A-FA-01	5,521	1463,9	(M-H)-
1323	SSC-AF-00	2,195	1439,9	(M-H)-
1324	SSC-A-AF-01	7,652	1410,0	(M-H)-
1325	SSC-A-FA-01	5,819	1447,9	(M-H)-
1326	SSC-A-FA-01	5,428	1455,8	(M-H)-
1327	SSC-AF-00	2,064	1407,8	(M-H)-
1328	SSC-AF-00	2,117	1324,5	(M+H)+
1329	SSC-FA-03	1,792	1413,5	(M-H)-
1330	SSC-A-FA-01	5,368	1547,6	(M-H)-
1331	SSC-AF-00	2,116	1334,5	(M-H)-
1332	SSC-FA-03	1,908	1340,5	(M-H)-
1333	SSC-AF-00	2,163	1441,8	(M-H)-
1334	SSC-AF-00	2,147	1411,8	(M-H)-
1335	SSC-A-AF-01	7,671	1531,8	(M-H)-
1336	SSC-A-AF-01	7,255	1428,0	(M-H)-
1337	SSC-A-FA-02	6,216	1481,7	(M+H)+
1338	SSC-A-FA-01	5,437	1469,9	(M-H)-
1339	SSC-A-FA-01	5,604	1503,9	(M-H)-
1340	SSC-A-FA-01	5,424	1408,0	(M-H)-
1341	SSC-A-FA-01	6,053	1514,0	(M-H)-
1342	SSC-A-AF-01	7,621	1414,1	(M-H)-
1343	SSC-A-FA-01	5,456	1490,0	(M-H)-
1344	SSC-FA-03	1,691	1419,7	(M-H)-
1345	SSC-FA-03	2,153	1454,0	(M-H)-
1346	SSC-A-FA-01	5,835	1449,9	(M-H)-
1347	SSC-FA-03	2,111	1453,8	(M-H)-
1348	SSC-A-FA-01	5,337	1543,6	(M+H)+
1349	SSC-FA-03	1,755	1463,5	(M+H)+
1350	SSC-AF-00	2,072	1445,9	(M-H)-
1351	SSC-A-FA-01	5,725	1450,0	(M-H)-

1352	SSC-FA-03	1,920	1475,3	(M-H)-
1353	SSC-AF-00	2,163	1412,0	(M-H)-
1354	SSC-AF-00	2,216	1426,0	(M-H)-
1355	SSC-A-AF-01	7,425	1457,9	(M-H)-
1356	SSC-A-AF-01	7,568	1503,7	(M-H)-
1357	SSC-A-FA-01	6,156	1487,8	(M-H)-
1358	SSC-AF-00	2,095	1449,8	(M-H)-
1359	SSC-A-FA-01	5,357	1467,9	(M-H)-
1360	SSC-A-AF-01	7,449	1473,6	(M-H)-
1361	SSC-FA-03	1,813	1457,8	(M-H)-
1362	SSC-A-FA-01	5,183	1506,0	(M-H)-
1363	SSC-A-AF-01	7,851	1460,0	(M-H)-
1364	SSC-A-FA-01	5,587	1520,0	(M-H)-
1365	SSC-A-FA-01	5,475	1422,0	(M-H)-
1366	SSC-A-FA-02	6,213	1459,7	(M+H)+
1367	SSC-A-FA-01	5,889	1458,1	(M-H)-
1368	SSC-A-AF-01	7,532	1478,0	(M-H)-
1369	SSC-A-FA-01	5,992	1495,8	(M-H)-
1370	SSC-A-FA-01	5,833	1457,7	(M+H)+
1371	SSC-A-FA-01	5,392	1517,9	(M+H)+
1372	SSC-FA-03	1,871	1405,7	(M-H)-
1373	SSC-TFA-07	1,352	1322,8	(M+H)+
1374	SSC-A-AF-01	8,067	1457,7	(M+H)+
1375	SSC-TFA-07	1,348	1322,7	(M+H)+
1376	SSC-AF-00	2,192	1455,9	(M-H)-
1377	SSC-FA-03	1,755	1284,4	(M-H)-
1378	SSC-AF-00	2,161	1290,9	(M-H)-
1379	SSC-FA-03	2,015	1340,5	(M-H)-
1380	SSC-FA-03	1,821	1264,5	(M-H)-
1381	SSC-FA-03	1,829	1286,9	(M-H)-
1382	SSC-AF-00	2,132	1300,5	(M+H)+
1383	SSC-FA-03	1,863	1352,5	(M-H)-
1384	SSC-AF-00	2,185	1330,6	(M+H)+
1385	SSC-FA-03	1,845	1342,4	(M+H)+
1386	SSC-FA-03	1,875	1326,7	(M-H)-
1387	SSC-FA-03	1,816	1276,5	(M-H)-
1388	SSC-AF-00	2,144	1314,6	(M-H)-
1389	SSC-AF-00	2,217	1320,9	(M-H)-
1390	SSC-FA-03	1,905	1278,9	(M-H)-
1391	SSC-AF-00	2,160	1290,9	(M-H)-
1392	SSC-AF-00	2,072	1340,4	(M+H)+
1393	SSC-AF-00	2,173	1382,4	(M-H)-
1394	SSC-AF-00	2,188	1340,9	(M-H)-
1395	SSC-FA-03	1,969	1394,9	(M-H)-
1396	SSC-FA-03	1,905	1368,8	(M-H)-
1397	SSC-FA-03	1,792	1328,6	(M+H)+
1398	SSC-FA-03	1,763	1272,8	(M-H)-
1399	SSC-AF-00	2,120	1352,8	(M-H)-
1400	SSC-FA-03	2,071	1333,0	(M-H)-
1401	SSC-FA-03	2,001	1394,4	(M-H)-
1402	SSC-AF-00	2,124	1298,9	(M-H)-
1403	SSC-AF-00	2,133	1380,8	(M-H)-
1404	SSC-AF-00	2,133	1393,8	(M-H)-
1405	SSC-FA-03	1,904	1426,0	(M+H)+

1406	SSC-FA-03	1,787	1360,3	(M-H)-
1407	SSC-TFA-07	1,359	1337,8	(M+H)+
1408	SSC-FA-03	1,797	1368,8	(M-H)-
1409	SSC-TFA-07	1,376	1463,7	(M+H)+
1410	SSC-TFA-07	1,348	1415,7	(M+H)+
1411	SSC-FA-03	1,672	1345,6	(M+H)+
1412	SSC-TFA-07	1,304	1333,8	(M+H)+
1413	SSC-FA-03	1,903	1411,8	(M-H)-
1414	SSC-AF-00	2,113	1451,7	(M-H)-
1415	SSC-AF-00	2,143	1419,4	(M-H)-
1416	SSC-AF-00	2,180	1413,9	(M-H)-
1417	SSC-AF-00	2,168	1479,6	(M+H)+
1418	SSC-AF-00	2,137	1356,8	(M-H)-
1419	SSC-FA-03	1,985	1479,7	(M-H)-
1420	SSC-FA-03	1,904	1425,9	(M-H)-
1421	SSC-FA-03	1,847	1439,8	(M-H)-
1422	SSC-FA-03	1,889	1453,8	(M-H)-
1423	SSC-AF-00	2,152	1401,5	(M+H)+
1424	SSC-TFA-07	1,468	1411,7	(M+H)+
1425	SSC-FA-03	1,767	1469,9	(M-H)-
1426	SSC-FA-03	1,793	1423,3	(M-H)-
1427	SSC-FA-03	1,715	1372,3	(M-H)-
1428	SSC-AF-00	2,105	1449,8	(M-H)-
1429	SSC-AF-00	2,135	1465,8	(M-H)-
1430	SSC-TFA-07	1,425	1477,7	(M+H)+
1431	SSC-TFA-07	1,339	1413,6	(M+H)+
1432	SSC-TFA-07	1,572	1427,7	(M+H)+
1433	SSC-AF-00	2,176	1489,9	(M-H)-
1434	SSC-AF-00	2,301	1515,9	(M-H)-
1435	SSC-FA-03	2,109	1441,6	(M-H)-
1436	SSC-AF-00	2,333	1513,9	(M-H)-
1437	SSC-FA-03	2,192	1499,9	(M-H)-
1438	SSC-FA-03	2,000	1427,9	(M-H)-
1439	SSC-FA-03	2,059	1428,0	(M-H)-
1440	SSC-AF-00	2,315	1499,9	(M-H)-
1441	SSC-FA-03	2,076	1454,0	(M-H)-
1442	SSC-AF-00	2,263	1489,8	(M-H)-
1443	SSC-FA-03	2,272	1525,7	(M-H)-
1444	SSC-FA-03	1,881	1429,9	(M-H)-
1445	SSC-FA-03	2,032	1456,0	(M-H)-
1446	SSC-AF-00	2,268	1489,9	(M-H)-
1447	SSC-AF-00	2,217	1441,6	(M+H)+
1448	SSC-AF-00	2,189	1443,8	(M-H)-
1449	SSC-FA-03	2,140	1453,8	(M-H)-
1450	SSC-TFA-07	1,500	1487,9	(M+H)+
1451	SSC-AF-00	2,087	1318,7	(M+H)+
1452	SSC-TFA-07	1,479	1290,8	(M+H)+
1453	SSC-TFA-07	1,403	1411,8	(M+H)+
1454	SSC-TFA-07	1,481	1385,9	(M+H)+
1455	SSC-TFA-07	1,360	1385,8	(M+H)+
1456	SSC-TFA-07	1,447	1413,8	(M+H)+
1457	SSC-AF-00	2,148	1290,7	(M+H)+
1458	SSC-TFA-07	1,468	1385,9	(M+H)+
1459	SSC-TFA-07	1,521	1304,7	(M+H)+

1460	SSC-AF-00	2,088	1328,7	(M+H)+
1461	SSC-AF-00	2,176	1306,9	(M-H)-
1462	SSC-FA-03	1,760	1292,5	(M-H)-
1463	SSC-FA-03	1,788	1346,4	(M-H)-
1464	SSC-AF-00	2,151	1398,5	(M+H)+
1465	SSC-FA-03	1,892	1294,6	(M-H)-
1466	SSC-FA-03	1,741	1266,6	(M-H)-
1467	SSC-TFA-07	1,491	1399,8	(M+H)+
1468	SSC-AF-00	2,223	1402,9	(M-H)-
1469	SSC-TFA-07	1,399	1260,8	(M+H)+
1470	SSC-AF-00	2,144	1360,8	(M-H)-
1471	SSC-AF-00	2,149	1322,9	(M-H)-
1472	SSC-TFA-07	1,485	1384,7	(M+H)+
1473	SSC-AF-00	2,161	1384,9	(M-H)-
1474	SSC-TFA-07	1,453	1274,8	(M+H)+
1475	SSC-FA-03	1,916	1402,8	(M-H)-
1476	SSC-TFA-07	1,439	1372,7	(M+H)+
1477	SSC-FA-03	1,993	1340,9	(M-H)-
1478	SSC-AF-00	2,123	1272,5	(M-H)-
1479	SSC-FA-03	1,939	1310,5	(M-H)-
1480	SSC-TFA-07	1,536	1510,9	(M+H)+
1481	SSC-FA-03	1,839	1284,9	(M-H)-
1482	SSC-FA-03	2,025	1416,8	(M-H)-
1483	SSC-TFA-07	1,404	1304,9	(M+H)+
1484	SSC-TFA-07	1,471	1372,7	(M+H)+
1485	SSC-FA-03	1,763	1280,9	(M-H)-
1486	SSC-AF-00	2,081	1320,8	(M-H)-
1487	SSC-AF-00	2,183	1348,9	(M-H)-
1488	SSC-FA-03	1,899	1360,9	(M-H)-
1489	SSC-TFA-07	1,447	1371,8	(M+H)+
1490	SSC-TFA-07	1,484	1288,8	(M+H)+
1491	SSC-FA-03	1,851	1298,9	(M-H)-
1492	SSC-AF-00	2,172	1425,7	(M+H)+
1493	SSC-AF-00	2,115	1274,7	(M+H)+
1494	SSC-FA-03	1,885	1320,5	(M+H)+
1495	SSC-TFA-07	1,515	1413,8	(M+H)+
1496	SSC-FA-03	1,883	1388,4	(M-H)-
1497	SSC-FA-03	1,899	1374,4	(M-H)-
1498	SSC-FA-03	1,873	1308,5	(M-H)-
1499	SSC-AF-00	2,205	1326,9	(M-H)-
1500	SSC-FA-03	1,883	1334,9	(M-H)-
1501	SSC-AF-00	2,137	1398,0	(M-H)-
1502	SSC-TFA-07	1,491	1476,9	(M+H)+
1503	SSC-TFA-07	1,529	1304,8	(M+H)+
1504	SSC-FA-03	1,984	1362,6	(M-H)-
1505	SSC-TFA-07	1,560	1386,7	(M+H)+
1506	SSC-FA-03	1,796	1258,5	(M-H)-
1507	SSC-AF-00	2,183	1360,5	(M-H)-
1508	SSC-FA-03	1,895	1362,4	(M-H)-
1509	SSC-AF-00	2,140	1324,7	(M+H)+
1510	SSC-FA-03	1,955	1312,9	(M-H)-
1511	SSC-TFA-07	1,495	1278,8	(M+H)+
1512	SSC-FA-03	1,787	1360,3	(M-H)-
1513	SSC-TFA-07	1,537	1425,8	(M+H)+

1514	SSC-AF-00	2,109	1306,4	(M-H)-
1515	SSC-TFA-07	1,396	1298,8	(M+H)+
1516	SSC-AF-00	2,115	1370,9	(M-H)-
1517	SSC-AF-00	2,225	1348,9	(M-H)-
1518	SSC-AF-00	2,147	1288,8	(M+H)+
1519	SSC-TFA-07	1,475	1372,7	(M+H)+
1520	SSC-AF-00	2,172	1350,4	(M+H)+
1521	SSC-AF-00	2,223	1336,9	(M-H)-
1522	SSC-FA-03	1,936	1372,4	(M-H)-
1523	SSC-FA-03	1,784	1334,4	(M-H)-
1524	SSC-AF-00	2,149	1376,8	(M-H)-
1525	SSC-AF-00	2,136	1306,9	(M-H)-
1526	SSC-AF-00	2,067	1302,8	(M+H)+
1527	SSC-TFA-07	1,536	1314,8	(M+H)+
1528	SSC-TFA-07	1,464	1449,8	(M+H)+
1529	SSC-TFA-07	1,404	1304,8	(M+H)+
1530	SSC-AF-00	2,263	1329,0	(M-H)-
1531	SSC-FA-03	2,080	1340,5	(M-H)-
1532	SSC-AF-00	2,113	1451,9	(M-H)-
1533	SSC-AF-00	2,077	1270,7	(M+H)+
1534	SSC-AF-00	2,132	1274,7	(M+H)+
1535	SSC-AF-00	2,199	1286,5	(M-H)-
1536	SSC-AF-00	2,164	1320,9	(M-H)-
1537	SSC-FA-03	1,907	1348,9	(M-H)-
1538	SSC-TFA-07	1,492	1407,8	(M+H)+
1539	SSC-FA-03	1,975	1299,0	(M-H)-
1540	SSC-FA-03	1,861	1332,5	(M-H)-
1541	SSC-TFA-07	1,477	1469,8	(M+H)+
1542	SSC-AF-00	2,224	1390,4	(M-H)-
1543	SSC-AF-00	2,176	1298,9	(M-H)-
1544	SSC-FA-03	1,931	1300,5	(M-H)-
1545	SSC-AF-00	2,128	1274,7	(M+H)+
1546	SSC-TFA-07	1,431	1358,7	(M+H)+
1547	SSC-TFA-07	1,428	1298,7	(M+H)+
1548	SSC-TFA-07	1,632	1358,7	(M+H)+
1549	SSC-TFA-07	1,444	1312,7	(M+H)+
1550	SSC-TFA-07	1,444	1312,6	(M+H)+
1551	SSC-AF-00	2,079	1326,4	(M-H)-
1552	SSC-TFA-07	1,727	1495,8	(M+H)+
1553	SSC-TFA-07	1,556	1453,8	(M+H)+
1554	SSC-TFA-07	1,699	1467,7	(M+H)+
1555	SSC-TFA-07	1,499	1463,7	(M+H)+
1556	SSC-TFA-07	1,405	1302,6	(M+H)+
1557	SSC-TFA-07	1,443	1413,7	(M+H)+
1558	SSC-TFA-07	1,657	1469,7	(M+H)+
1559	SSC-AF-00	2,203	1473,9	(M-H)-
1560	SSC-TFA-07	1,587	1344,7	(M+H)+
1561	SSC-TFA-07	1,689	1503,7	(M+H)+
1562	SSC-TFA-07	1,425	1385,6	(M+H)+
1563	SSC-TFA-07	1,493	1382,6	(M+H)+
1564	SSC-TFA-07	1,476	1302,7	(M+H)+
1565	SSC-AF-00	2,140	1366,8	(M-H)-
1566	SSC-AF-00	2,211	1451,8	(M-H)-
1567	SSC-TFA-07	1,473	1366,6	(M+H)+

1568	SSC-TFA-07	1,525	1316,7	(M+H)+
1569	SSC-AF-00	2,208	1440,0	(M-H)-
1570	SSC-AF-00	2,100	1310,5	(M-H)-
1571	SSC-TFA-07	1,417	1316,6	(M+H)+
1572	SSC-TFA-07	1,484	1366,6	(M+H)+
1573	SSC-TFA-07	1,480	1368,6	(M+H)+
1574	SSC-TFA-07	1,760	1509,8	(M+H)+
1575	SSC-TFA-07	1,461	1352,7	(M+H)+
1576	SSC-TFA-07	1,473	1473,6	(M+H)+
1577	SSC-AF-00	2,279	1482,0	(M-H)-
1578	SSC-TFA-07	1,391	1274,6	(M+H)+
1579	SSC-TFA-07	1,493	1463,7	(M+H)+
1580	SSC-TFA-07	1,624	1467,8	(M+H)+
1581	SSC-AF-00	2,301	1397,0	(M-H)-
1582	SSC-TFA-07	1,447	1334,5	(M+H)+
1583	SSC-TFA-07	1,445	1413,7	(M+H)+
1584	SSC-AF-00	2,131	1407,9	(M-H)-
1585	SSC-TFA-07	1,403	1302,6	(M+H)+
1586	SSC-AF-00	2,201	1340,4	(M-H)-
1587	SSC-TFA-07	1,452	1362,5	(M+H)+
1588	SSC-TFA-07	1,425	1425,7	(M+H)+
1589	SSC-TFA-07	1,472	1348,6	(M+H)+
1590	SSC-TFA-07	1,459	1376,5	(M+H)+
1591	SSC-TFA-07	1,424	1318,6	(M+H)+
1592	SSC-AF-00	2,233	1454,0	(M-H)-
1593	SSC-AF-00	2,204	1328,5	(M-H)-
1594	SSC-AF-00	2,124	1409,5	(M+H)+
1595	SSC-TFA-07	1,587	1441,7	(M+H)+
1596	SSC-AF-00	2,252	1468,0	(M-H)-
1597	SSC-TFA-07	1,473	1376,5	(M+H)+
1598	SSC-AF-00	2,101	1393,8	(M-H)-
1599	SSC-TFA-07	1,425	1316,7	(M+H)+
1600	SSC-TFA-07	1,740	1495,8	(M+H)+
1601	SSC-AF-00	2,221	1454,0	(M-H)-
1602	SSC-TFA-07	1,400	1302,6	(M+H)+
1603	SSC-AF-00	2,259	1480,1	(M-H)-
1604	SSC-TFA-07	1,416	1298,7	(M+H)+
1605	SSC-TFA-07	1,393	1314,6	(M+H)+
1606	SSC-TFA-07	1,395	1284,6	(M+H)+
1607	SSC-TFA-07	1,433	1288,6	(M+H)+
1608	SSC-AF-00	2,131	1407,5	(M-H)-
1609	SSC-TFA-07	1,491	1445,7	(M+H)+
1610	SSC-TFA-07	1,427	1316,7	(M+H)+
1611	SSC-AF-00	2,136	1427,7	(M-H)-
1612	SSC-TFA-07	1,609	1356,7	(M+H)+
1613	SSC-TFA-07	1,453	1352,6	(M+H)+
1614	SSC-TFA-07	1,416	1298,7	(M+H)+
1615	SSC-TFA-07	1,445	1332,5	(M+H)+
1616	SSC-TFA-07	1,557	1427,6	(M+H)+
1617	SSC-TFA-07	1,467	1366,5	(M+H)+
1618	SSC-AF-00	2,281	1382,9	(M-H)-
1619	SSC-TFA-07	1,617	1358,6	(M+H)+
1620	SSC-TFA-07	1,447	1352,6	(M+H)+
1621	SSC-TFA-07	1,463	1332,6	(M+H)+

1622	SSC-AF-00	2,221	1452,0	(M-H)-
1623	SSC-TFA-07	1,443	1318,6	(M+H)+
1624	SSC-TFA-07	1,700	1517,8	(M+H)+
1625	SSC-TFA-07	1,441	1362,5	(M+H)+
1626	SSC-AF-00	2,128	1407,9	(M-H)-
1627	SSC-TFA-07	1,431	1298,7	(M+H)+
1628	SSC-AF-00	2,244	1390,9	(M-H)-
1629	SSC-TFA-07	1,481	1463,8	(M+H)+
1630	SSC-AF-00	2,155	1477,7	(M-H)-
1631	SSC-AF-00	2,104	1411,8	(M-H)-
1632	SSC-TFA-07	1,428	1298,7	(M+H)+
1633	SSC-TFA-07	1,487	1382,6	(M+H)+
1634	SSC-AF-00	2,100	1310,5	(M-H)-
1635	SSC-TFA-07	1,469	1368,6	(M+H)+
1636	SSC-TFA-07	1,469	1429,6	(M+H)+
1637	SSC-TFA-07	1,500	1382,6	(M+H)+
1638	SSC-AF-00	2,143	1397,8	(M-H)-
1639	SSC-TFA-07	1,513	1413,7	(M+H)+
1640	SSC-TFA-07	1,519	1479,8	(M+H)+
1641	SSC-TFA-07	1,511	1479,7	(M+H)+
1642	SSC-TFA-07	1,663	1467,8	(M+H)+
1643	SSC-TFA-07	1,496	1473,7	(M+H)+
1644	SSC-FA-03	2,124	1454,0	(M-H)-
1645	SSC-AF-00	2,101	1433,8	(M-H)-
1646	SSC-FA-03	1,849	1401,5	(M-H)-
1647	SSC-AF-00	2,120	1421,9	(M-H)-
1648	SSC-AF-00	2,136	1315,0	(M-H)-
1649	SSC-AF-00	2,131	1421,9	(M-H)-
1650	SSC-AF-00	2,216	1440,0	(M-H)-
1651	SSC-FA-03	2,100	1453,8	(M-H)-
1652	SSC-FA-03	1,947	1399,8	(M-H)-
1653	SSC-AF-00	2,029	1393,8	(M-H)-
1654	SSC-AF-00	2,200	1328,7	(M-H)-
1655	SSC-FA-03	1,755	1272,8	(M-H)-
1656	SSC-AF-00	2,137	1411,9	(M-H)-
1657	SSC-FA-03	1,988	1439,9	(M-H)-
1658	SSC-AF-00	2,121	1433,5	(M-H)-
1659	SSC-FA-03	1,844	1385,8	(M-H)-
1660	SSC-AF-00	2,167	1461,8	(M-H)-
1661	SSC-AF-00	2,139	1336,5	(M-H)-
1662	SSC-FA-03	1,885	1400,0	(M-H)-
1663	SSC-FA-03	2,127	1465,9	(M-H)-
1664	SSC-FA-03	1,759	1399,8	(M-H)-
1665	SSC-FA-03	1,821	1411,7	(M-H)-
1666	SSC-AF-00	2,117	1383,9	(M-H)-
1667	SSC-AF-00	2,084	1312,4	(M+H)+
1668	SSC-AF-00	2,232	1455,8	(M-H)-
1669	SSC-FA-03	1,956	1411,9	(M-H)-
1670	SSC-AF-00	2,105	1397,8	(M-H)-
1671	SSC-AF-00	2,225	1439,8	(M-H)-
1672	SSC-FA-03	1,920	1412,0	(M-H)-
1673	SSC-FA-03	2,000	1376,9	(M-H)-
1674	SSC-FA-03	1,731	1343,6	(M-H)-
1675	SSC-FA-03	1,959	1425,8	(M-H)-

1676	SSC-AF-00	2,165	1408,0	(M-H)-
1677	SSC-AF-00	2,075	1369,9	(M-H)-
1678	SSC-AF-00	2,160	1411,9	(M-H)-
1679	SSC-AF-00	2,152	1437,8	(M-H)-
1680	SSC-FA-03	1,956	1413,9	(M-H)-
1681	SSC-AF-00	2,100	1357,9	(M-H)-
1682	SSC-FA-03	1,957	1350,9	(M-H)-
1683	SSC-FA-03	1,736	1280,9	(M-H)-
1684	SSC-FA-03	1,831	1385,8	(M-H)-
1685	SSC-FA-03	1,831	1433,8	(M-H)-
1686	SSC-AF-00	2,159	1399,9	(M-H)-
1687	SSC-FA-03	1,771	1373,9	(M-H)-
1688	SSC-FA-03	1,852	1287,0	(M-H)-
1689	SSC-AF-00	2,196	1425,9	(M-H)-
1690	SSC-AF-00	2,179	1454,0	(M-H)-
1691	SSC-FA-03	1,755	1254,4	(M-H)-
1692	SSC-FA-03	2,107	1454,0	(M-H)-
1693	SSC-AF-00	2,171	1490,8	(M-H)-
1694	SSC-FA-03	1,904	1336,9	(M-H)-
1695	SSC-FA-03	1,881	1397,8	(M-H)-
1696	SSC-FA-03	1,937	1399,5	(M+H)+
1697	SSC-FA-03	2,021	1440,0	(M-H)-
1698	SSC-FA-03	1,775	1395,7	(M-H)-
1699	SSC-AF-00	2,087	1371,9	(M-H)-
1700	SSC-AF-00	2,192	1461,6	(M-H)-
1701	SSC-AF-00	2,180	1465,9	(M-H)-
1702	SSC-AF-00	2,089	1298,4	(M-H)-
1703	SSC-FA-03	1,491	1476,8	(M-H)-
1704	SSC-FA-03	1,908	1451,8	(M-H)-
1705	SSC-FA-03	2,009	1439,9	(M-H)-
1706	SSC-FA-03	2,065	1354,8	(M-H)-
1707	SSC-FA-03	2,044	1453,8	(M-H)-
1708	SSC-AF-00	2,224	1439,8	(M-H)-
1709	SSC-AF-00	2,152	1399,6	(M-H)-
1710	SSC-FA-03	1,811	1411,8	(M-H)-
1711	SSC-AF-00	2,097	1386,0	(M-H)-
1712	SSC-FA-03	1,853	1385,9	(M-H)-
1713	SSC-AF-00	2,169	1413,9	(M-H)-
1714	SSC-AF-00	2,181	1362,6	(M-H)-
1715	SSC-AF-00	2,123	1383,9	(M-H)-
1716	SSC-AF-00	2,132	1397,7	(M-H)-
1717	SSC-AF-00	2,187	1354,8	(M-H)-
1718	SSC-AF-00	2,104	1465,0	(M-H)-
1719	SSC-AF-00	2,201	1427,9	(M-H)-
1720	SSC-FA-03	1,833	1383,7	(M-H)-
1721	SSC-FA-03	1,701	1359,5	(M-H)-
1722	SSC-AF-00	2,235	1440,0	(M-H)-
1723	SSC-AF-00	2,232	1440,0	(M-H)-
1724	SSC-FA-03	1,811	1391,9	(M-H)-
1725	SSC-AF-00	2,111	1421,8	(M-H)-
1726	SSC-FA-03	2,004	1452,0	(M-H)-
1727	SSC-AF-00	2,164	1447,7	(M-H)-
1728	SSC-FA-03	1,808	1385,9	(M-H)-
1729	SSC-AF-00	2,149	1399,9	(M-H)-

1730	SSC-AF-00	2,083	1292,5	(M-H)-
1731	SSC-AF-00	2,139	1413,9	(M-H)-
1732	SSC-FA-03	1,711	1284,4	(M-H)-
1733	SSC-FA-03	2,021	1342,7	(M-H)-
1734	SSC-FA-03	1,832	1487,5	(M-H)-
1735	SSC-AF-00	2,269	1454,0	(M-H)-
1736	SSC-FA-03	2,052	1455,8	(M-H)-
1737	SSC-AF-00	2,101	1371,8	(M-H)-
1738	SSC-AF-00	2,117	1399,8	(M-H)-
1739	SSC-FA-03	1,901	1412,0	(M-H)-
1740	SSC-AF-00	2,240	1439,9	(M-H)-
1741	SSC-AF-00	2,133	1385,9	(M-H)-
1742	SSC-AF-00	2,129	1298,9	(M-H)-
1743	SSC-FA-03	1,871	1371,6	(M-H)-
1744	SSC-FA-03	2,020	1465,9	(M-H)-
1745	SSC-AF-00	2,151	1507,0	(M-H)-
1746	SSC-FA-03	2,087	1451,8	(M-H)-
1747	SSC-FA-03	1,951	1362,9	(M-H)-
1748	SSC-FA-03	1,865	1444,0	(M-H)-
1749	SSC-FA-03	1,745	1393,8	(M-H)-
1750	SSC-AF-00	2,141	1362,6	(M-H)-
1751	SSC-FA-03	1,873	1401,5	(M+H)+
1752	SSC-FA-03	1,764	1357,8	(M-H)-
1753	SSC-FA-03	1,787	1377,6	(M-H)-
1754	SSC-FA-03	1,972	1425,9	(M-H)-
1755	SSC-AF-00	2,084	1383,9	(M-H)-
1756	SSC-AF-00	2,076	1419,9	(M-H)-
1757	SSC-FA-03	1,937	1425,8	(M-H)-
1758	SSC-FA-03	1,731	1413,9	(M-H)-
1759	SSC-FA-03	2,056	1452,0	(M-H)-
1760	SSC-AF-00	2,148	1397,9	(M-H)-
1761	SSC-AF-00	2,077	1419,9	(M-H)-
1762	SSC-AF-00	2,081	1407,7	(M-H)-
1763	SSC-FA-03	1,920	1441,5	(M-H)-
1764	SSC-FA-03	1,889	1439,9	(M-H)-
1765	SSC-AF-00	2,135	1499,7	(M-H)-
1766	SSC-AF-00	2,211	1453,9	(M-H)-
1767	SSC-AF-00	2,169	1412,0	(M-H)-
1768	SSC-FA-03	1,751	1399,8	(M-H)-
1769	SSC-AF-00	2,079	1407,8	(M-H)-
1770	SSC-AF-00	2,196	1411,9	(M-H)-
1771	SSC-FA-03	1,919	1429,8	(M-H)-
1772	SSC-AF-00	2,152	1459,6	(M-H)-
1773	SSC-AF-00	2,165	1300,5	(M-H)-
1774	SSC-AF-00	2,113	1310,9	(M-H)-
1775	SSC-AF-00	2,183	1412,0	(M-H)-
1776	SSC-FA-03	2,048	1453,8	(M-H)-
1777	SSC-AF-00	2,125	1411,8	(M-H)-
1778	SSC-FA-03	1,737	1268,4	(M+H)+
1779	SSC-FA-03	1,761	1393,8	(M-H)-
1780	SSC-FA-03	1,812	1383,9	(M-H)-
1781	SSC-FA-03	1,899	1425,8	(M-H)-
1782	SSC-AF-00	2,135	1436,0	(M-H)-
1783	SSC-AF-00	2,133	1282,5	(M+H)+

1784	SSC-FA-03	1,923	1300,6	(M-H)-
1785	SSC-AF-00	2,136	1459,8	(M-H)-
1786	SSC-FA-03	2,016	1453,9	(M-H)-
1787	SSC-FA-03	2,020	1451,8	(M-H)-
1788	SSC-FA-03	1,741	1399,5	(M-H)-
1789	SSC-AF-00	2,183	1346,9	(M-H)-
1790	SSC-FA-03	1,807	1407,8	(M-H)-
1791	SSC-AF-00	2,157	1411,9	(M-H)-
1792	SSC-AF-00	2,100	1324,5	(M-H)-
1793	SSC-FA-03	1,912	1350,6	(M-H)-
1794	SSC-FA-03	1,845	1411,9	(M-H)-
1795	SSC-AF-00	2,188	1474,0	(M-H)-
1796	SSC-FA-03	1,971	1423,9	(M-H)-
1797	SSC-AF-00	2,132	1447,7	(M-H)-
1798	SSC-FA-03	2,017	1425,9	(M-H)-
1799	SSC-AF-00	2,161	1413,9	(M-H)-
1800	SSC-AF-00	2,168	1328,5	(M-H)-
1801	SSC-FA-03	1,836	1322,9	(M-H)-
1802	SSC-FA-03	1,952	1397,6	(M-H)-
1803	SSC-AF-00	2,120	1385,9	(M-H)-
1804	SSC-AF-00	2,157	1447,9	(M-H)-
1805	SSC-FA-03	1,923	1415,9	(M-H)-
1806	SSC-FA-03	1,801	1391,8	(M-H)-
1807	SSC-FA-03	2,015	1425,9	(M-H)-
1808	SSC-FA-03	1,880	1301,0	(M-H)-
1809	SSC-FA-03	1,856	1336,9	(M-H)-
1810	SSC-AF-00	2,116	1460,8	(M-H)-
1811	SSC-AF-00	2,172	1439,8	(M-H)-
1812	SSC-AF-00	2,079	1359,5	(M-H)-
1813	SSC-AF-00	2,228	1368,9	(M-H)-
1814	SSC-AF-00	2,131	1399,9	(M-H)-
1815	SSC-FA-03	1,940	1413,8	(M-H)-
1816	SSC-AF-00	2,105	1409,7	(M-H)-
1817	SSC-AF-00	2,179	1411,7	(M-H)-
1818	SSC-AF-00	2,124	1411,8	(M-H)-
1819	SSC-FA-03	1,936	1439,7	(M-H)-
1820	SSC-AF-00	2,251	1465,8	(M-H)-
1821	SSC-AF-00	2,205	1425,9	(M-H)-
1822	SSC-FA-03	1,885	1424,0	(M-H)-
1823	SSC-FA-03	1,972	1426,0	(M-H)-
1824	SSC-FA-03	2,063	1451,9	(M-H)-
1825	SSC-FA-03	1,843	1397,5	(M-H)-
1826	SSC-AF-00	2,231	1439,8	(M-H)-
1827	SSC-FA-03	1,809	1383,9	(M-H)-
1828	SSC-AF-00	2,111	1434,0	(M-H)-
1829	SSC-FA-03	1,900	1385,9	(M-H)-
1830	SSC-FA-03	1,992	1414,0	(M-H)-
1831	SSC-FA-03	1,935	1441,9	(M-H)-
1832	SSC-FA-03	1,955	1399,9	(M-H)-
1833	SSC-AF-00	2,212	1439,9	(M-H)-
1834	SSC-FA-03	1,627	1448,8	(M-H)-
1835	SSC-AF-00	2,236	1451,9	(M-H)-
1836	SSC-FA-03	1,779	1381,6	(M-H)-
1837	SSC-FA-03	1,760	1399,5	(M-H)-

1838	SSC-FA-03	2,095	1465,6	(M-H)-
1839	SSC-AF-00	2,121	1403,9	(M-H)-
1840	SSC-AF-00	2,101	1445,9	(M-H)-
1841	SSC-AF-00	2,136	1425,8	(M-H)-
1842	SSC-AF-00	2,085	1407,9	(M-H)-
1843	SSC-AF-00	2,163	1425,9	(M-H)-
1844	SSC-AF-00	2,091	1365,9	(M-H)-
1845	SSC-AF-00	2,176	1411,9	(M-H)-
1846	SSC-AF-00	2,196	1413,6	(M-H)-
1847	SSC-FA-03	1,800	1399,8	(M-H)-
1848	SSC-AF-00	2,071	1387,9	(M-H)-
1849	SSC-AF-00	2,201	1407,8	(M-H)-
1850	SSC-FA-03	1,904	1433,7	(M-H)-
1851	SSC-FA-03	1,948	1360,9	(M-H)-
1852	SSC-AF-00	2,137	1460,0	(M-H)-
1853	SSC-AF-00	2,099	1409,5	(M-H)-
1854	SSC-FA-03	1,911	1399,5	(M-H)-
1855	SSC-FA-03	1,957	1455,8	(M-H)-
1856	SSC-AF-00	2,148	1336,6	(M-H)-
1857	SSC-FA-03	1,877	1429,7	(M+H)+
1858	SSC-AF-00	2,131	1399,9	(M-H)-
1859	SSC-FA-03	1,985	1439,8	(M-H)-
1860	SSC-AF-00	2,223	1451,8	(M-H)-
1861	SSC-AF-00	2,259	1454,0	(M-H)-
1862	SSC-FA-03	1,980	1424,0	(M-H)-
1863	SSC-FA-03	1,953	1425,8	(M-H)-
1864	SSC-AF-00	2,187	1451,5	(M-H)-
1865	SSC-AF-00	2,097	1373,9	(M-H)-
1866	SSC-FA-03	1,737	1420,0	(M-H)-
1867	SSC-AF-00	2,024	1367,8	(M-H)-
1868	SSC-AF-00	2,172	1437,8	(M-H)-
1869	SSC-FA-03	1,871	1475,8	(M-H)-
1870	SSC-AF-00	2,140	1410,0	(M-H)-
1871	SSC-AF-00	2,101	1435,7	(M-H)-
1872	SSC-FA-03	1,817	1449,6	(M-H)-
1873	SSC-A-FA-01	6,407	1549,7	(M-H)-
1874	SSC-A-AF-01	8,385	1427,0	(M-H)-
1875	SSC-AF-00	2,139	1428,0	(M-H)-
1876	SSC-A-FA-01	6,835	1531,7	(M+H)+
1877	SSC-FA-03	1,836	1425,6	(M-H)-
1878	SSC-A-FA-01	5,625	1467,7	(M+H)+
1879	SSC-FA-03	1,924	1465,6	(M-H)-
1880	SSC-AF-00	2,231	1490,0	(M-H)-
1881	SSC-FA-03	1,537	1491,0	(M-H)-
1882	SSC-A-AF-01	7,781	1546,1	(M-H)-
1883	SSC-A-FA-01	6,135	1364,6	(M+H)+
1884	SSC-AF-00	2,092	1475,7	(M-H)-
1885	SSC-A-AF-01	7,835	1487,7	(M-H)-
1886	SSC-FA-03	1,516	1486,8	(M-H)-
1887	SSC-A-FA-01	6,040	1473,7	(M+H)+
1888	SSC-A-FA-01	6,519	1598,0	(M-H)-
1889	SSC-A-FA-01	5,489	1431,6	(M+H)+
1890	SSC-AF-00	2,101	1459,7	(M-H)-
1891	SSC-A-AF-01	8,248	1380,6	(M-H)-

1892	SSC-AF-00	2,144	1490,8	(M-H)-
1893	SSC-A-FA-01	5,875	1509,7	(M+H)+
1894	SSC-FA-03	1,919	1411,8	(M-H)-
1895	SSC-A-FA-01	6,648	1513,8	(M-H)-
1896	SSC-AF-00	2,049	1389,9	(M-H)-
1897	SSC-AF-00	2,061	1460,8	(M-H)-
1898	SSC-FA-03	1,879	1459,8	(M-H)-
1899	SSC-A-AF-01	8,316	1432,5	(M-H)-
1900	SSC-FA-03	1,807	1443,6	(M-H)-
1901	SSC-AF-00	2,169	1440,0	(M-H)-
1902	SSC-A-FA-01	6,504	1555,9	(M-H)-
1903	SSC-A-FA-01	5,531	1461,6	(M+H)+
1904	SSC-AF-00	2,080	1421,7	(M-H)-
1905	SSC-FA-03	1,801	1405,8	(M-H)-
1906	SSC-AF-00	2,156	1439,8	(M-H)-
1907	SSC-FA-03	1,956	1463,9	(M-H)-
1908	SSC-FA-03	1,877	1427,8	(M-H)-
1909	SSC-A-AF-01	7,932	1471,6	(M-H)-
1910	SSC-A-FA-01	6,503	1597,8	(M-H)-
1911	SSC-FA-03	1,779	1466,8	(M-H)-
1912	SSC-A-FA-01	6,449	1378,7	(M+H)+
1913	SSC-AF-00	2,131	1476,8	(M-H)-
1914	SSC-A-FA-01	5,473	1450,0	(M-H)-
1915	SSC-FA-03	1,841	1413,6	(M-H)-
1916	SSC-FA-03	1,868	1439,8	(M-H)-
1917	SSC-FA-03	1,500	1436,9	(M-H)-
1918	SSC-A-AF-01	8,237	1436,6	(M+H)+
1919	SSC-A-FA-01	6,120	1392,6	(M+H)+
1920	SSC-A-FA-01	5,977	1515,6	(M+H)+
1921	SSC-FA-03	1,852	1470,8	(M-H)-
1922	SSC-A-FA-01	5,559	1459,9	(M-H)-
1923	SSC-FA-03	1,849	1427,8	(M-H)-
1924	SSC-FA-03	1,965	1485,8	(M-H)-
1925	SSC-FA-03	1,912	1411,8	(M-H)-
1926	SSC-AF-00	2,191	1526,0	(M-H)-
1927	SSC-A-FA-01	5,764	1497,1	(M-H)-
1928	SSC-FA-03	1,923	1453,6	(M-H)-
1929	SSC-FA-03	1,745	1373,9	(M-H)-
1930	SSC-AF-00	2,139	1522,0	(M-H)-
1931	SSC-FA-03	1,831	1383,9	(M-H)-
1932	SSC-FA-03	1,904	1529,8	(M-H)-
1933	SSC-FA-03	1,924	1453,8	(M-H)-
1934	SSC-FA-03	1,796	1401,9	(M-H)-
1935	SSC-A-AF-01	7,776	1501,9	(M-H)-
1936	SSC-FA-03	1,913	1454,0	(M-H)-
1937	SSC-AF-00	2,104	1479,0	(M-H)-
1938	SSC-AF-00	2,169	1441,8	(M-H)-
1939	SSC-AF-00	2,141	1391,6	(M-H)-
1940	SSC-AF-00	2,163	1434,2	(M-H)-
1941	SSC-AF-00	2,135	1373,6	(M-H)-
1942	SSC-A-FA-01	6,349	1525,6	(M+H)+
1943	SSC-A-FA-01	6,147	1507,5	(M-H)-
1944	SSC-A-FA-01	5,992	1557,6	(M+H)+
1945	SSC-A-FA-01	6,043	1515,6	(M+H)+

1946	SSC-AF-00	2,117	1462,8	(M-H)-
1947	SSC-FA-03	1,851	1408,2	(M-H)-
1948	SSC-FA-03	1,847	1503,9	(M-H)-
1949	SSC-FA-03	1,733	1403,5	(M-H)-
1950	SSC-A-AF-02	7,981	1399,8	(M-H)-
1951	SSC-A-AF-01	7,521	1501,9	(M-H)-
1952	SSC-A-FA-01	6,000	1492,0	(M-H)-
1953	SSC-A-AF-01	7,695	1555,6	(M-H)-
1954	SSC-FA-03	1,836	1427,8	(M-H)-
1955	SSC-AF-00	2,204	1546,8	(M-H)-
1956	SSC-FA-03	1,741	1415,8	(M-H)-
1957	SSC-FA-03	1,908	1452,0	(M-H)-
1958	SSC-AF-00	2,145	1397,6	(M-H)-
1959	SSC-A-AF-01	7,092	1454,7	(M-H)-
1960	SSC-A-FA-01	5,577	1465,6	(M-H)-
1961	SSC-A-FA-01	4,977	1359,6	(M+H)+
1962	SSC-FA-03	1,501	1472,9	(M-H)-
1963	SSC-AF-00	2,123	1448,0	(M-H)-
1964	SSC-A-FA-01	6,416	1549,6	(M-H)-
1965	SSC-FA-03	1,860	1426,1	(M-H)-
1966	SSC-FA-03	1,760	1418,0	(M-H)-
1967	SSC-A-FA-01	5,724	1360,5	(M-H)-
1968	SSC-AF-00	2,148	1358,0	(M-H)-
1969	SSC-FA-03	1,895	1411,8	(M-H)-
1970	SSC-A-AF-01	8,021	1556,1	(M-H)-
1971	SSC-AF-00	2,109	1429,7	(M-H)-
1972	SSC-AF-00	2,107	1489,9	(M-H)-
1973	SSC-AF-00	2,045	1432,7	(M-H)-
1974	SSC-A-AF-01	8,269	1392,7	(M-H)-
1975	SSC-AF-00	2,128	1397,6	(M-H)-
1976	SSC-FA-03	1,905	1454,0	(M-H)-
1977	SSC-FA-03	1,941	1512,0	(M-H)-
1978	SSC-AF-00	2,131	1487,9	(M-H)-
1979	SSC-AF-00	2,131	1415,8	(M-H)-
1980	SSC-FA-03	1,871	1542,8	(M-H)-
1981	SSC-A-FA-01	5,297	1456,6	(M+H)+
1982	SSC-FA-03	1,548	1464,8	(M-H)-
1983	SSC-FA-03	1,873	1515,9	(M-H)-
1984	SSC-AF-00	2,116	1473,7	(M-H)-
1985	SSC-AF-00	2,085	1486,9	(M-H)-
1986	SSC-A-FA-01	5,824	1505,6	(M+H)+
1987	SSC-A-FA-01	6,361	1545,7	(M+H)+
1988	SSC-AF-00	2,160	1423,8	(M-H)-
1989	SSC-A-FA-01	6,744	1512,1	(M-H)-
1990	SSC-FA-03	1,896	1485,6	(M-H)-
1991	SSC-A-AF-01	7,800	1501,7	(M-H)-
1992	SSC-A-FA-01	6,268	1527,6	(M+H)+
1993	SSC-FA-03	1,841	1501,9	(M-H)-
1994	SSC-FA-03	1,840	1461,8	(M-H)-
1995	SSC-A-AF-01	8,312	1379,0	(M-H)-
1996	SSC-AF-00	2,148	1427,8	(M-H)-
1997	SSC-A-AF-01	7,956	1469,6	(M-H)-
1998	SSC-AF-00	2,115	1413,9	(M-H)-
1999	SSC-FA-03	1,789	1399,5	(M-H)-

2000	SSC-A-FA-01	5,895	1509,5	(M+H)+
2001	SSC-FA-03	1,908	1411,8	(M-H)-
2002	SSC-A-AF-01	7,488	1496,8	(M-H)-
2003	SSC-A-AF-01	7,715	1362,6	(M-H)-
2004	SSC-FA-03	1,835	1419,9	(M-H)-
2005	SSC-FA-03	1,775	1387,6	(M-H)-
2006	SSC-FA-03	1,808	1401,6	(M-H)-
2007	SSC-A-FA-02	6,119	1465,7	(M+H)+
2008	SSC-A-FA-02	5,992	1443,7	(M+H)+
2009	SSC-FA-03	1,867	1298,5	(M-H)-
2010	SSC-AF-00	2,117	1272,9	(M-H)-
2011	SSC-A-FA-02	5,859	1463,5	(M-H)-
2012	SSC-AF-00	2,199	1300,9	(M-H)-
2013	SSC-FA-03	1,796	1284,5	(M-H)-
2014	SSC-FA-03	2,105	1300,5	(M-H)-
2015	SSC-FA-03	2,127	1368,7	(M-H)-
2016	SSC-FA-03	2,021	1344,9	(M-H)-
2017	SSC-FA-03	2,012	1328,9	(M-H)-
2018	SSC-AF-00	2,241	1328,6	(M-H)-
2019	SSC-FA-03	2,019	1362,9	(M-H)-
2020	SSC-A-FA-02	5,791	1457,6	(M-H)-
2021	SSC-A-AF-01	8,403	1560,9	(M-H)-
2022	SSC-A-AF-01	8,377	1546,9	(M-H)-
2023	SSC-A-AF-01	7,795	1487,9	(M-H)-
2024	SSC-A-FA-01	7,003	1526,0	(M-H)-
2025	SSC-A-FA-01	6,751	1501,8	(M-H)-
2026	SSC-A-AF-01	8,057	1491,0	(M-H)-
2027	SSC-A-FA-01	5,683	1396,6	(M+H)+
2028	SSC-A-FA-01	5,761	1477,8	(M+H)+
2029	SSC-A-AF-01	8,036	1504,9	(M-H)-
2030	SSC-AF-00	2,200	1495,9	(M-H)-
2031	SSC-FA-03	1,979	1469,8	(M-H)-
2032	SSC-A-AF-01	8,084	1504,9	(M-H)-
2033	SSC-A-AF-01	7,992	1491,0	(M-H)-
2034	SSC-A-FA-01	5,313	1485,8	(M+H)+
2035	SSC-FA-03	2,117	1529,9	(M-H)-
2036	SSC-A-FA-01	6,809	1508,0	(M-H)-
2037	SSC-A-FA-01	6,308	1443,9	(M-H)-
2038	SSC-A-FA-01	6,261	1528,8	(M-H)-
2039	SSC-A-AF-01	7,985	1381,7	(M+H)+
2040	SSC-A-AF-01	7,727	1345,6	(M-H)-
2041	SSC-A-AF-01	7,716	1381,8	(M+H)+
2042	SSC-A-AF-01	7,679	1333,7	(M+H)+
2043	SSC-A-AF-01	7,745	1347,7	(M+H)+
2044	SSC-A-AF-01	7,796	1347,7	(M+H)+
2045	SSC-A-FA-01	5,783	1347,7	(M+H)+
2046	SSC-A-FA-01	6,255	1483,8	(M-H)-
2047	SSC-A-AF-01	8,128	1499,8	(M+H)+
2048	SSC-AF-00	2,244	1525,9	(M-H)-
2049	SSC-A-FA-01	6,192	1486,1	(M-H)-
2050	SQDAA05	0,89	1595,3	(M-H)-
2051	SSC-A-AF-01	8,191	1485,7	(M+H)+
2052	SSC-A-FA-01	6,256	1514,7	(M+H)+
2053	SSC-AF-00	2,245	1524,1	(M-H)-

2054	SSC-A-AF-01	8,000	1511,1	(M-H)-
2055	SSC-A-AF-01	7,879	1379,8	(M+H)+
2056	SQDFA50	1,10	1597,5	(M-H)-
2057	SSC-AF-00	2,235	1467,7	(M-H)-
2058	SSC-AF-00	2,009	1416,1	(M-H)-
2059	SSC-AF-00	2,267	1397,7	(M-H)-
2060	SSC-FA-03	1,748	1401,0	(M-H)-
2061	SSC-AF-00	2,119	1353,6	(M-H)-
2062	SSC-FA-03	2,067	1421,6	(M-H)-
2063	SSC-AF-00	2,155	1389,6	(M-H)-
2064	SSC-FA-03	1,881	1403,1	(M-H)-
2065	SSC-FA-03	1,908	1403,2	(M-H)-
2066	SSC-FA-03	2,188	1435,6	(M-H)-
2067	SSC-FA-03	2,003	1451,7	(M-H)-
2068	SSC-FA-03	1,893	1357,7	(M-H)-
2069	SSC-AF-00	2,140	1419,0	(M-H)-
2070	SSC-AF-00	2,077	1401,2	(M-H)-
2071	SSC-FA-03	1,756	1350,5	(M+H)+
2072	SSC-AF-00	2,131	1443,0	(M-H)-
2073	SSC-FA-03	1,957	1395,7	(M-H)-
2074	SSC-FA-03	1,977	1430,0	(M-H)-
2075	SSC-FA-03	1,885	1388,8	(M-H)-
2076	SSC-FA-03	1,881	1434,0	(M-H)-
2077	SSC-AF-00	2,091	1403,1	(M+H)+
2078	SSC-AF-00	2,111	1418,6	(M-H)-
2079	SSC-FA-03	1,927	1381,8	(M-H)-
2080	SSC-AF-00	2,169	1448,0	(M-H)-
2081	SSC-AF-00	2,193	1393,8	(M-H)-
2082	SSC-AF-00	2,277	1437,6	(M+H)+
2083	SSC-FA-03	2,037	1395,8	(M-H)-
2084	SSC-FA-03	1,755	1381,0	(M-H)-
2085	SSC-AF-00	2,143	1419,7	(M+H)+
2086	SQDFA05	1,04	1306,7	(M+H)+
2087	SQDFA05	1,01	1308,7	(M+H)+
2088	SQDFA05	1,07	1356,7	(M+H)+
2089	SQDFA05	1,00	1290,7	(M+H)+
2090	SQDFA05	1,00	1308,7	(M+H)+
2091	SQDFA05	1,04	1344,7	(M+H)+
2092	SQDFA05	1,02	1306,7	(M+H)+
2093	SQDFA05	1,04	1340,6	(M+H)+
2094	SQDFA05	1,03	1306,7	(M+H)+
2095	SQDFA05	1,04	1322,7	(M+H)+
2096	SSC-TFA-07	1,363	1407,7	(M+H)+
2097	SSC-A-FA-01	5,915	1497,1	(M-H)-
2098	SSC-A-FA-01	5,805	1576,8	(M+H)+
2099	SSC-A-AF-01	7,441	1521,8	(M-H)-
2100	SSC-A-FA-01	5,575	1494,6	(M+H)+
2101	SSC-A-FA-01	5,523	1523,6	(M+H)+
2102	SSC-A-FA-01	5,717	1484,7	(M+H)+
2103	SSC-A-FA-01	5,472	1540,9	(M+H)+
2104	SSC-A-AF-01	7,816	1553,0	(M-H)-
2105	SSC-A-AF-01	8,048	1510,9	(M-H)-
2106	SSC-A-AF-01	7,720	1472,7	(M+H)+
2107	SSC-A-FA-01	5,476	1570,7	(M+H)+

2108	SSC-A-FA-01	5,508	1528,7	(M+H)+
2109	SSC-A-FA-01	5,720	1513,1	(M-H)-
2110	SSC-A-FA-01	5,288	1535,1	(M-H)-
2111	SSC-A-FA-01	5,409	1512,8	(M-H)-
2112	SSC-A-FA-01	5,979	1568,7	(M+H)+
2113	SSC-AF-00	2,089	1452,9	(M-H)-
2114	SSC-FA-03	1,861	1483,8	(M-H)-
2115	SSC-AF-00	2,080	1452,9	(M-H)-
2116	SSC-TFA-07	1,576	1394,8	(M+H)+
2117	SSC-FA-03	1,961	1500,0	(M-H)-
2118	SSC-TFA-07	1,527	1443,8	(M+H)+
2119	SSC-FA-03	2,023	1520,0	(M-H)-
2120	SSC-FA-03	1,819	1546,9	(M-H)-
2121	SSC-AF-00	2,199	1547,0	(M-H)-
2122	SSC-FA-03	1,927	1499,9	(M-H)-
2123	SSC-FA-03	2,116	1519,9	(M-H)-
2124	SSC-FA-03	2,105	1552,0	(M-H)-
2125	SSC-TFA-07	1,640	1519,8	(M+H)+
2126	SSC-TFA-07	1,704	1539,8	(M+H)+
2127	SSC-TFA-07	1,580	1443,8	(M+H)+
2128	SSC-TFA-07	1,581	1571,9	(M+H)+
2129	SSC-TFA-07	1,700	1539,9	(M+H)+
2130	SSC-TFA-07	1,640	1519,9	(M+H)+
2131	SSC-TFA-07	1,588	1535,9	(M+H)+
2132	SSC-TFA-07	1,696	1539,9	(M+H)+
2133	SSC-TFA-07	1,640	1540,0	(M+H)+
2134	SSC-TFA-07	1,640	1539,7	(M+H)+
2135	SSC-TFA-07	1,611	1571,9	(M+H)+
2136	SSC-TFA-07	1,637	1535,9	(M+H)+
2137	SSC-TFA-07	1,692	1519,8	(M+H)+
2138	SSC-TFA-07	1,635	1540,0	(M+H)+
2139	SSC-TFA-07	1,632	1519,9	(M+H)+
2140	SSC-TFA-07	1,700	1519,9	(M+H)+
2141	SSC-TFA-07	1,704	1519,9	(M+H)+
2142	SSC-AF-00	2,084	1339,6	(M-H)-
2143	SSC-AF-00	2,133	1308,4	(M-H)-
2144	SSC-AF-00	2,069	1379,5	(M+H)+
2145	SSC-FA-03	1,812	1296,5	(M-H)-
2146	SSC-FA-03	1,861	1411,5	(M-H)-
2147	SSC-FA-03	1,873	1411,5	(M-H)-
2148	SSC-FA-03	1,752	1280,5	(M-H)-
2149	SSC-FA-03	1,893	1411,7	(M-H)-
2150	SSC-FA-03	1,851	1395,5	(M+H)+
2151	SSC-FA-03	1,911	1405,9	(M-H)-
2152	SSC-A-FA-01	5,337	1302,6	(M+H)+
2153	SSC-A-AF-01	7,408	1288,7	(M-H)-
2154	SSC-A-FA-01	4,595	1262,5	(M+H)+
2155	SSC-A-AF-01	7,603	1314,9	(M-H)-
2156	SSC-A-FA-01	5,383	1300,7	(M-H)-
2157	SSC-A-AF-01	7,243	1286,9	(M-H)-
2158	SSC-A-FA-01	5,564	1316,6	(M+H)+
2159	SSC-A-AF-01	7,513	1318,6	(M+H)+
2160	SSC-A-FA-01	5,204	1290,6	(M+H)+
2161	SSC-A-FA-02	6,656	1469,9	(M-H)-

2162	SSC-A-FA-02	6,215	1455,6	(M-H)-
2163	SSC-A-AF-02	8,011	1477,9	(M-H)-
2164	SSC-A-FA-02	6,060	1429,8	(M-H)-
2165	SSC-A-AF-02	8,325	1519,9	(M-H)-
2166	SSC-A-FA-02	6,292	1479,6	(M+H)+
2167	SSC-A-FA-02	6,045	1471,8	(M-H)-
2168	SSC-AF-00	2,245	1471,9	(M-H)-
2169	SSC-FA-03	2,100	1529,6	(M-H)-
2170	SSC-AF-00	2,192	1537,9	(M-H)-
2171	SSC-AF-00	2,287	1533,7	(M-H)-
2172	SQDFA05long	1,480	1307,1	(M+H)+
2173	SQDFA05long	1,160	1303,1	(M+H)+
2174	SQDFA05long	1,100	1420,3	(M+H)+
2175	SQDFA05long	1,640	1434,3	(M+H)+
2176	SQDFA05long	1,880	1506,4	(M+H)+
2177	SQDFA05long	1,550	1468,3	(M+H)+
2178	SQDFA05long	1,430	1430,3	(M+H)+
2179	SQDFA05long	1,170	1416,3	(M+H)+
2180	SQDFA05	0,820	1528,3	(M+H)+
2181	SQDFA05	0,770	1485,2	(M+H)+
2182	SQDFA05long	2,420	1441,2	(M+H)+
2183	SQDFA05long	2,550	1475,2	(M+H)+
2184	SQDAA50	0,800	1511,7	(M-H)-
2185	SQDFA05long	2,730	1489,2	(M+H)+
2186	SQDFA05long	2,770	1473,3	(M+H)+

[1112]

Ejemplo 2: Ejemplo de prueba farmacológica

Inhibición de la interacción proteína-proteína entre Kras y SOS1 (KrasG12D-SOS PPI) con AlphaScreen

La inhibición de la interacción proteína-proteína (PPI) entre Kras y SOS1 se midió mediante la transferencia de energía de microesferas donantes conjugadas con níquel a microesferas receptoras conjugadas con estreptavidina utilizando Kras humano etiquetado con biotina expresado en E. coli y cargado con GDP después de la purificación y enzima SOS1 humana etiquetada con His. Esta medición utiliza el fenómeno en el que las microesferas donantes se irradian con luz a 680 nm, de modo que la energía se transfiere a las microesferas receptoras a través del oxígeno en estado singulete y se detecta luz a 520-

620 nm a partir de las microesferas receptoras. La concentración inhibitoria del 50% (valor de IC50) se calculó a partir de la tasa de inhibición en relación con el grupo de control sin sustancia de prueba.

[1113]

Los valores de IC50 de los compuestos de prueba se muestran en la siguiente tabla. Se demostró que los compuestos de péptidos cíclicos de la presente invención inhiben la interacción proteína-proteína entre Kras y SOS1. Se sabe que la inhibición de la unión entre K-ras y SOS1 inhibe la señalización posterior de Kras. Por consiguiente, también se sugiere que los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibitoria del crecimiento celular.

[1114]

[Tabla 23]

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
1	0,0059
2	0,015
3	0,31
4	0,013
5	0,00099
6	0,013
7	0,018
8	0,075
9	0,0015
10	0,018
11	0,0015
12	0,24
13	0,038
14	0,11
15	0,0033
16	0,00070
17	0,030
18	0,23
19	0,050
20	0,00076
21	0,25
22	0,11
23	0,0027
24	0,025
25	0,15
26	0,0043
27	0,0033
28	0,16
29	0,32
30	0,0046
31	0,38
32	0,020
33	0,0069
34	0,074
35	0,0021
36	0,0047
37	0,017
38	0,16
39	0,011
40	0,00096
41	0,011
42	0,19
43	0,031
44	0,0011
45	0,084

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
46	0,12
47	0,0015
48	0,00097
49	0,012
50	0,028
51	0,090
52	0,00066
53	0,12
54	0,0019
55	0,00077
56	0,0023
57	0,016
58	0,028
59	0,036
60	0,0079
61	0,016
62	0,0038
63	0,0037
64	0,13
65	0,24
66	0,0036
67	0,0083
68	0,00058
69	0,0088
70	0,16
71	0,15
72	0,00047
73	0,00033
74	0,0072
75	0,094
76	0,19
77	0,10
78	0,0016
79	0,0093
80	0,0028
81	0,014
82	0,14
83	0,11
84	0,073
85	0,015
86	0,0090
87	0,045
88	0,018
89	0,0019
90	0,0050

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
91	0,0015
92	0,0055
93	0,0069
94	0,0033
95	0,011
96	0,22
97	0,040
98	0,068
99	0,0029
100	0,0074
101	0,16
102	0,011
103	0,022
104	0,028
105	0,0053
106	0,0089
107	0,0040
108	0,0050
109	0,040
110	0,0038
111	0,10
112	0,073
113	0,28
114	0,020
115	0,0060
116	0,14
117	0,021
118	0,0019
119	0,039
120	0,00055
121	0,0054
122	0,0086
123	0,17
124	0,14
125	0,0028
126	0,00050
127	0,00043
128	0,0016
129	0,011
130	0,010
131	0,0033
132	0,00096
133	0,023
134	0,00061
135	0,038

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
136	0,0077
137	0,00076
138	0,044
139	0,0084
140	0,00081
141	0,032
142	0,038
143	0,068
144	0,0011
145	0,025
146	0,0040
147	0,0067
148	0,0018
149	0,051
150	0,0013
151	0,0050
152	0,11
153	0,060
154	0,0048
155	0,0016
156	0,00098
157	0,0075
158	0,010
159	0,0024
160	0,0010
161	0,00082
162	0,23
163	0,0061
164	0,0022
165	0,041
166	0,021
167	0,058
168	0,029
169	0,016
170	0,35
171	0,014
172	0,0040
173	0,00056
174	0,057
175	0,012
176	0,0014
177	0,045
178	0,022
179	0,042
180	0,011

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
181	0,13
182	0,00098
183	0,026
184	0,32
185	0,17
186	0,048
187	0,0032
188	0,0061
189	0,11
190	0,15
191	0,0034
192	0,022
193	0,42
194	0,027
195	0,0095
196	0,013
197	0,0068
198	0,0085
199	0,036
200	0,013
201	0,00058
202	0,039
203	0,031
204	0,18
205	0,00049
206	0,11
207	0,0030
208	0,12
209	0,0016
210	0,080
211	0,043
212	0,042
213	0,048
214	0,28
215	0,029
216	0,0080
217	0,066
218	0,0019
219	0,073
220	0,0031
221	0,0028
222	0,020
223	0,018
224	0,23
225	0,015

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
226	0,0035
227	0,082
228	0,024
229	0,0067
230	0,039
231	0,12
232	0,020
233	0,066
234	0,0021
235	0,011
236	0,0085
237	0,042
238	0,012
239	0,00077
240	0,14
241	0,018
242	0,027
243	0,00043
244	0,14
245	0,00037
246	0,00030
247	0,0070
248	0,031
249	0,0016
250	0,0098
251	0,0038
252	0,055
253	0,00099
254	0,015
255	0,0078
256	0,00098
257	0,097
258	0,036
259	0,021
260	0,050
261	0,052
262	0,043
263	0,0029
264	0,0045
265	0,28
266	0,0046
267	0,13
268	0,018
269	0,0034
270	0,00067

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
271	0,065
272	0,00052
273	0,036
274	0,00082
275	0,046
276	0,00076
277	0,0051
278	0,025
279	0,00099
280	0,024
281	0,0078
282	0,094
283	0,0068
284	0,071
285	0,052
286	0,096
287	0,0051
288	0,0017
289	0,00030
290	0,16
291	0,055
292	0,00045
293	0,12
294	0,0014
295	0,068
296	0,055
297	0,049
298	0,021
299	0,13
300	0,0095
301	0,00074
302	0,00068
303	0,00068
304	0,087
305	0,17
306	0,044
307	0,0044
308	0,00093
309	0,00075
310	0,096
311	0,0059
312	0,0010
313	0,0042
314	0,0026
315	0,12

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
316	0,0033
317	0,030
318	0,019
319	0,0082
320	0,0099
321	0,011
322	0,031
323	0,14
324	0,38
325	0,014
326	0,00070
327	0,00047
328	0,094
329	0,040
330	0,080
331	0,030
332	0,21
333	0,11
334	0,00050
335	0,067
336	0,093
337	0,016
338	0,22
339	0,00038
340	0,0047
341	0,0029
342	0,00095
343	0,00087
344	0,00083
345	0,058
346	0,011
347	0,027
348	0,0060
349	0,19
350	0,064
351	0,28
352	0,0055
353	0,00069
354	0,0016
355	0,053
356	0,00092
357	0,022
358	0,033
359	0,0032
360	0,0028

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
361	0,34
362	0,00066
363	0,00065
364	0,0097
365	0,038
366	0,0040
367	0,00060
368	0,0027
369	0,35
370	0,00035
371	0,0013
372	0,13
373	0,33
374	0,0065
375	0,012
376	0,044
377	0,024
378	0,00068
379	0,013
380	0,0056
381	0,0016
382	0,035
383	0,26
384	0,0010
385	0,0047
386	0,010
387	0,0042
388	0,00050
389	0,045
390	0,00077
391	0,00040
392	0,012
393	0,0053
394	0,013
395	0,047
396	0,22
397	0,0023
398	0,12
399	0,0089
400	0,00085
401	0,0036
402	0,026
403	0,0011
404	0,0048
405	0,27

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
406	0,25
407	0,039
408	0,011
409	0,0024
410	0,00048
411	0,00062
412	0,12
413	0,050
414	0,11
415	0,0015
416	0,054
417	0,015
418	0,017
419	0,0024
420	0,0034
421	0,010
422	0,00087
423	0,064
424	0,011
425	0,00057
426	0,0087
427	0,00071
428	0,0091
429	0,099
430	0,039
431	0,25
432	0,0045
433	0,0022
434	0,00052
435	0,25
436	0,16
437	0,00047
438	0,0060
439	0,052
440	0,0029
441	0,00073
442	0,070
443	0,030
444	0,018
445	0,00067
446	0,0018
447	0,014
448	0,091
449	0,030
450	0,0066

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
451	0,010
452	0,080
453	0,017
454	0,0027
455	0,059
456	0,034
457	0,069
458	0,0059
459	0,0095
460	0,0010
461	0,0012
462	0,012
463	0,0044
464	0,13
465	0,055
466	0,0031
467	0,20
468	0,0025
469	0,0036
470	0,0022
471	0,058
472	0,14
473	0,41
474	0,28
475	0,051
476	0,0041
477	0,0043
478	0,0030
479	0,30
480	0,0014
481	0,0020
482	0,17
483	0,017
484	0,11
485	0,16
486	0,0048
487	0,0059
488	0,029
489	0,0081
490	0,24
491	0,00035
492	0,012
493	0,30
494	0,0086
495	0,0032

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
496	0,010
497	0,0043
498	0,049
499	0,085
500	0,0048
501	0,16
502	0,047
503	0,0071
504	0,053
505	0,086
506	0,00068
507	0,00048
508	0,012
509	0,0013
510	0,0040
511	0,090
512	0,15
513	0,046
514	0,014
515	0,00055
516	0,062
517	0,028
518	0,00067
519	0,0020
520	0,017
521	0,071
522	0,0053
523	0,0058
524	0,082
525	0,0023
526	0,0066
527	0,038
528	0,020
529	0,0082
530	0,14
531	0,0016
532	0,00048
533	0,0085
534	0,013
535	0,00065
536	0,23
537	0,082
538	0,11
539	0,19
540	0,15

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
541	0,0043
542	0,061
543	0,00056
544	0,0022
545	0,0011
546	0,13
547	0,0010
548	0,0016
549	0,0040
550	0,11
551	0,00052
552	0,00063
553	0,027
554	0,0053
555	0,0026
556	0,030
557	0,0044
558	0,0018
559	0,0017
560	0,11
561	0,0034
562	0,00056
563	0,0011
564	0,0096
565	0,055
566	0,16
567	0,0015
568	0,0080
569	0,073
570	0,027
571	0,00083
572	0,039
573	0,010
574	0,0086
575	0,00056
576	0,23
577	0,021
578	0,12
579	0,017
580	0,066
581	0,032
582	0,024
583	0,37
584	0,031
585	0,094

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
586	0,16
587	0,0012
588	0,36
589	0,00049
590	0,0014
591	0,0021
592	0,026
593	0,034
594	0,00054
595	0,29
596	0,034
597	0,011
598	0,30
599	0,012
600	0,0045
601	0,087
602	0,28
603	0,00089
604	0,016
605	0,0090
606	0,0083
607	0,22
608	0,0059
609	0,11
610	0,15
611	0,0033
612	0,12
613	0,50
614	0,024
615	0,22
616	0,0039
617	0,11
618	0,0024
619	0,019
620	0,011
621	0,059
622	0,0017
623	0,0018
624	0,16
625	0,070
626	0,0024
627	0,013
628	0,020
629	0,010
630	0,0017

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
631	0,0010
632	0,073
633	0,12
634	0,26
635	0,19
636	0,0011
637	0,026
638	0,045
639	0,014
640	0,00086
641	0,018
642	0,054
643	0,027
644	0,017
645	0,058
646	0,12
647	0,00058
648	0,0032
649	0,36
650	0,00060
651	0,086
652	0,0043
653	0,044
654	0,11
655	0,0049
656	0,017
657	0,31
658	0,15
659	0,13
660	0,21
661	0,013
662	0,0032
663	0,016
664	0,025
665	0,037
666	0,025
667	0,0051
668	0,0019
669	0,22
670	0,0051
671	0,052
672	0,0025
673	0,011
674	0,0056
675	0,059

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
676	0,031
677	0,0041
678	0,0017
679	0,037
680	0,0099
681	0,0059
682	0,020
683	0,00061
684	0,0019
685	0,13
686	0,17
687	0,016
688	0,0023
689	0,0021
690	0,0018
691	0,0071
692	0,0069
693	0,0016
694	0,014
695	0,0023
696	0,040
697	0,012
698	0,023
699	0,00083
700	0,0050
701	0,00069
702	0,13
703	0,0085
704	0,013
705	0,36
706	0,066
707	0,014
708	0,011
709	0,041
710	0,0044
711	0,035
712	0,0027
713	0,0040
714	0,0023
715	0,0061
716	0,0011
717	0,00086
718	0,039
719	0,0059
720	0,039

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
721	0,0015
722	0,42
723	0,017
724	0,024
725	0,0078
726	0,0013
727	0,0069
728	0,016
729	0,043
730	0,012
731	0,0035
732	0,0014
733	0,051
734	0,0022
735	0,00044
736	0,037
737	0,11
738	0,015
739	0,036
740	0,011
741	0,086
742	0,017
743	0,040
744	0,0075
745	0,029
746	0,13
747	0,011
748	0,13
749	0,0028
750	0,028
751	0,082
752	0,20
753	0,035
754	0,024
755	0,0056
756	0,00058
757	0,0037
758	0,14
759	0,16
760	0,0052
761	0,00057
762	0,0055
764	0,083
765	0,050

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
766	0,13
767	0,024
768	0,0011
769	0,052
770	0,020
771	0,025
772	0,15
773	0,14
774	0,00055
775	0,0046
776	0,0073
777	0,33
778	0,00070
779	0,16
780	0,021
781	0,060
782	0,021
783	0,0098
784	0,0040
785	0,0035
786	0,0060
787	0,0029
788	0,013
789	0,00061
790	0,0025
791	0,32
792	0,0035
793	0,024
794	0,011
795	0,072
796	0,0093
797	0,019
798	0,059
799	0,0014
800	0,086
801	0,45
802	0,39
803	0,30
804	0,00099
805	0,038
806	0,0011
807	0,00074
808	0,099
809	0,047
810	0,049

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
811	0,059
812	0,036
813	0,069
814	0,00041
815	0,026
816	0,0039
817	0,015
818	0,0012
819	0,053
820	0,00073
821	0,012
822	0,15
823	0,016
824	0,0056
825	0,00035
826	0,11
827	0,0028
828	0,040
829	0,0023
830	0,28
831	0,18
832	0,12
833	0,0091
834	0,057
835	0,00054
836	0,00066
837	0,0060
838	0,010
839	0,22
840	0,0012
841	0,024
842	0,043
843	0,049
844	0,028
845	0,0082
847	0,054
848	0,016
849	0,0019
850	0,024
851	0,027
852	0,19
853	0,00062
854	0,011
855	0,0084

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
856	0,014
857	0,017
858	0,33
859	0,064
860	0,21
861	0,0045
862	0,0027
863	0,0025
864	0,073
865	0,055
866	0,0012
867	0,0034
868	0,0029
869	0,0098
870	0,015
871	0,00078
872	0,0019
873	0,051
874	0,025
875	0,0031
876	0,018
877	0,0025
878	0,32
879	0,036
880	0,0029
881	0,00056
882	0,00047
883	0,049
884	0,063
885	0,0019
886	0,10
887	0,0062
888	0,0039
889	0,070
890	0,00047
891	0,0096
892	0,068
893	0,021
894	0,011
895	0,0084
896	0,0011
897	0,15
898	0,012
899	0,0019
900	0,00084

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
901	0,035
902	0,14
903	0,024
904	0,0073
905	0,18
906	0,0027
907	0,0014
908	0,039
909	0,020
910	0,0043
911	0,0045
912	0,012
913	0,053
914	0,0011
915	0,040
916	0,042
917	0,0020
918	0,00089
919	0,052
920	0,015
921	0,0011
922	0,23
923	0,23
924	0,13
925	0,36
926	0,00099
927	0,023
928	0,027
929	0,0041
930	0,039
931	0,27
932	0,0054
933	0,083
934	0,034
935	0,0060
936	0,0011
937	0,25
938	0,00069
939	0,0080
940	0,15
941	0,0033
942	0,0010
943	0,00083
944	0,018
945	0,0098

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
946	0,0075
947	0,075
948	0,0031
949	0,0013
950	0,0090
951	0,0079
952	0,12
953	0,18
954	0,0019
955	0,026
956	0,080
957	0,00044
958	0,0021
959	0,0014
960	0,0079
961	0,012
962	0,0078
963	0,013
964	0,011
965	0,00086
966	0,11
967	0,058
968	0,0031
969	0,0020
970	0,25
971	0,016
972	0,33
973	0,0028
974	0,00091
975	0,022
976	0,18
977	0,00033
978	0,17
979	0,037
980	0,0038
981	0,00037
982	0,048
983	0,0018
984	0,025
985	0,042
986	0,025
987	0,00096
988	0,012
989	0,034
990	0,083

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
991	0,076
992	0,18
993	0,016
994	0,011
995	0,0057
996	0,090
997	0,024
998	0,017
999	0,0017
1000	0,0026
1001	0,00044
1002	0,0021
1003	0,0084
1004	0,013
1005	0,0035
1006	0,0063
1007	0,013
1008	0,00076
1009	0,043
1010	0,0043
1011	0,038
1012	0,0012
1013	0,031
1014	0,013
1015	0,018
1016	0,024
1017	0,00088
1018	0,011
1019	0,014
1020	0,051
1021	0,24
1022	0,00042
1023	0,020
1024	0,0019
1025	0,0043
1026	0,00079
1027	0,0082
1029	0,0014
1030	0,0017
1031	0,32
1032	0,060
1033	0,36
1034	0,0017
1035	0,011

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
1036	0,0077
1037	0,00066
1038	0,018
1039	0,045
1040	0,014
1041	0,0016
1042	0,00072
1043	0,060
1044	0,055
1045	0,0067
1046	0,0046
1047	0,0063
1048	0,018
1049	0,0037
1050	0,049
1051	0,0029
1052	0,11
1053	0,0067
1054	0,12
1055	0,0022
1056	0,018
1057	0,0012
1058	0,014
1059	0,00064
1060	0,00065
1061	0,014
1062	0,00092
1063	0,043
1064	0,0043
1065	0,070
1066	0,024
1067	0,29
1068	0,12
1069	0,017
1070	0,00091
1071	0,0013
1072	0,0012
1073	0,0021
1074	0,011
1075	0,14
1076	0,019
1077	0,034
1078	0,19
1079	0,015
1080	0,0010

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
1081	0,025
1082	0,27
1083	0,019
1084	0,053
1085	0,050
1086	0,18
1087	0,015
1088	0,17
1089	0,0016
1090	0,088
1091	0,0010
1092	0,041
1093	0,00073
1094	0,0022
1095	0,046
1096	0,0026
1097	0,23
1098	0,0056
1099	0,00092
1100	0,0063
1101	0,0090
1102	0,16
1103	0,016
1104	0,011
1105	0,021
1106	0,035
1107	0,093
1108	0,011
1109	0,023
1110	0,13
1111	0,041
1112	0,0060
1113	0,41
1114	0,011
1115	0,0025
1116	0,00044
1117	0,0022
1118	0,20
1119	0,18
1120	0,0025
1121	0,0014
1122	0,067
1123	0,18
1124	0,0070
1125	0,0025

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
1126	0,25
1127	0,26
1128	0,0021
1129	0,15
1130	0,0044
1131	0,013
1132	0,0013
1133	0,056
1134	0,0060
1135	0,0058
1136	0,070
1137	0,0046
1138	0,067
1139	0,00059
1140	0,0020
1141	0,00097
1142	0,0065
1143	0,00073
1144	0,00049
1145	0,0011
1146	0,0019
1148	0,0012
1149	0,00062
1150	0,00052
1151	0,0052
1152	0,0012
1153	0,0025
1154	0,0024
1155	0,17
1156	0,14
1157	0,0016
1158	0,00052
1159	0,0028
1160	0,00042
1161	0,060
1162	0,00057
1163	0,00046
1164	0,0014
1165	0,00073
1166	0,00047
1167	0,0087
1168	0,10
1169	0,053
1170	0,00054

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
1171	0,00099
1172	0,0068
1173	0,00074
1174	0,062
1175	0,00079
1176	0,00080
1177	0,012
1178	0,0010
1179	0,00052
1180	0,00050
1181	0,0060
1182	0,00056
1183	0,00073
1184	0,13
1185	0,011
1186	0,0086
1187	0,099
1188	0,033
1189	0,00074
1190	0,00083
1191	0,0067
1192	0,00039
1193	0,0021
1194	0,00052
1195	0,038
1196	0,00048
1197	0,00060
1198	0,0012
1199	0,00070
1200	0,045
1201	0,00053
1202	0,24
1203	0,0021
1204	0,00044
1205	0,0028
1206	0,00057
1207	0,0027
1208	0,00069
1209	0,00085
1210	0,00074
1211	0,031
1212	0,12
1213	0,017
1214	0,077
1215	0,0018

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
1216	0,12
1217	0,0010
1218	0,0049
1219	0,016
1220	0,00064
1221	0,038
1222	0,025
1223	0,0012
1224	0,00067
1225	0,034
1226	0,015
1227	0,0013
1228	0,00059
1229	0,046
1230	0,098
1231	0,00059
1232	0,00047
1233	0,0025
1234	0,0045
1235	0,0055
1236	0,0073
1237	0,00086
1238	0,0099
1239	0,18
1240	0,29
1241	0,00050
1242	0,00052
1243	0,027
1244	0,00063
1245	0,00054
1246	0,055
1247	0,0048
1248	0,00067
1249	0,033
1250	0,00063
1251	0,0026
1252	0,0025
1253	0,00081
1254	0,00054
1255	0,0014
1256	0,0091
1257	0,0065
1258	0,026
1259	0,00049
1260	0,00054

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
1261	0,00065
1262	0,0013
1263	0,0027
1264	0,00054
1265	0,28
1266	0,0012
1267	0,00036
1268	0,019
1269	0,0010
1270	0,00061
1271	0,00049
1272	0,0020
1273	0,0072
1274	0,0038
1275	0,00065
1276	0,017
1277	0,0067
1278	0,00065
1279	0,016
1280	0,074
1281	0,00042
1282	0,00081
1283	0,00063
1284	0,00069
1285	0,00053
1286	0,024
1287	0,0011
1288	0,031
1289	0,00067
1290	0,00063
1291	0,0054
1292	0,0020
1293	0,00096
1294	0,050
1295	0,00050
1296	0,00059
1297	0,00051
1298	0,028
1299	0,0036
1300	0,094
1301	0,00067
1302	0,00075
1303	0,00072
1304	0,085
1305	0,24

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
1306	0,00050
1307	0,0027
1308	0,00065
1309	0,00085
1310	0,00087
1311	0,00051
1312	0,00074
1313	0,065
1314	0,090
1315	0,0010
1316	0,0032
1317	0,00057
1318	0,078
1319	0,00082
1320	0,0014
1321	0,00055
1322	0,00082
1323	0,0043
1324	0,0012
1325	0,00096
1326	0,0051
1327	0,072
1328	0,22
1329	0,0017
1330	0,00062
1331	0,0011
1332	0,023
1333	0,00048
1334	0,0030
1335	0,00049
1336	0,00066
1337	0,00055
1338	0,017
1339	0,00057
1340	0,0012
1341	0,00082
1342	0,00053
1343	0,00061
1344	0,19
1345	0,040
1346	0,00060
1347	0,0013
1348	0,00062
1349	0,15
1350	0,017

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
1351	0,00082
1352	0,11
1353	0,011
1354	0,0077
1355	0,0032
1356	0,0011
1357	0,00052
1358	0,019
1359	0,0062
1360	0,00097
1361	0,024
1362	0,00081
1363	0,00057
1364	0,0012
1365	0,0012
1366	0,00063
1367	0,00065
1368	0,00067
1369	0,00055
1370	0,00060
1371	0,0016
1372	0,017
1373	0,0077
1374	0,00054
1375	0,0093
1376	0,00071
1377	0,0058
1378	0,38
1379	0,064
1380	0,016
1381	0,15
1382	0,23
1383	0,13
1384	0,23
1385	0,20
1386	0,0100
1387	0,014
1388	0,010
1389	0,24
1390	0,28
1391	0,065
1392	0,028
1393	0,38
1394	0,13
1395	0,27

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
1396	0,016
1397	0,0064
1398	0,0066
1399	0,070
1400	0,21
1401	0,12
1402	0,057
1403	0,032
1404	0,017
1405	0,082
1406	0,16
1407	0,17
1408	0,16
1409	0,17
1410	0,27
1411	0,082
1412	0,31
1413	0,19
1414	0,038
1415	0,034
1416	0,097
1417	0,029
1418	0,11
1419	0,046
1420	0,089
1421	0,032
1422	0,016
1423	0,19
1424	0,20
1425	0,019
1426	0,048
1427	0,25
1428	0,042
1429	0,044
1430	0,40
1431	0,22
1432	0,26
1433	0,029
1434	0,15
1435	0,0074
1436	0,039
1437	0,081
1438	0,036
1439	0,0037
1440	0,016

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
1441	0,0064
1442	0,28
1443	0,023
1444	0,0088
1445	0,25
1446	0,15
1447	0,10
1448	0,0011
1449	0,014
1450	0,22
1451	0,020
1452	0,038
1453	0,11
1454	0,011
1455	0,030
1456	0,012
1457	0,011
1458	0,0072
1459	0,29
1460	0,13
1461	0,037
1462	0,00079
1463	0,00068
1464	0,19
1465	0,051
1466	0,0010
1467	0,12
1468	0,090
1469	0,23
1470	0,21
1471	0,0017
1472	0,067
1473	0,39
1474	0,24
1475	0,0027
1476	0,046
1477	0,028
1478	0,0030
1479	0,12
1480	0,0089
1481	0,0050
1482	0,088
1483	0,034
1484	0,19
1485	0,00084

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
1486	0,00050
1487	0,34
1488	0,26
1489	0,018
1490	0,32
1491	0,0037
1492	0,24
1493	0,10
1494	0,14
1495	0,12
1496	0,0020
1497	0,025
1498	0,0017
1499	0,019
1500	0,0039
1501	0,014
1502	0,024
1503	0,016
1504	0,057
1505	0,22
1506	0,0029
1507	0,024
1508	0,0013
1509	0,023
1510	0,11
1511	0,19
1512	0,0012
1513	0,27
1514	0,0010
1515	0,077
1516	0,34
1517	0,049
1518	0,37
1519	0,12
1520	0,059
1521	0,11
1522	0,090
1523	0,00075
1524	0,0019
1525	0,10
1526	0,10
1527	0,19
1528	0,041
1529	0,011
1530	0,13

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
1531	0,23
1532	0,0048
1533	0,068
1534	0,062
1535	0,041
1536	0,021
1537	0,0039
1538	0,11
1539	0,054
1540	0,23
1541	0,0040
1542	0,17
1543	0,16
1544	0,0056
1545	0,042
1546	0,040
1547	0,022
1548	0,14
1549	0,0036
1550	0,019
1551	0,0049
1552	0,061
1553	0,012
1554	0,20
1555	0,0061
1556	0,017
1557	0,0057
1558	0,071
1559	0,028
1560	0,16
1561	0,033
1562	0,0048
1563	0,0062
1564	0,038
1565	0,014
1566	0,020
1567	0,033
1568	0,094
1569	0,016
1570	0,0043
1571	0,0048
1572	0,0098
1573	0,057
1574	0,035
1575	0,045

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
1576	0,0051
1577	0,050
1578	0,028
1579	0,0082
1580	0,011
1581	0,23
1582	0,035
1583	0,012
1584	0,0095
1585	0,043
1586	0,059
1587	0,031
1588	0,0041
1589	0,039
1590	0,0032
1591	0,097
1592	0,21
1593	0,14
1594	0,0032
1595	0,015
1596	0,023
1597	0,011
1598	0,0092
1599	0,017
1600	0,31
1601	0,022
1602	0,0063
1603	0,094
1604	0,0058
1605	0,012
1606	0,015
1607	0,028
1608	0,0058
1609	0,0053
1610	0,0067
1611	0,0032
1612	0,39
1613	0,11
1614	0,051
1615	0,040
1616	0,012
1617	0,0027
1618	0,29
1619	0,36
1620	0,0054

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
1621	0,0072
1622	0,13
1623	0,054
1624	0,092
1625	0,0072
1626	0,0044
1627	0,015
1628	0,067
1629	0,0025
1630	0,0062
1631	0,0050
1632	0,0029
1633	0,050
1634	0,013
1635	0,14
1636	0,011
1637	0,017
1638	0,0073
1639	0,0058
1640	0,0066
1641	0,0083
1642	0,058
1643	0,0072
1644	0,0031
1645	0,0010
1646	0,0046
1647	0,0030
1648	0,010
1649	0,00042
1650	0,0026
1651	0,0049
1652	0,0031
1653	0,00089
1654	0,022
1655	0,085
1656	0,0014
1657	0,0028
1658	0,00055
1659	0,00038
1660	0,016
1661	0,0027
1662	0,00065
1663	0,0016
1664	0,0088
1665	0,019

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
1666	0,0011
1667	0,013
1668	0,00085
1669	0,0018
1670	0,0010
1671	0,0011
1672	0,0043
1673	0,0054
1674	0,058
1675	0,0012
1676	0,0016
1677	0,0086
1678	0,026
1679	0,00085
1680	0,00061
1681	0,0031
1682	0,0024
1683	0,052
1684	0,0043
1685	0,00060
1686	0,0015
1687	0,0042
1688	0,024
1689	0,0011
1690	0,097
1691	0,12
1692	0,0035
1693	0,0017
1694	0,00055
1695	0,0080
1696	0,00057
1697	0,11
1698	0,0012
1699	0,0011
1700	0,00066
1701	0,00075
1702	0,031
1703	0,00041
1704	0,0060
1705	0,0098
1706	0,14
1707	0,18
1708	0,010
1709	0,010
1710	0,33

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
1711	0,00078
1712	0,0098
1713	0,00049
1714	0,0023
1715	0,0024
1716	0,0079
1717	0,0033
1718	0,00080
1719	0,018
1720	0,00058
1721	0,022
1722	0,0028
1723	0,0036
1724	0,016
1725	0,023
1726	0,00068
1727	0,0012
1728	0,0012
1729	0,00044
1730	0,035
1731	0,0019
1732	0,0055
1733	0,13
1734	0,071
1735	0,0011
1736	0,0043
1737	0,0083
1738	0,011
1739	0,0047
1740	0,00079
1741	0,0038
1742	0,020
1743	0,0013
1744	0,0040
1745	0,0013
1746	0,00089
1747	0,016
1748	0,00061
1749	0,00074
1750	0,0013
1751	0,0073
1752	0,017
1753	0,0025
1754	0,067
1755	0,0079

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
1756	0,00054
1757	0,00043
1758	0,0012
1759	0,0027
1760	0,032
1761	0,00041
1762	0,00037
1763	0,0045
1764	0,0032
1765	0,074
1766	0,0036
1767	0,0072
1768	0,14
1769	0,011
1770	0,00071
1771	0,078
1772	0,00075
1773	0,051
1774	0,00084
1775	0,0040
1776	0,024
1777	0,00063
1778	0,0073
1779	0,00052
1780	0,12
1781	0,049
1782	0,0022
1783	0,052
1784	0,011
1785	0,00045
1786	0,00072
1787	0,0011
1788	0,0043
1789	0,0065
1790	0,00070
1791	0,0030
1792	0,00092
1793	0,0019
1794	0,040
1795	0,00099
1796	0,00076
1797	0,0037
1798	0,0010
1799	0,015
1800	0,011

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
1801	0,0029
1802	0,021
1803	0,0053
1804	0,00051
1805	0,00092
1806	0,014
1807	0,00089
1808	0,047
1809	0,0014
1810	0,00065
1811	0,056
1812	0,00056
1813	0,036
1814	0,17
1815	0,0025
1816	0,012
1817	0,0014
1818	0,00040
1819	0,0038
1820	0,014
1821	0,00099
1822	0,050
1823	0,059
1824	0,00075
1825	0,0034
1826	0,099
1827	0,0066
1828	0,0027
1829	0,0015
1830	0,0016
1831	0,071
1832	0,0010
1833	0,0075
1834	0,00081
1835	0,0011
1836	0,00047
1837	0,0020
1838	0,0026
1839	0,055
1840	0,0012
1841	0,0044
1842	0,00066
1843	0,00084
1844	0,017
1845	0,00084

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
1846	0,0011
1847	0,00063
1848	0,0014
1849	0,23
1850	0,00060
1851	0,0025
1852	0,00094
1853	0,0089
1854	0,0055
1855	0,34
1856	0,0054
1857	0,019
1858	0,0011
1859	0,015
1860	0,011
1861	0,0013
1862	0,0020
1863	0,010
1864	0,048
1865	0,00043
1866	0,0028
1867	0,00073
1868	0,10
1869	0,00076
1870	0,00074
1871	0,00048
1872	0,00065
1873	0,033
1874	0,40
1875	0,00042
1876	0,098
1877	0,00086
1878	0,0088
1879	0,00066
1880	0,013
1881	0,0014
1882	0,0097
1883	0,065
1884	0,00041
1885	0,032
1886	0,00093
1887	0,18
1888	0,053
1889	0,098
1890	0,00055

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
1891	0,23
1892	0,0015
1893	0,014
1894	0,00055
1895	0,36
1896	0,00049
1897	0,0099
1898	0,00093
1899	0,22
1900	0,00099
1901	0,00056
1902	0,054
1903	0,0040
1904	0,00057
1905	0,00033
1906	0,00055
1907	0,0013
1908	0,00065
1909	0,11
1910	0,060
1911	0,00067
1912	0,027
1913	0,0011
1914	0,0077
1915	0,00038
1916	0,00099
1917	0,028
1918	0,28
1919	0,21
1920	0,021
1921	0,00083
1922	0,0031
1923	0,00089
1924	0,0051
1925	0,00055
1926	0,021
1927	0,0033
1928	0,00050
1929	0,00061
1930	0,0036
1931	0,00056
1932	0,0011
1933	0,00059
1934	0,0010
1935	0,011

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
1936	0,00068
1937	0,0031
1938	0,00076
1939	0,00071
1940	0,0016
1941	0,0015
1942	0,29
1943	0,0080
1944	0,045
1945	0,018
1946	0,0015
1947	0,0012
1948	0,00054
1949	0,00060
1950	0,0028
1951	0,0099
1952	0,0081
1953	0,051
1954	0,0023
1955	0,0015
1956	0,00076
1957	0,0012
1958	0,00045
1959	0,0052
1960	0,056
1961	0,0018
1962	0,0014
1963	0,00063
1964	0,036
1965	0,00055
1966	0,00092
1967	0,077
1968	0,0012
1969	0,00061
1970	0,052
1971	0,0011
1972	0,00037
1973	0,0071
1974	0,045
1975	0,00051
1976	0,0015
1977	0,00047
1978	0,00051
1979	0,00064
1980	0,0015

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
1981	0,0051
1982	0,047
1983	0,00068
1984	0,00038
1985	0,00070
1986	0,011
1987	0,015
1988	0,00069
1989	0,46
1990	0,00043
1991	0,0092
1992	0,28
1993	0,00064
1994	0,00058
1995	0,34
1996	0,00064
1997	0,22
1998	0,00075
1999	0,00082
2000	0,015
2001	0,00048
2002	0,0030
2003	0,0086
2004	0,00033
2005	0,00064
2006	0,00062
2007	0,23
2008	0,14
2009	0,082
2010	0,22
2011	0,017
2012	0,20
2013	0,15
2014	0,34
2015	0,26
2016	0,27
2017	0,35
2018	0,32
2019	0,11
2020	0,27
2021	0,0028
2022	0,0038
2023	0,0017
2024	0,0043
2025	0,0014

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
2026	0,0013
2027	0,11
2028	0,011
2029	0,00083
2030	0,0023
2031	0,00082
2032	0,0012
2033	0,00065
2034	0,0020
2035	0,024
2036	0,0011
2037	0,00058
2038	0,0083
2039	0,018
2040	0,15
2041	0,11
2042	0,070
2043	0,012
2044	0,0079
2045	0,015
2046	0,0037
2047	0,0057
2048	0,0035
2049	0,0040
2050	0,051
2051	0,0025
2052	0,0049
2053	0,010
2054	0,0041
2055	0,027
2056	0,013
2057	0,0011
2058	0,38
2059	0,00096
2060	0,11
2061	0,021
2062	0,0069
2063	0,0088
2064	0,012
2065	0,016
2066	0,063
2067	0,00084
2068	0,0017
2069	0,078
2070	0,018

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
2071	0,0092
2072	0,00042
2073	0,012
2074	0,0027
2075	0,0011
2076	0,0025
2077	0,047
2078	0,011
2079	0,017
2080	0,00033
2081	0,0020
2082	0,041
2083	0,052
2084	0,13
2085	0,0029
2086	0,10
2087	0,13
2088	0,030
2089	0,30
2090	0,38
2091	0,27
2092	0,35
2093	0,037
2094	0,20
2095	0,24
2096	0,019
2097	0,00057
2098	0,0080
2099	0,025
2100	0,015
2101	0,053
2102	0,00092
2103	0,0083
2104	0,010
2105	0,0026
2106	0,0020
2107	0,0048
2108	0,0079
2109	0,0018
2110	0,0098
2111	0,0082
2112	0,011
2113	0,00047
2114	0,11
2115	0,0011

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
2116	0,11
2117	0,00041
2118	0,0032
2119	0,00039
2120	0,0010
2121	0,00056
2122	0,00046
2123	0,0015
2124	0,00091
2125	0,016
2126	0,037
2127	0,0045
2128	0,015
2129	0,046
2130	0,010
2131	0,0098
2132	0,091
2133	0,012
2134	0,0098
2135	0,088
2136	0,039
2137	0,069
2138	0,0086
2139	0,023
2140	0,032
2141	0,072
2142	0,044
2143	0,041
2144	0,0069
2145	0,022
2146	0,0051
2147	0,0080
2148	0,063
2149	0,0040
2150	0,0057
2151	0,0025
2152	0,071
2153	0,0069
2154	0,033
2155	0,028
2156	0,0045
2157	0,0069
2158	0,089
2159	0,0035
2160	0,0038

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
2161	0,48
2162	0,20
2163	0,073
2164	0,30
2165	0,22
2166	0,33
2167	0,38
2168	0,0013
2169	0,0061
2170	0,069
2171	0,12

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
2172	0,014
2173	0,0060
2174	0,87
2175	0,18
2176	0,12
2177	0,25
2178	0,16
2179	0,54
2180	0,00093
2181	0,0055
2182	0,0036

Compuesto N.º	KRAS G12D-SOS PPI IC50(μM)
2183	0,0019
2184	0,0079
2185	0,0024
2186	0,0075

[1115]

Medición de la inhibición del crecimiento celular de AsPC-1 (AsPC-1 CGI)

Los compuestos de prueba se diluyeron en serie con dimetilsulfóxido y luego se dispensaron 200 nL en una placa de 96 pocillos con fondo en U mediante Labcyte Echo. La estirpe celular de cáncer de páncreas humano AsPC-1 se suspendió en medio de RPMI-1640 suplementado con suero bovino fetal al 15% para preparar una suspensión celular a 1000 células/100 μL. La suspensión celular se distribuyó en una placa que contenía un compuesto de prueba a 100 μL por pocillo y se incubó a 37 °C en una incubadora de gas de dióxido de carbono al 5%. 96 horas más tarde, se añadieron 80 μL de CellTiter-Glo (Promega) a cada pocillo y se midió la fluorescencia. La inhibición del crecimiento celular (CGI) del compuesto de prueba se calculó como una concentración inhibitoria del crecimiento del 50% (valor IC50) a partir de la tasa de inhibición del crecimiento cuando se añadió el compuesto de prueba en relación con el control sin compuesto de prueba. Los valores de IC50 (μM) de los compuestos de prueba se clasificaron en ese intervalo y los resultados se muestran a

continuación.

[1116]

Los compuestos de péptidos cíclicos de los compuestos n.° 5, 9, 16, 20, 27, 33, 40, 47, 54, 55, 66, 120, 132, 134, 144, 150, 176, 209, 245, 253, 270, 276, 279, 289, 301, 302, 303, 308, 316, 334, 342, 343, 344, 362, 363, 370, 371, 374, 378, 381, 390, 391, 400, 404, 415, 422, 432, 466, 481, 506, 509, 515, 529, 545, 547, 555, 567, 571, 574, 587, 589, 594, 626, 630, 640, 668, 678, 690, 693, 695, 713, 717, 721, 731, 734, 775, 799, 806, 816, 835, 836, 840, 863, 866, 871, 882, 896, 907, 926, 938, 965, 973, 974, 981, 987, 999, 1017, 1042, 1059, 1070, 1080, 1091, 1099, 1116, 1117, 1120, 1132, 1139, 1141, 1143, 1144, 1148, 1149, 1151, 1152, 1158, 1160, 1162, 1163, 1165, 1166, 1170, 1173, 1175, 1179, 1182, 1183, 1190, 1192, 1194, 1196, 1199, 1201, 1204, 1205, 1206, 1208, 1209, 1210, 1215, 1217, 1220, 1224, 1231, 1232, 1234, 1237, 1241, 1242, 1244, 1245, 1248, 1250, 1259, 1260, 1261, 1264, 1267, 1269, 1270, 1271, 1272, 1281, 1282, 1283, 1285, 1289, 1290, 1293, 1295, 1296, 1297, 1301, 1303, 1306, 1308, 1310, 1311, 1312, 1317, 1319, 1320, 1322, 1324, 1325, 1330, 1333, 1335, 1336, 1337, 1339, 1341, 1342, 1343, 1346, 1348, 1351, 1356, 1357, 1360, 1362, 1363, 1364, 1365, 1366, 1367, 1368, 1369, 1370, 1371, 1645, 1649, 1659, 1661, 1662, 1750, 1756, 1772, 1777, 1779, 1787, 1792, 1793, 1809, 1818, 1836, 1842, 1843, 1858, 1865, 1875, 1886, 1894, 1898, 1962, 1977, 1979, 1985, 1990, 2001 y 2080 mostraron un valor de IC50 que es 0,02 (μM) o inferior.

[1117]

Los compuestos de péptidos cíclicos de los compuestos n.° 44, 48, 49, 56, 73, 79, 89, 127, 128, 155, 173, 182, 201, 236, 243, 263, 272, 311, 313, 339, 340, 366, 386, 388, 403, 410, 441, 469, 531, 558, 563, 622, 647, 684, 694, 726, 768, 774, 776, 778, 790, 807, 814, 818, 827, 868, 885, 890, 900, 918, 921, 958, 959, 977, 1000, 1001, 1002, 1008, 1029, 1030, 1046, 1060, 1062, 1073, 1093, 1098, 1137, 1142, 1146, 1154, 1159, 1164, 1171, 1193, 1197, 1198, 1223, 1228, 1236, 1251, 1253, 1254, 1275, 1278, 1287, 1292, 1299, 1326, 1340, 1355, 1658, 1675, 1679, 1685, 1694, 1700, 1701, 1722, 1726, 1727, 1729, 1757, 1761, 1762, 1790, 1821, 1840, 1850, 1851, 1852, 1870, 1871, 1872, 1884, 1890, 1904, 1905, 1907, 1925, 1930, 1936, 1938, 1948, 1950, 1958, 1972, 1978, 1983, 1984, 1996, 2004, 2067, 2072 y 2119 mostraron un valor de IC50 que es superior a 0,02 (μM) y es 0,05 (μM) o inferior.

[1118]

Los compuestos de péptidos cíclicos de los compuestos n.° 11, 68, 88, 126, 137, 160, 161, 163, 239, 246, 274, 292, 326, 327, 353, 385, 408, 409, 411, 420, 425, 434, 437, 438, 453, 486, 518, 532, 535, 543, 551, 562, 608, 616, 650, 652, 662, 674, 677, 683, 699, 701, 708, 712, 735, 783, 820, 825, 837, 845, 859, 881, 904, 909, 912, 948, 1023, 1037, 1047, 1112, 1150, 1176, 1178, 1180, 1189, 1233, 1309, 1321, 1331, 1338, 1359, 1374, 1463, 1475, 1496, 1512, 1524, 1537, 1549, 1550, 1551, 1563, 1570, 1571, 1572, 1590, 1597, 1604, 1610, 1617, 1620, 1621, 1629, 1634, 1637, 1653, 1654, 1668, 1671, 1680, 1689, 1696, 1714, 1717, 1720, 1728, 1735, 1740, 1746, 1748, 1770, 1784, 1785, 1786, 1795, 1798, 1800, 1801,

1804, 1805, 1807, 1812, 1824, 1835, 1861, 1869, 1879, 1881, 1892, 1901, 1906, 1908, 1911, 1915, 1923, 1932, 1933, 1941, 1947, 1963, 1965, 1966, 1968, 1969, 1975, 1988, 1993, 1994, 2005, 2006, 2057, 2063, 2074, 2076, 2118, 2121 y 2122 mostraron un valor de IC50 que es superior a 0,05 (μM) y es 0,1 (μM) o inferior. [1119]

Los compuestos de péptidos cíclicos de los compuestos n.° 2, 15, 23, 30, 35, 36, 37, 39, 52, 58, 60, 64, 72, 78, 80, 81, 86, 90, 94, 100, 106, 108, 110, 119, 121, 122, 131, 136, 140, 147, 157, 164, 168, 207, 211, 212, 216, 220, 221, 223, 225, 229, 238, 249, 250, 256, 264, 273, 285, 287, 288, 294, 300, 309, 319, 321, 328, 337, 341, 348, 354, 356, 360, 364, 367, 384, 387, 393, 395, 397, 399, 416, 428, 439, 445, 446, 449, 455, 456, 461, 470, 476, 478, 480, 488, 491, 496, 497, 520, 523, 526, 544, 548, 552, 559, 561, 568, 572, 575, 580, 599, 600, 606, 618, 620, 629, 631, 644, 663, 667, 672, 676, 680, 689, 700, 714, 732, 740, 747, 749, 755, 756, 757, 762, 771, 787, 789, 798, 804, 809, 811, 815, 824, 838, 849, 853, 854, 872, 873, 877, 880, 888, 893, 901, 910, 911, 916, 920, 929, 930, 943, 944, 957, 960, 961, 968, 971, 980, 983, 985, 988, 995, 997, 1005, 1012, 1014, 1018, 1019, 1022, 1026, 1035, 1036, 1038, 1040, 1051, 1055, 1057, 1064, 1066, 1069, 1071, 1072, 1109, 1114, 1115, 1124, 1128, 1130, 1140, 1145, 1153, 1167, 1172, 1181, 1203, 1207, 1213, 1218, 1227, 1235, 1252, 1255, 1262, 1266, 1273, 1284, 1291, 1302, 1315, 1323, 1329, 1332, 1334, 1347, 1353, 1376, 1439, 1454, 1457, 1458, 1462, 1466, 1471, 1477, 1481, 1482, 1485, 1486, 1497, 1498, 1499, 1500, 1501, 1504, 1508, 1514, 1523, 1544, 1555, 1557, 1561, 1564, 1565, 1567, 1569,

1576, 1579, 1583, 1584, 1588, 1589, 1594, 1596, 1598, 1599, 1601, 1602, 1605, 1607, 1608, 1609, 1611, 1615, 1616, 1625, 1626, 1630, 1631, 1632, 1633, 1636, 1638, 1639, 1640, 1641, 1643, 1646, 1648, 1650, 1652, 1656, 1657, 1663, 1669, 1670, 1672, 1673, 1682, 1684, 1686, 1693, 1699, 1704, 1705, 1709, 1711, 1712, 1713, 1716, 1731, 1737, 1738, 1739, 1744, 1749, 1751, 1758, 1763, 1764, 1766, 1767, 1773, 1774, 1789, 1791, 1796, 1797, 1803, 1817, 1825, 1828, 1829, 1830, 1832, 1833, 1838, 1845, 1846, 1847, 1854, 1859, 1860, 1863, 1866, 1867, 1877, 1896, 1900, 1913, 1916, 1921, 1924, 1926, 1928, 1929, 1931, 1934, 1939, 1940, 1949, 1954, 1955, 1956, 1957, 1971, 1976, 1980, 1998, 1999, 2031, 2059, 2064, 2065, 2077, 2078, 2084, 2085, 2097, 2102, 2117, 2120, 2123, 2124, 2131, 2138, 2139 y 2168 mostraron un valor de IC50 que es superior a 0,1 (μM) y es 0,5 (μM) o inferior.

[1120]

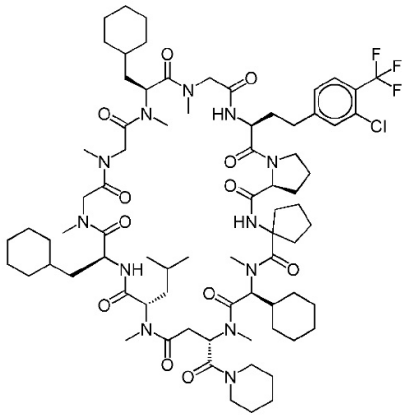
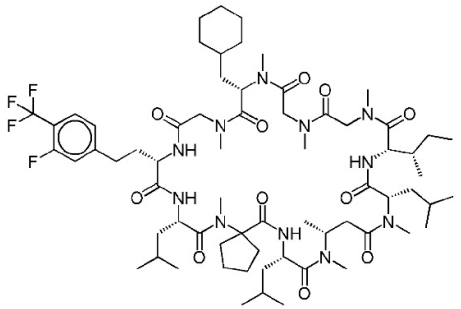
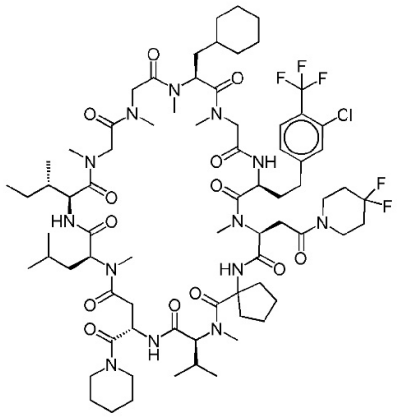
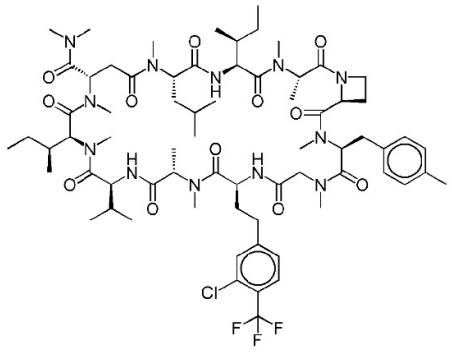
Los compuestos de péptidos cíclicos de los compuestos n.° 1, 4, 6, 7, 10, 12, 13, 14, 17, 22, 24, 32, 43, 45, 57, 59, 61, 63, 67, 69, 71, 75, 76, 83, 87, 91, 92, 93, 95, 97, 102, 103, 109, 111, 114, 115, 116, 117, 118, 123, 124, 125, 133, 135, 139, 141, 142, 143, 145, 146, 148, 149, 151, 156, 158, 159, 162, 165, 166, 169, 171, 172, 174, 175, 177, 178, 179, 180, 183, 185, 186, 187, 188, 191, 192, 194, 195, 196, 197, 200, 202, 204, 205, 208, 210, 213, 217, 218, 226, 228, 230, 231, 232, 234, 235, 237, 247, 248, 251, 254, 255, 257, 259, 262, 265, 266, 268, 275, 277, 278, 280, 281, 283, 284, 295, 297, 298, 304, 305, 307, 312, 314, 317, 318, 320, 325, 329, 330, 332, 335, 336, 346, 347, 352, 357, 358, 368, 376, 379, 380,

382, 389, 392, 394, 402, 405, 407, 417, 418, 419, 421, 423, 426, 427, 433, 440, 442, 443, 444, 447, 450, 451, 454, 457, 458, 459, 460, 463, 468, 471, 477, 483, 484, 485, 487, 489, 492, 495, 498, 500, 501, 504, 507, 508, 511, 514, 516, 519, 522, 524, 527, 528, 533, 534, 538, 540, 542, 549, 553, 554, 556, 557, 564, 565, 569, 570, 577, 581, 584, 585, 586, 590, 591, 592, 593, 596, 597, 598, 603, 604, 605, 614, 619, 623, 627, 635, 636, 638, 641, 643, 645, 648, 653, 656, 661, 664, 665, 666, 670, 681, 682, 687, 688, 691, 692, 696, 697, 703, 705, 706, 707, 709, 710, 711, 715, 716, 718, 720, 722, 723, 725, 727, 728, 729, 730, 736, 741, 742, 744, 745, 753, 754, 760, 765, 766, 767, 769, 770, 772, 781, 782, 784, 786, 788, 792, 794, 796, 797, 800, 801, 803, 805, 810, 812, 813, 819, 821, 822, 823, 829, 841, 842, 844, 848, 850, 851, 855, 856, 857, 858, 861, 862, 864, 867, 874, 875, 876, 879, 883, 887, 892, 894, 895, 897, 903, 905, 906, 908, 913, 914, 915, 917, 933, 934, 935, 936, 939, 940, 941, 942, 945, 946, 950, 954, 955, 956, 963, 964, 967, 969, 970, 975, 979, 982, 986, 991, 993, 994, 998, 1004, 1007, 1009, 1010, 1011, 1015, 1016, 1020, 1021, 1024, 1025, 1027, 1033, 1034, 1041, 1043, 1044, 1045, 1050, 1053, 1054, 1056, 1058, 1061, 1063, 1068, 1076, 1077, 1079, 1081, 1083, 1084, 1087, 1089, 1094, 1095, 1096, 1100, 1101, 1103, 1105, 1106, 1110, 1111, 1121, 1123, 1125, 1129, 1133, 1134, 1135, 1138, 1157, 1169, 1174, 1177, 1185, 1186, 1187, 1188, 1191, 1195, 1200, 1202, 1211, 1214, 1216, 1219, 1221, 1222, 1225, 1226, 1229, 1230, 1238, 1239, 1243, 1246, 1247, 1249, 1256, 1257, 1258, 1263, 1268, 1274, 1276, 1277, 1279, 1286, 1288, 1294, 1298, 1300, 1304, 1305, 1307, 1313, 1314, 1316, 1318, 1327, 1328, 1345, 1350, 1354, 1358, 1361,

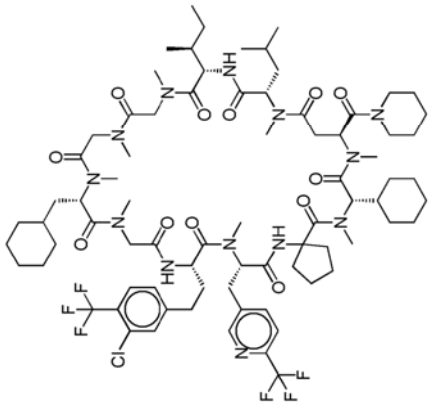
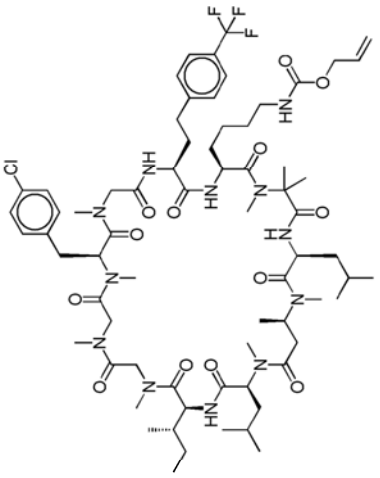
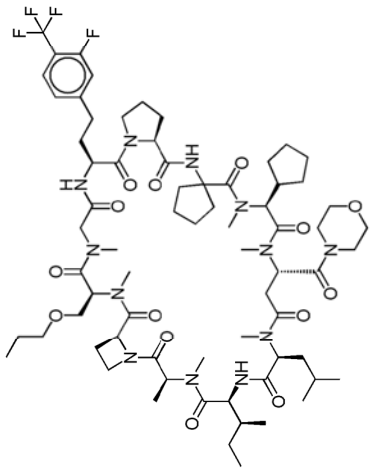
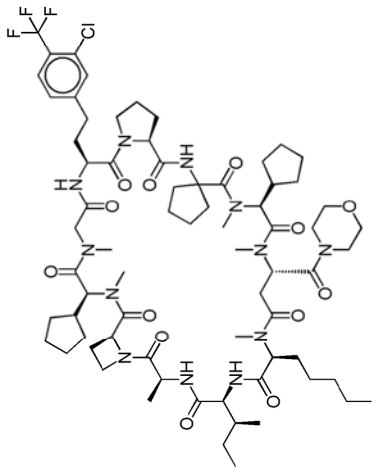
1372, 1377, 1380, 1386, 1387, 1388, 1392, 1396, 1397, 1398, 1403, 1404, 1411, 1414, 1415, 1417, 1419, 1421, 1422, 1424, 1425, 1426, 1428, 1429, 1432, 1433, 1435, 1436, 1438, 1440, 1441, 1443, 1444, 1448, 1449, 1451, 1452, 1453, 1455, 1456, 1459, 1460, 1461, 1465, 1467, 1469, 1472, 1474, 1476, 1478, 1480, 1483, 1484, 1489, 1490, 1491, 1493, 1495, 1502, 1503, 1506, 1507, 1509, 1511, 1515, 1517, 1518, 1519, 1520, 1526, 1527, 1528, 1529, 1532, 1533, 1534, 1535, 1536, 1539, 1541, 1545, 1546, 1547, 1553, 1556, 1559, 1562, 1566, 1573, 1574, 1575, 1578, 1580, 1582, 1585, 1587, 1591, 1595, 1606, 1613, 1614, 1623, 1627, 1635, 1644, 1647, 1651, 1660, 1664, 1665, 1666, 1667, 1674, 1676, 1677, 1678, 1681, 1687, 1688, 1690, 1692, 1695, 1697, 1698, 1702, 1703, 1706, 1707, 1708, 1715, 1718, 1719, 1721, 1723, 1724, 1725, 1730, 1732, 1733, 1736, 1741, 1742, 1743, 1745, 1747, 1752, 1753, 1754, 1755, 1759, 1760, 1768, 1769, 1771, 1775, 1776, 1778, 1780, 1782, 1788, 1799, 1802, 1806, 1808, 1810, 1811, 1813, 1815, 1816, 1819, 1820, 1822, 1823, 1826, 1827, 1831, 1834, 1837, 1841, 1844, 1848, 1849, 1853, 1855, 1856, 1857, 1862, 1864, 1880, 1897, 1917, 1937, 1946, 1973, 1982, 2030, 2035, 2058, 2060, 2061, 2062, 2066, 2068, 2069, 2070, 2071, 2073, 2075, 2079, 2081, 2082, 2083, 2113, 2115, 2116, 2125, 2127, 2128, 2129, 2130, 2132, 2135, 2136, 2137, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2149, 2150, 2151, 2169, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, y 2179 mostraron un valor de IC50 más alto que 0,5 (μM).

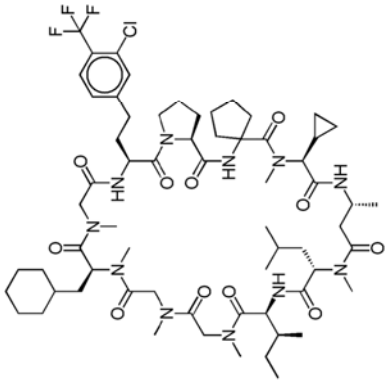
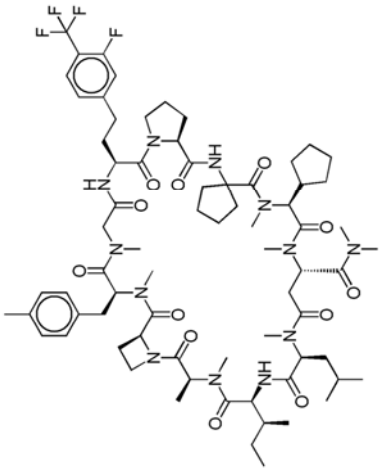
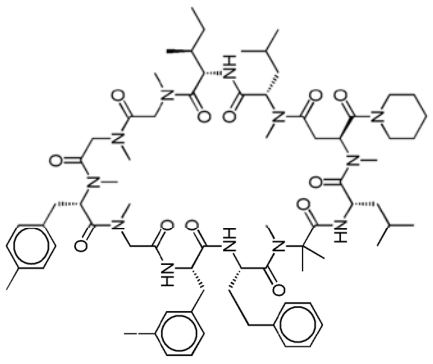
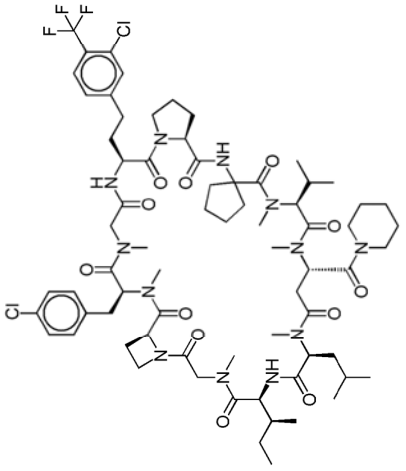
[1121]

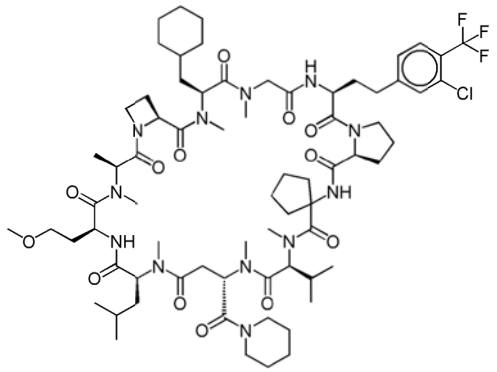
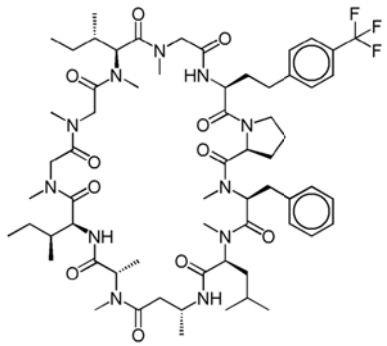
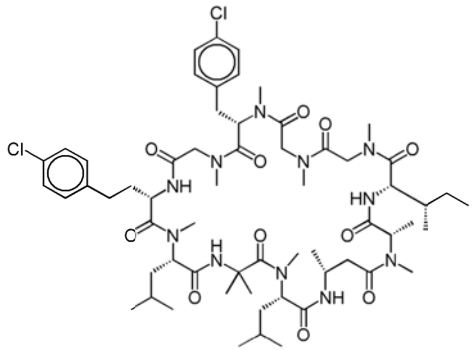
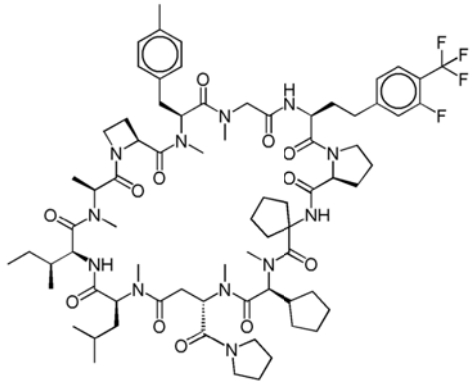
[Tabla 24]

Compuesto N.º	Fórmula estructural	Compuesto N.º	Fórmula estructural
1		2	
3		4	

6	8
5	7

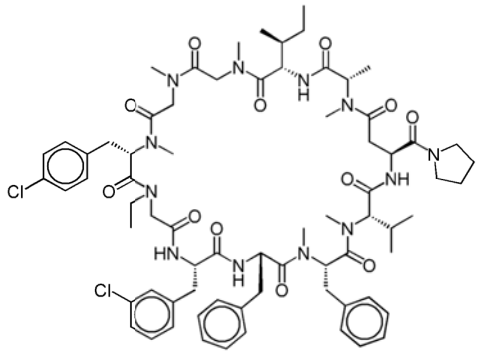
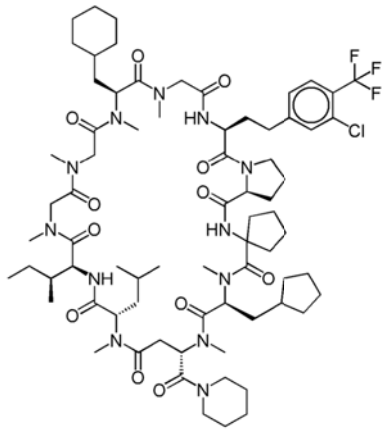
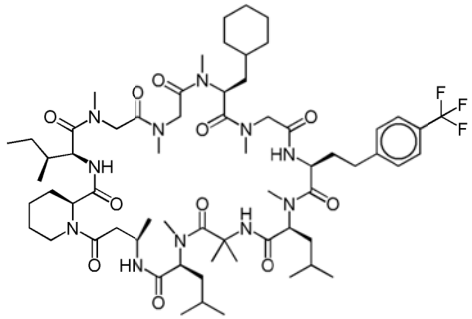
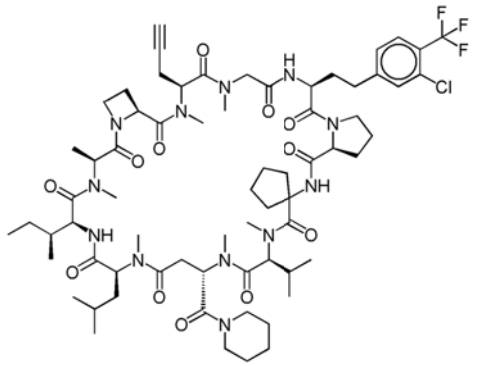
	
10	12
	
9	11

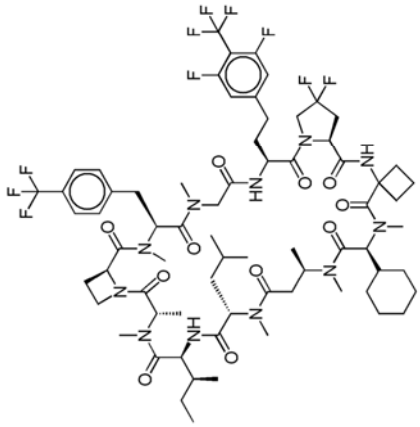
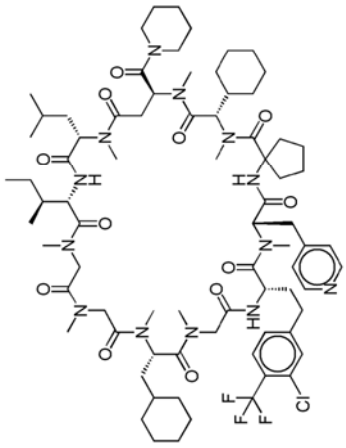
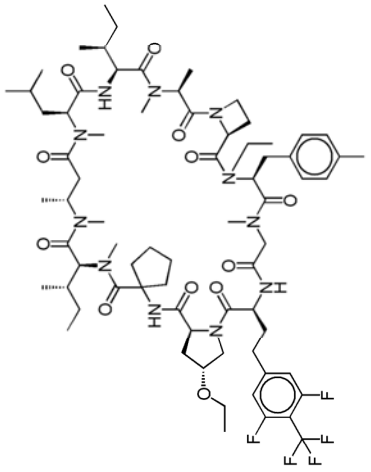
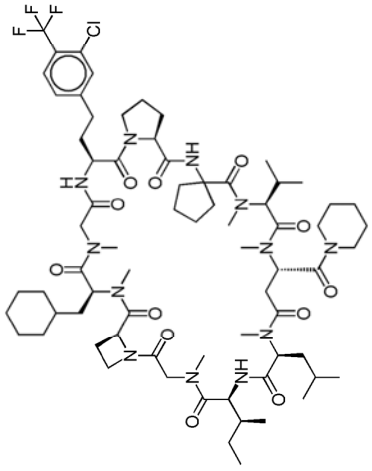
	
14	16
	
13	15

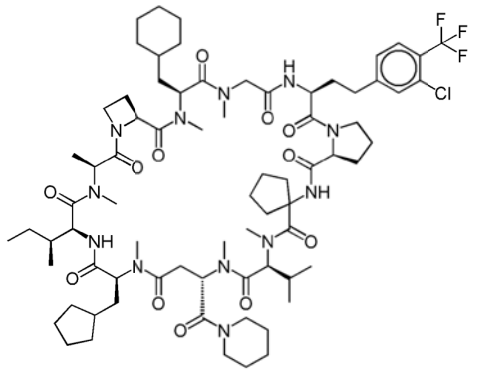
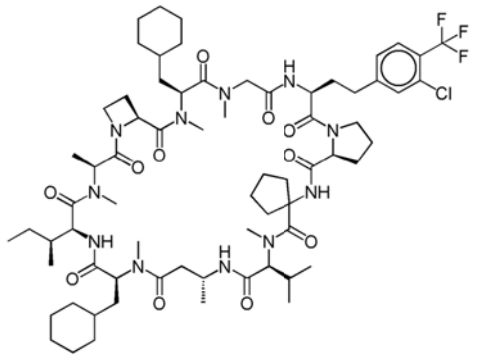
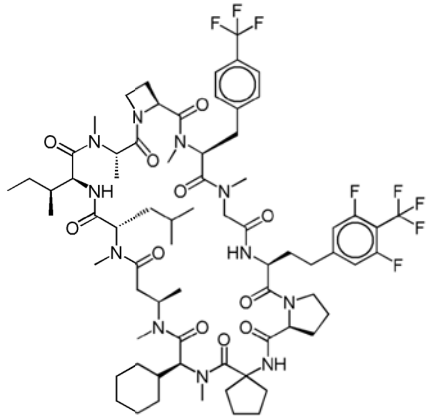
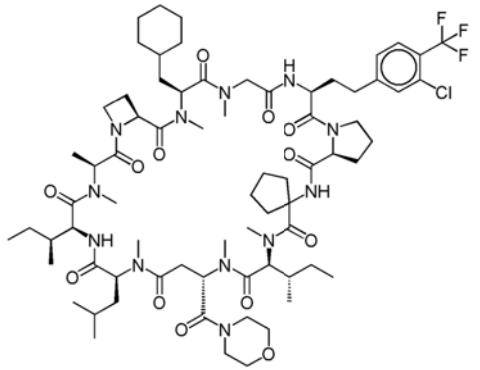
17		18	
19		20	

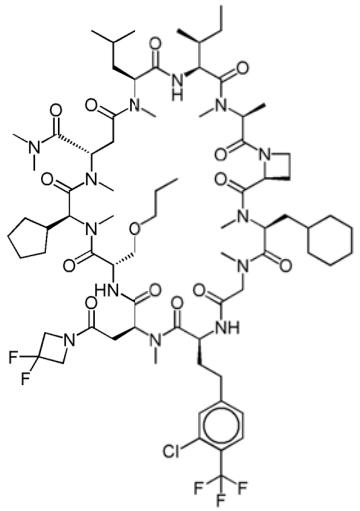
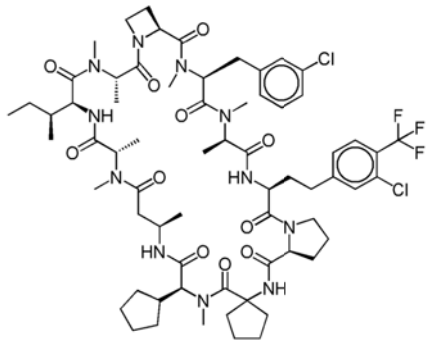
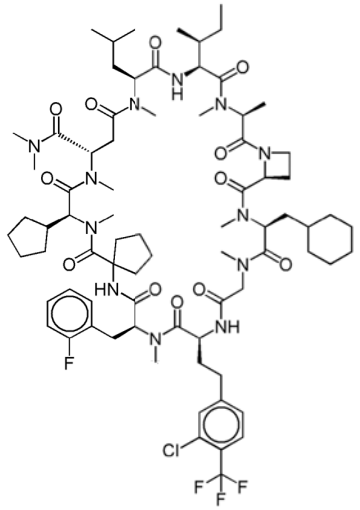
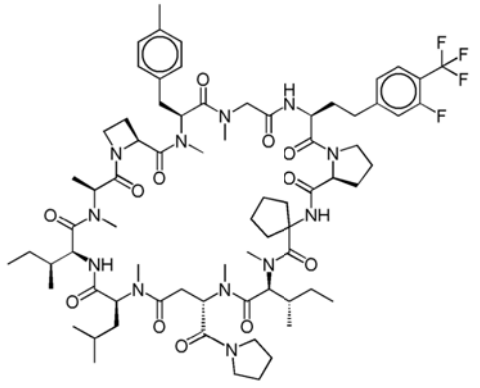
22	24
21	23

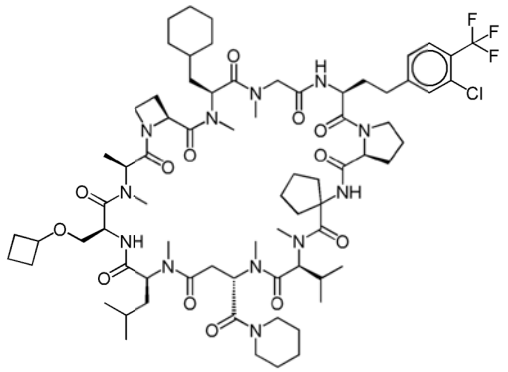
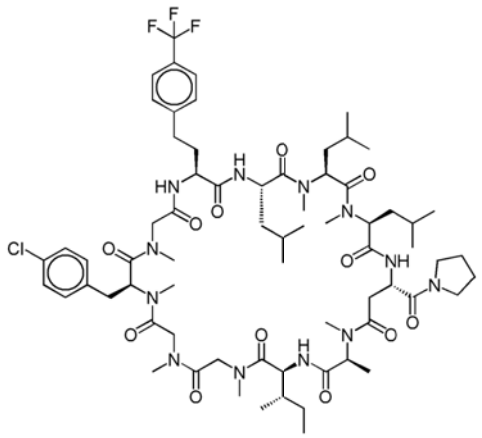
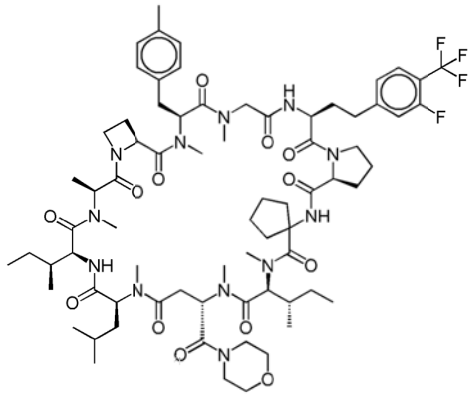
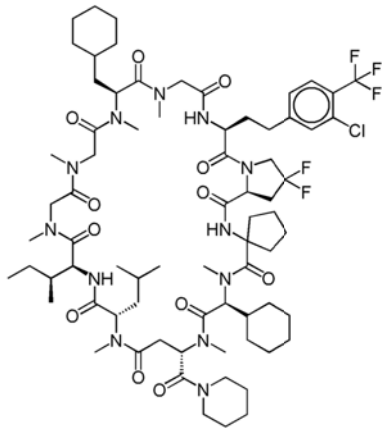
26	28
25	27

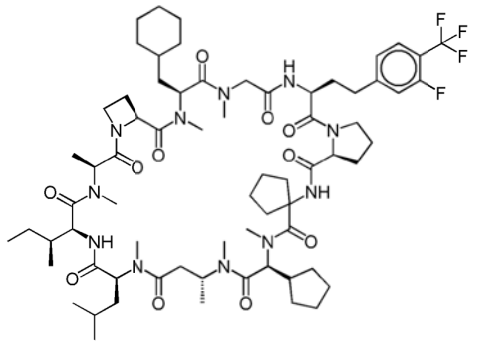
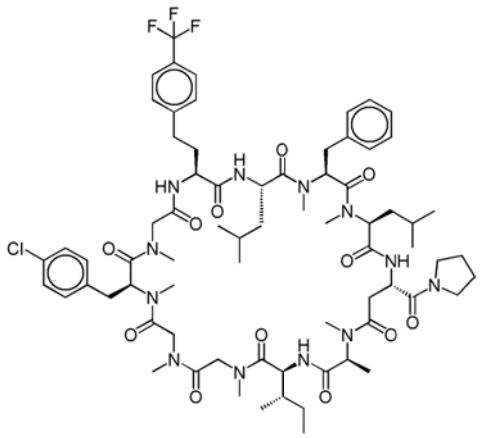
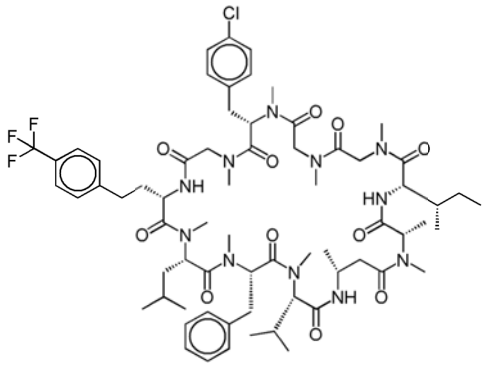
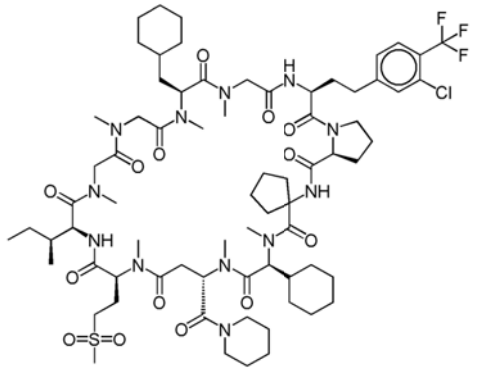
29		30	
31		32	

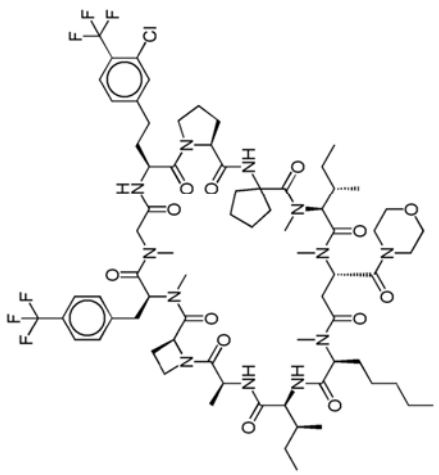
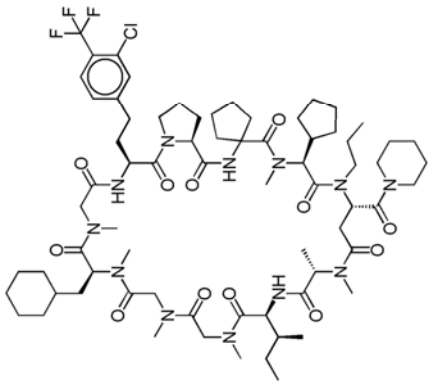
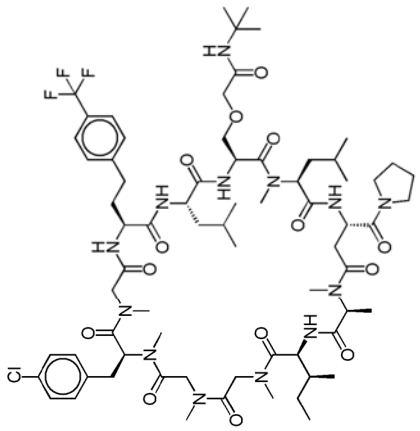
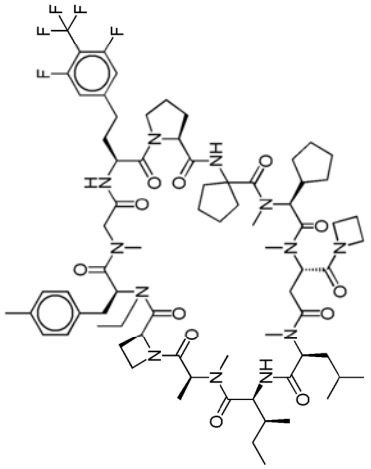
	
34	36
	
33	35

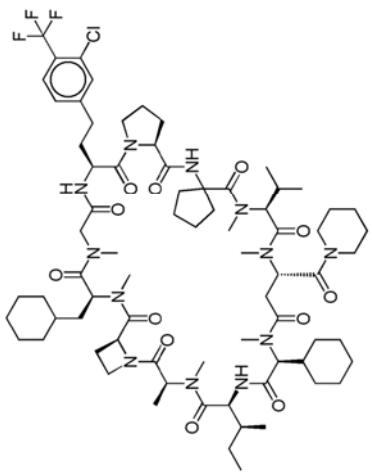
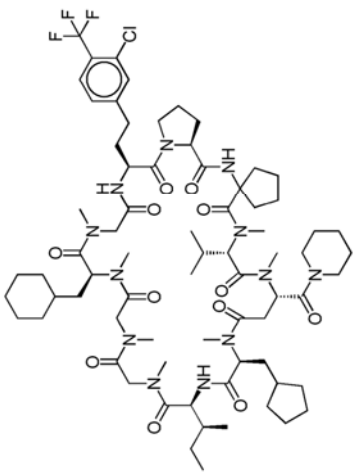
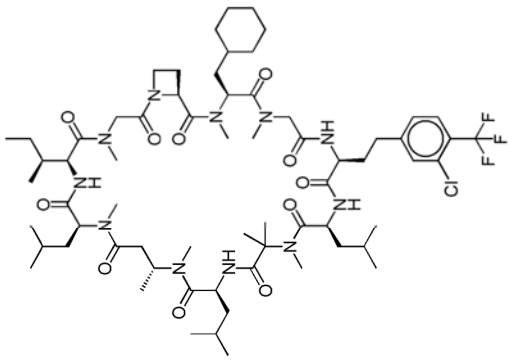
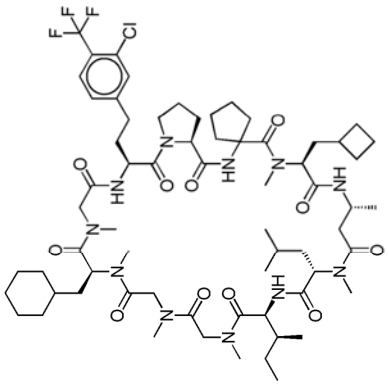
37		38	
39		40	

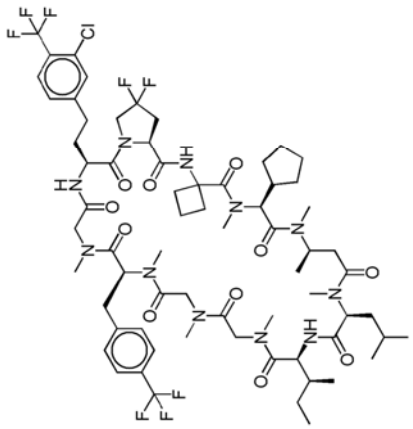
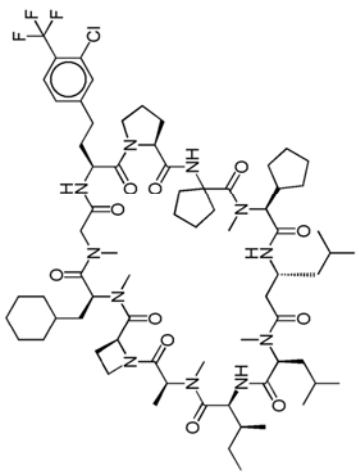
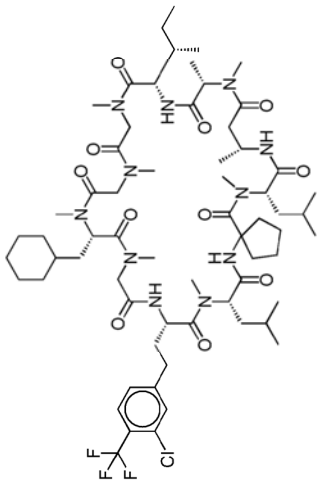
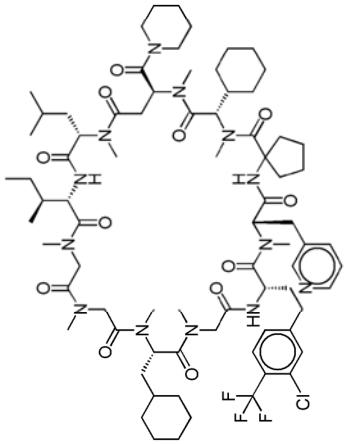
41		42	
43		44	

45		46	
47		48	

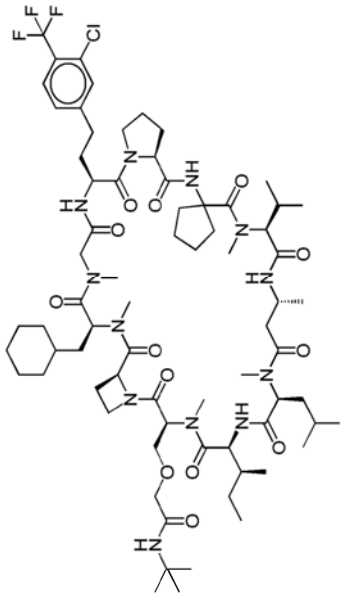
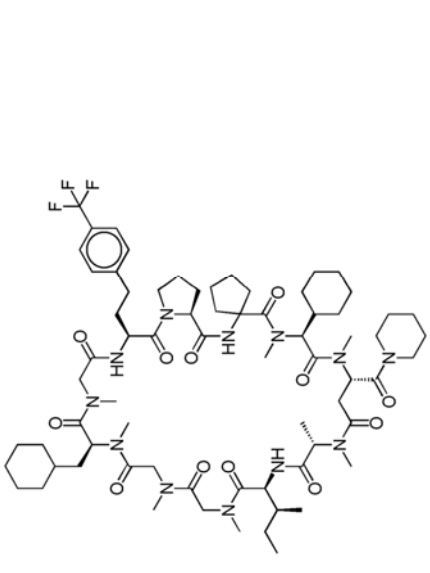
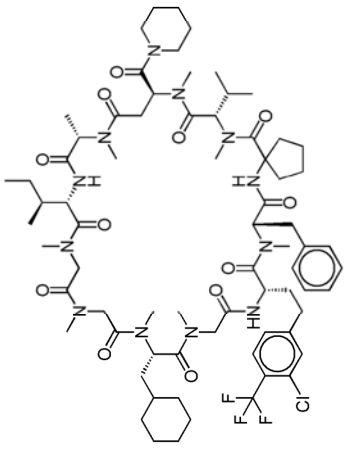
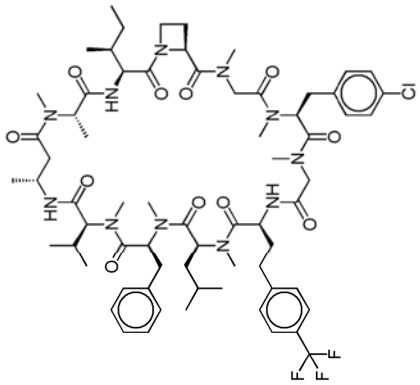
49		50	
51		52	

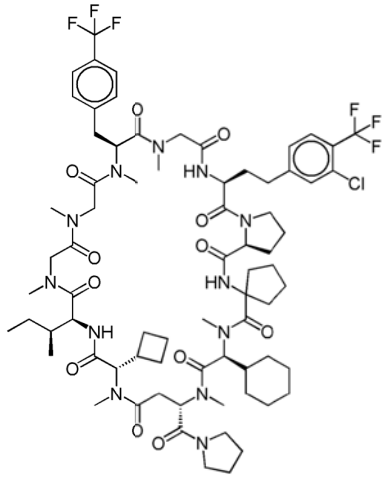
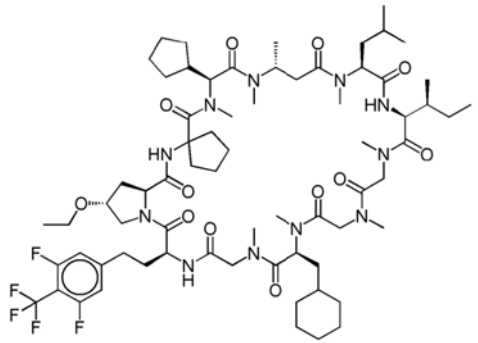
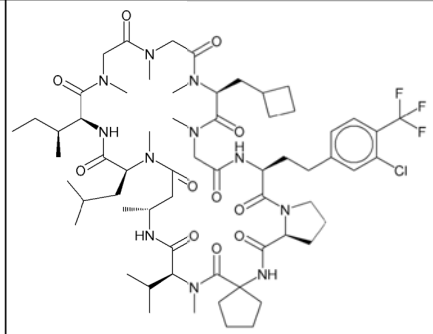
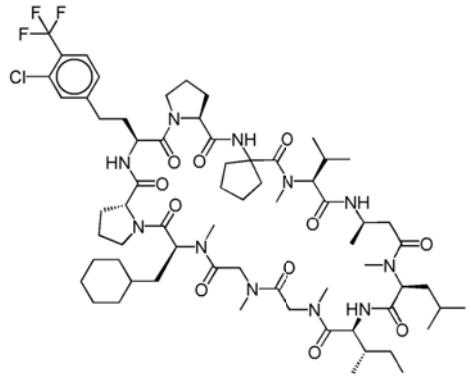
	
54	56
	
53	55

	
58	60
	
57	59

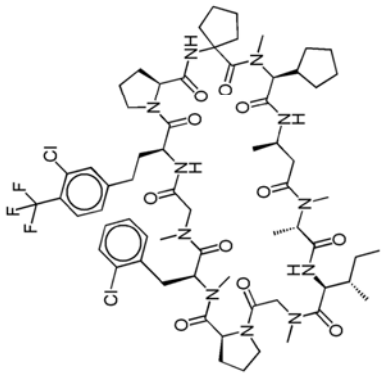
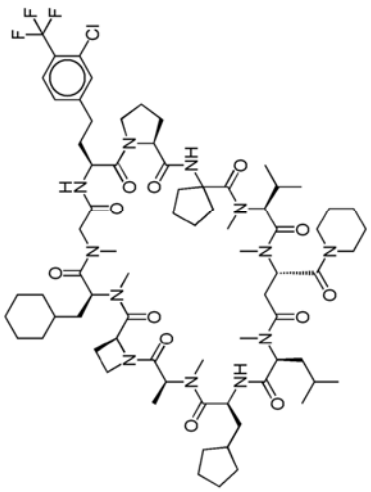
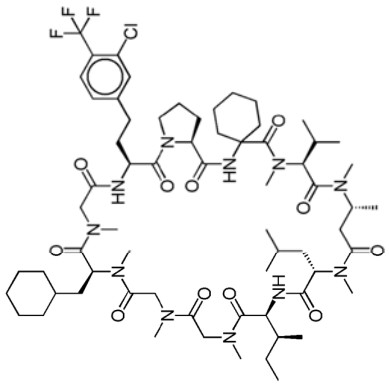
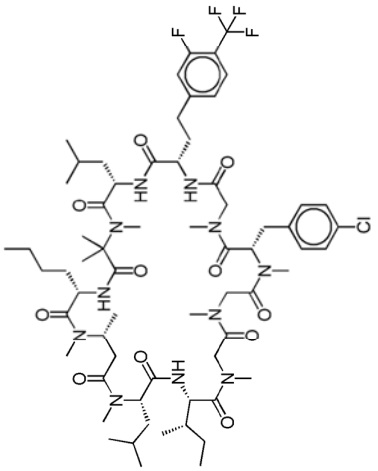
	
62	64
	
61	63

66	68
65	67

	
70	72
	
69	71

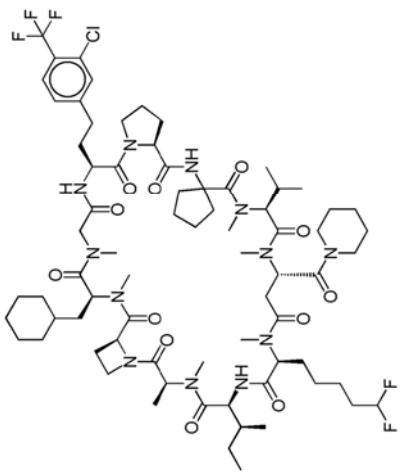
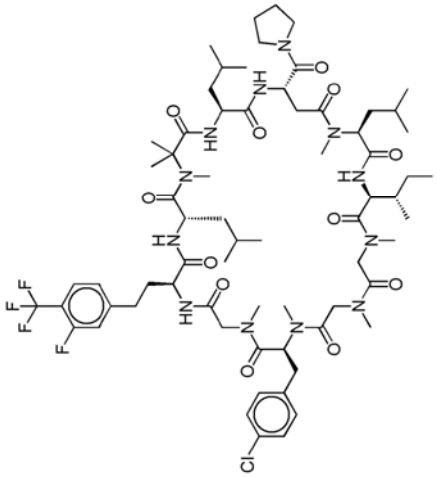
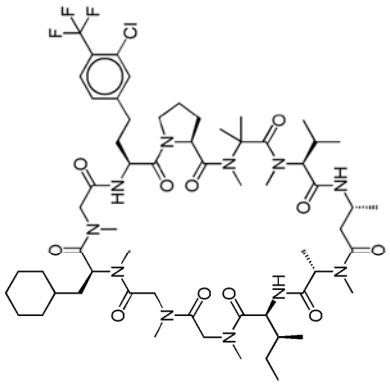
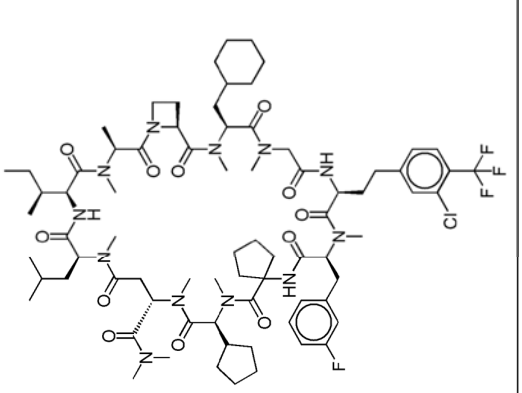
73		74	
75		76	

78	80
77	79

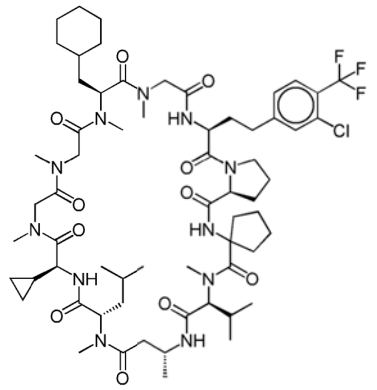
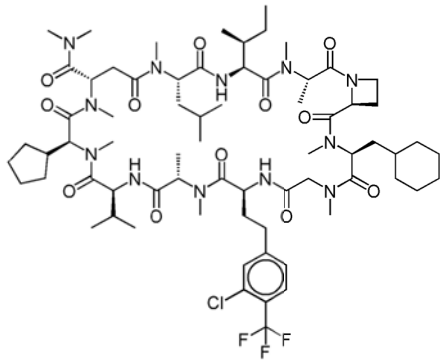
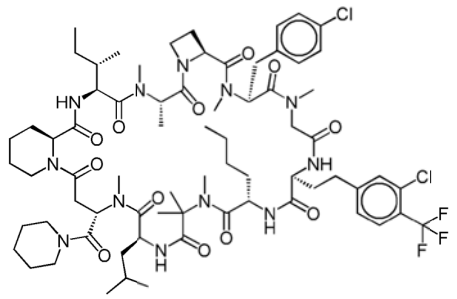
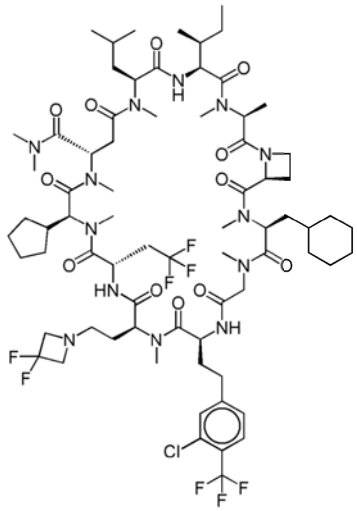
	
82	84
	
81	83

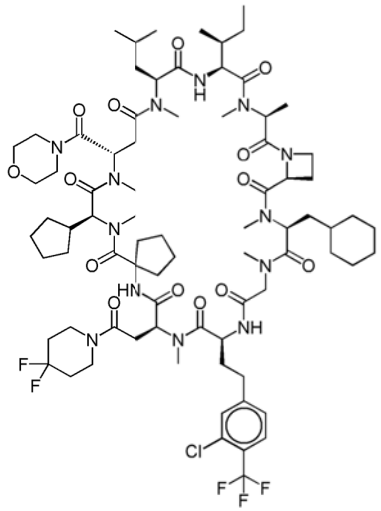
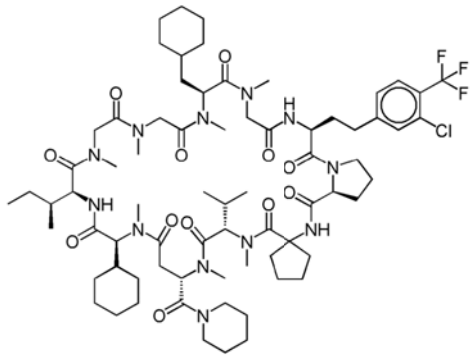
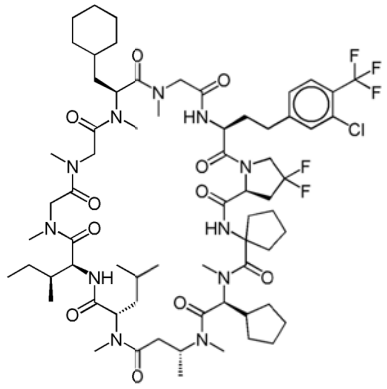
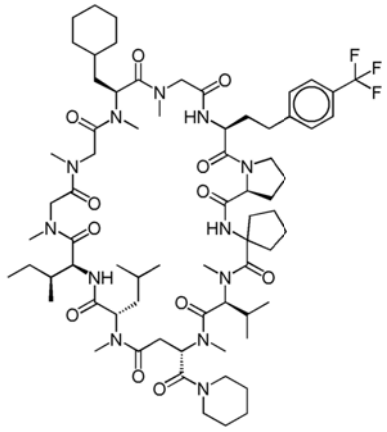
86	88
85	87

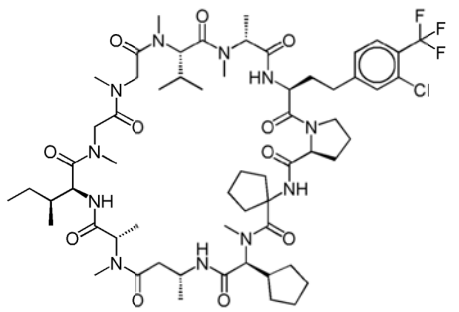
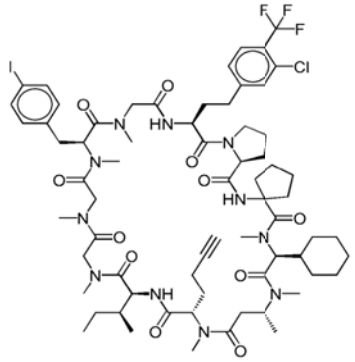
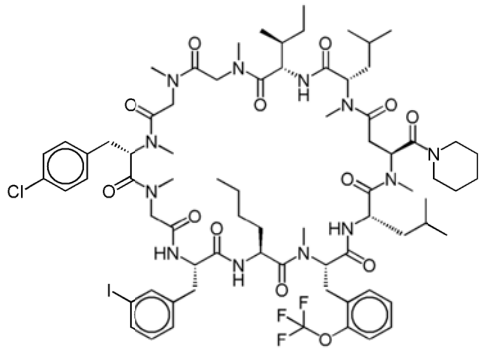
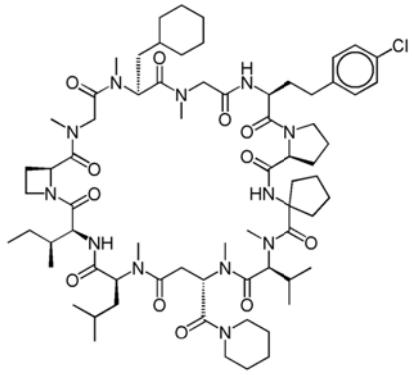
90	92
89	91

	
94	96
	
93	95

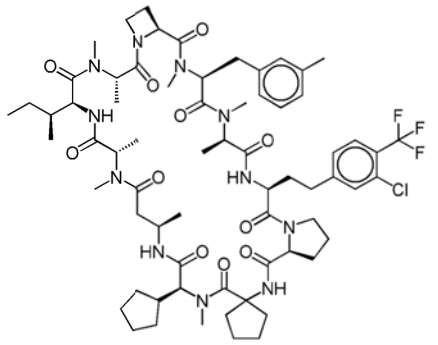
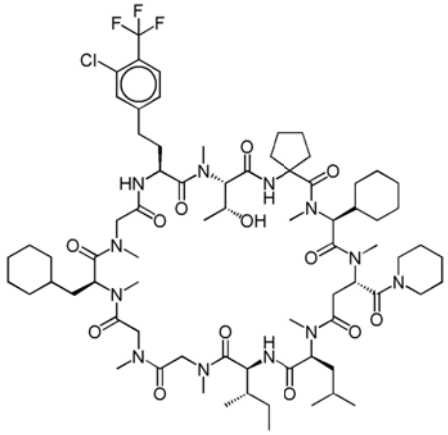
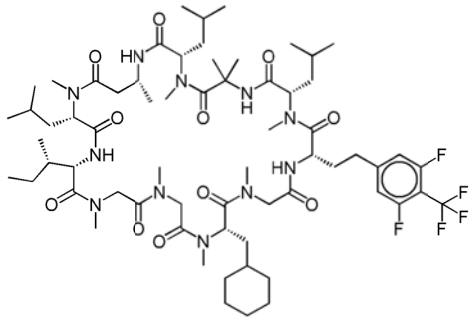
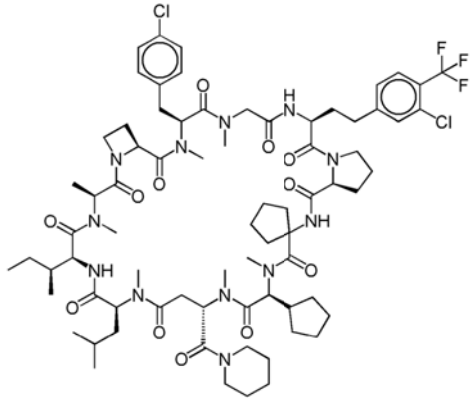
98	100
97	99

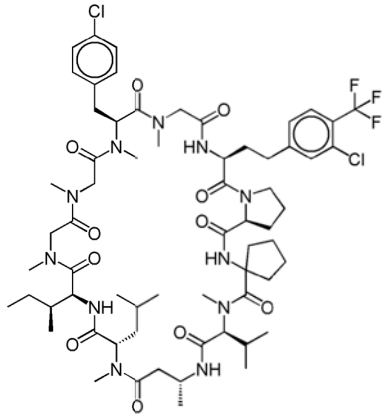
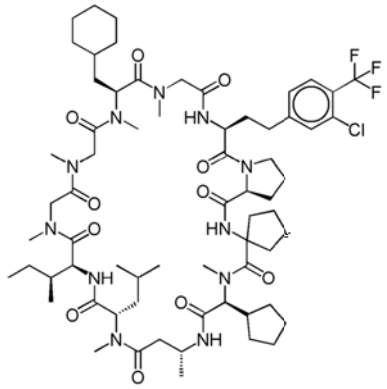
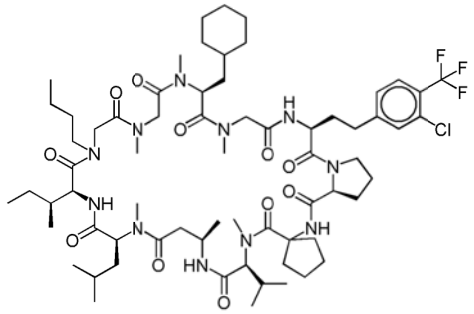
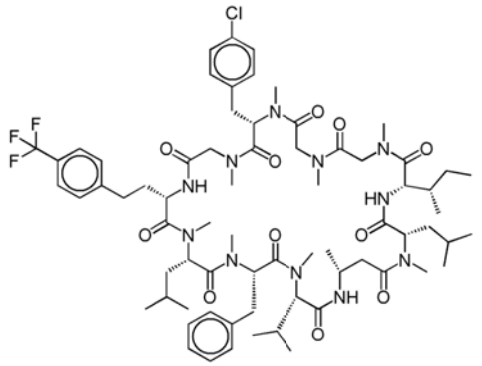
101		102	
103		104	

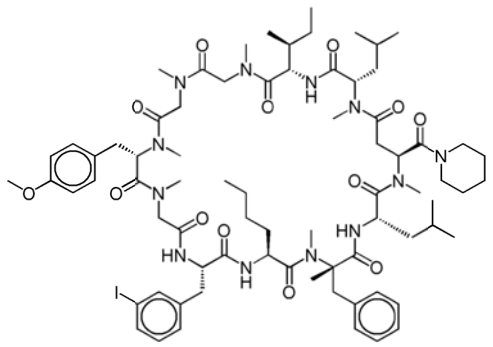
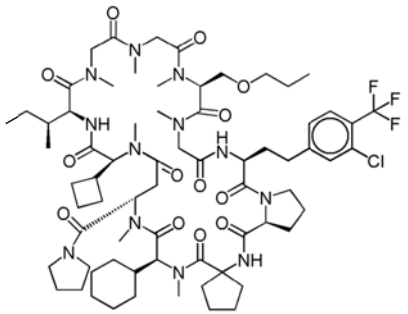
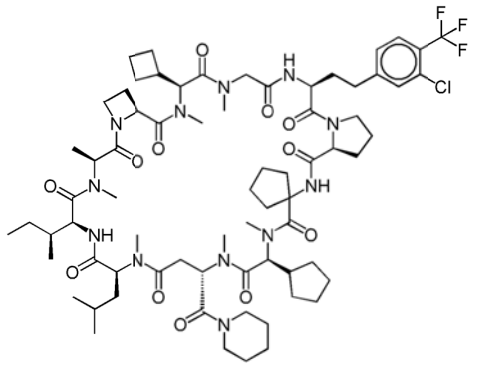
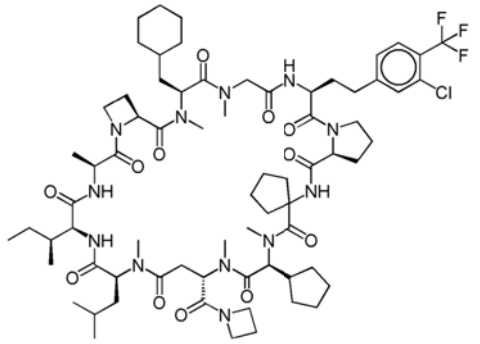
105		106	
107		108	

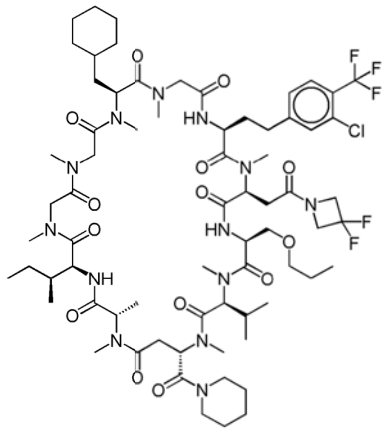
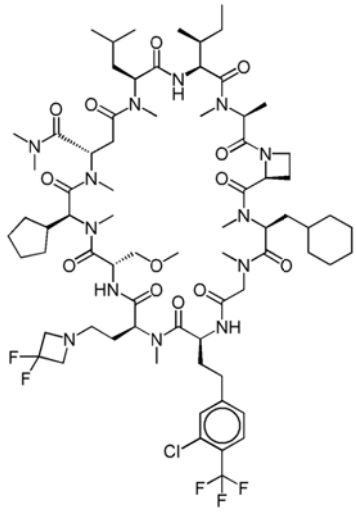
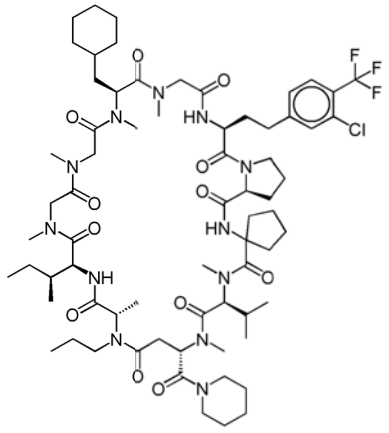
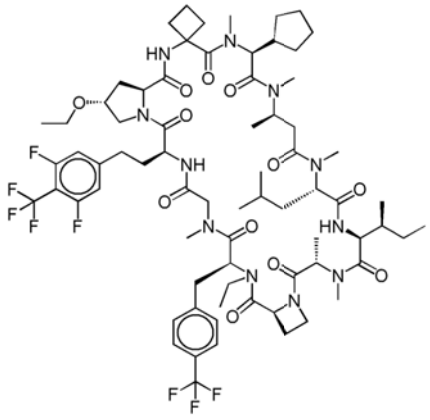
109		110	
111		112	

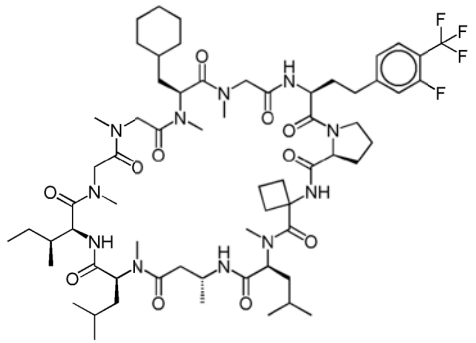
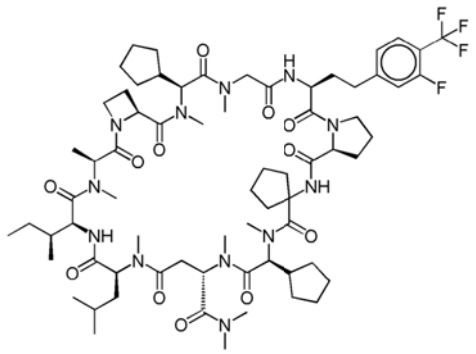
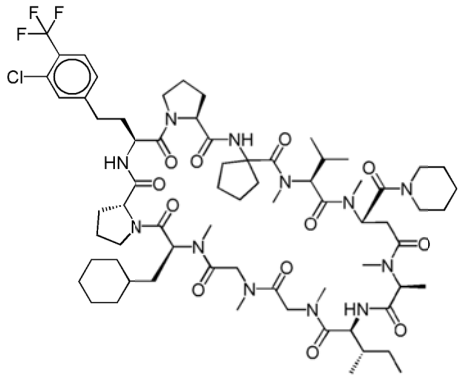
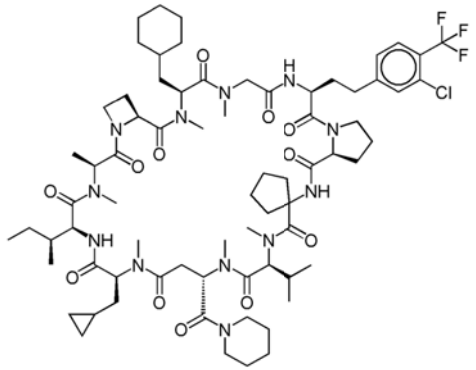
114	116
113	115

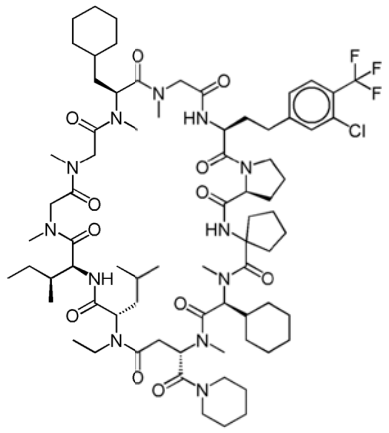
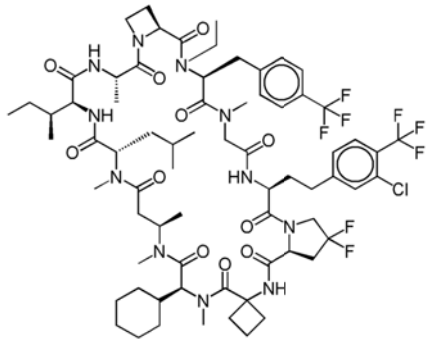
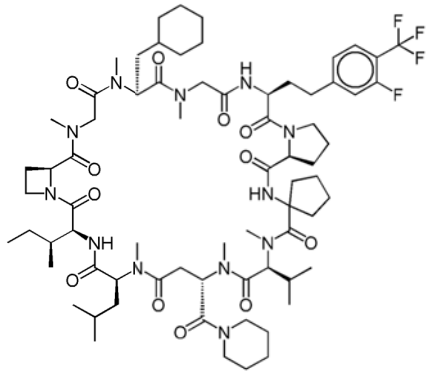
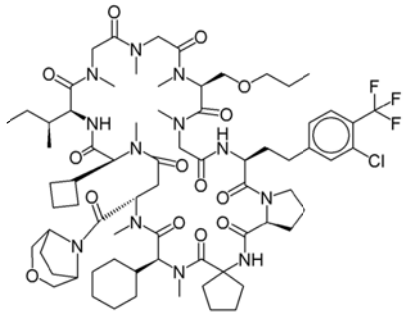
117		118	
119		120	

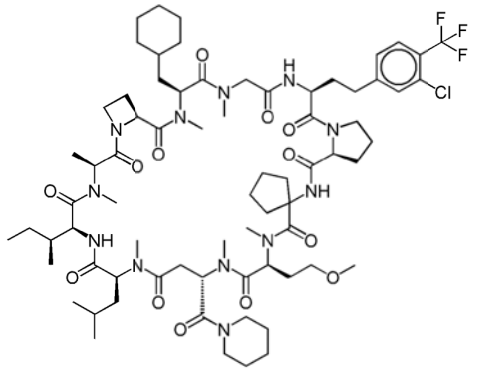
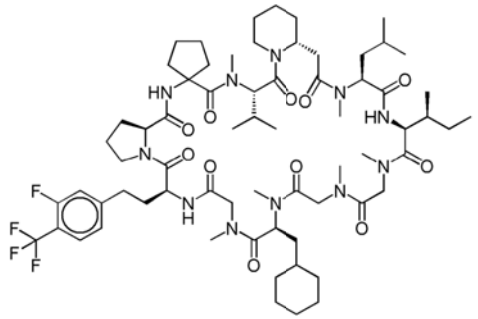
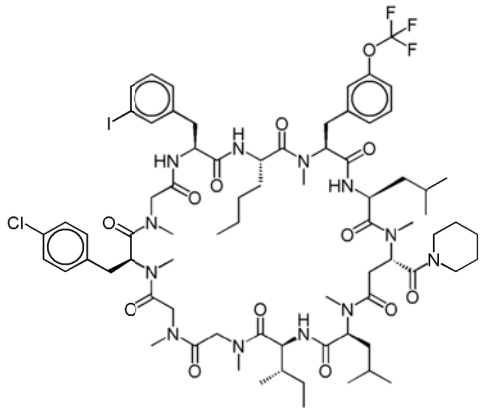
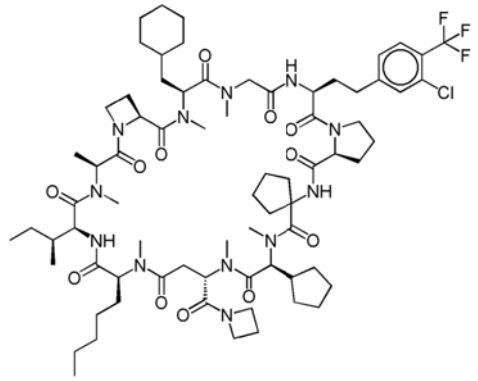
121		122	
123		124	

125		126	
127		128	

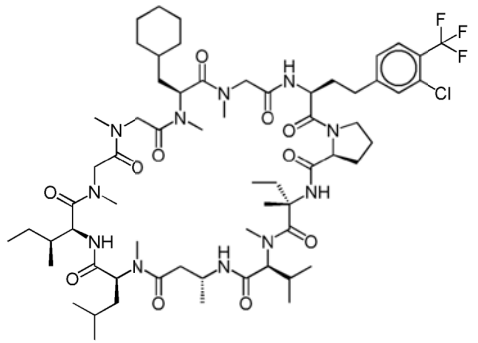
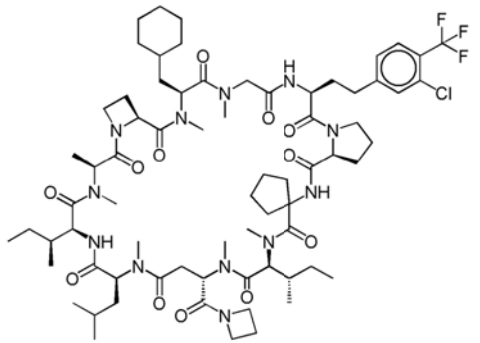
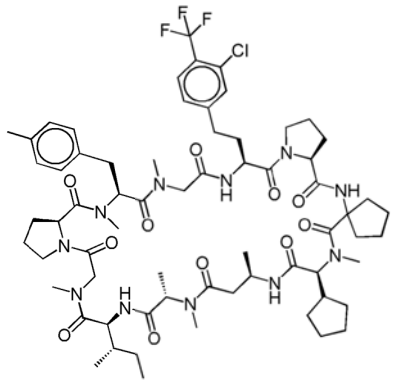
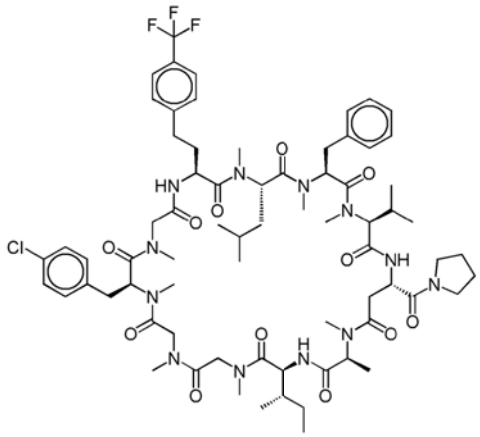
129		130	
131		132	

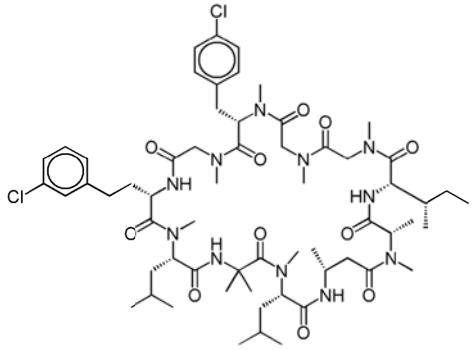
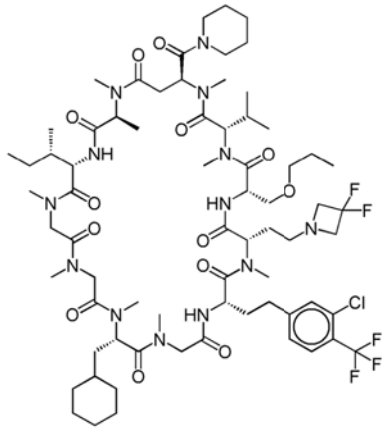
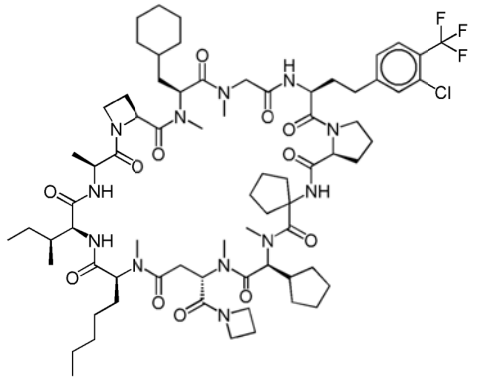
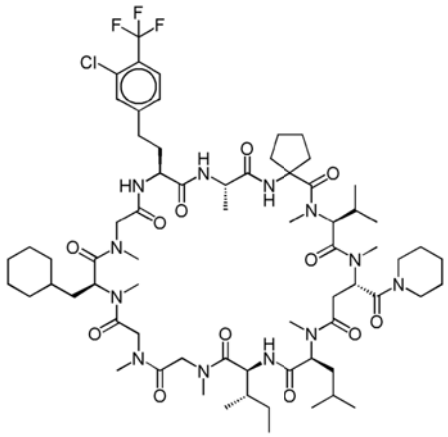
133		134	
135		136	

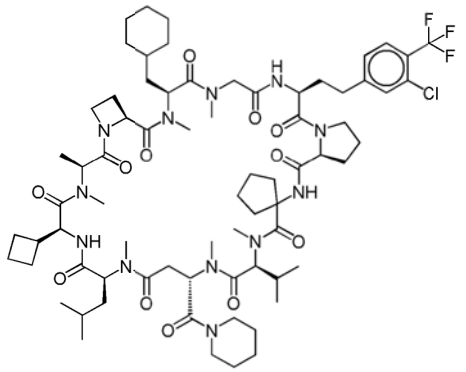
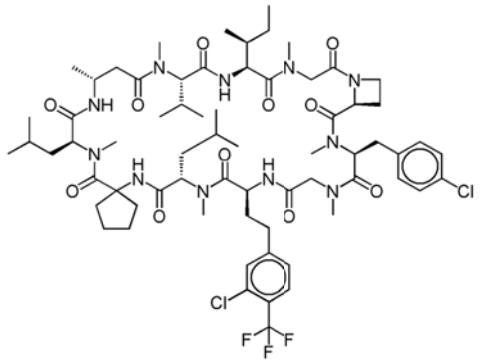
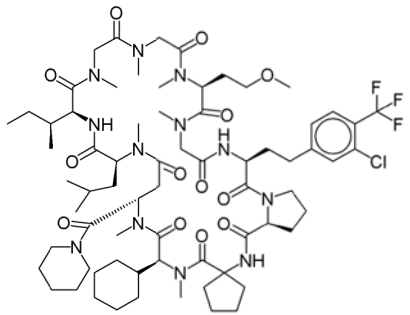
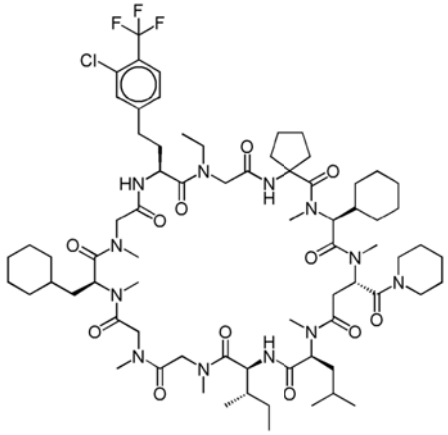
137		138	
139		140	

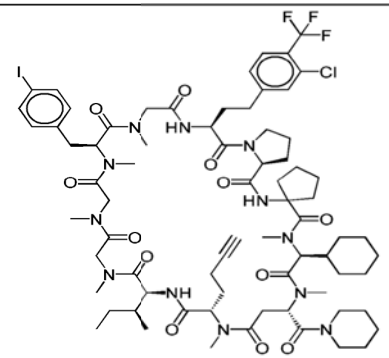
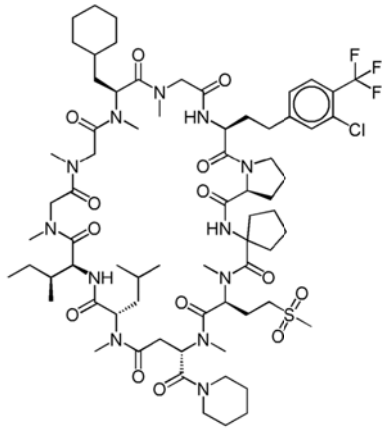
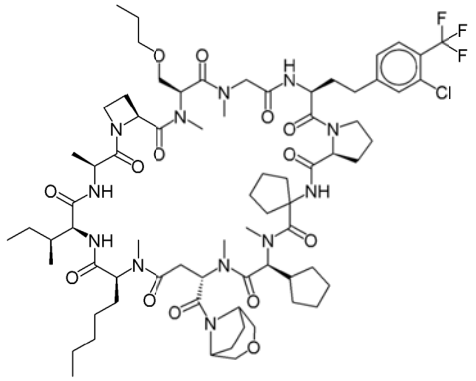
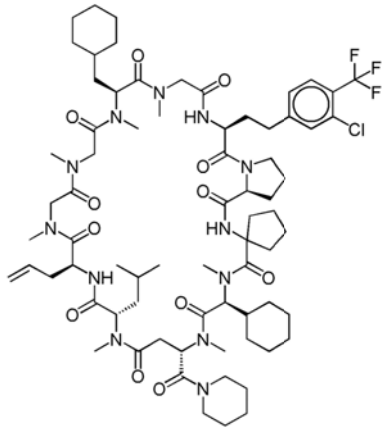
141		142	
143		144	

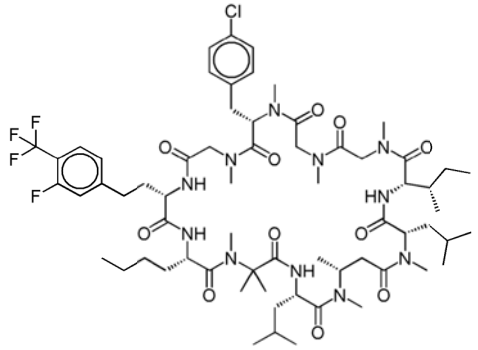
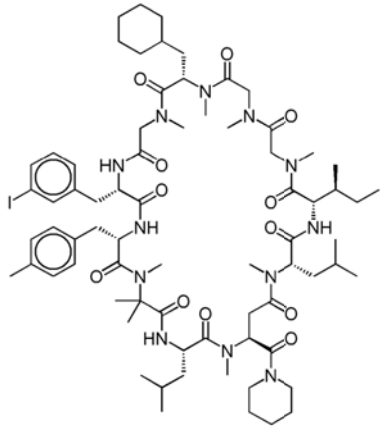
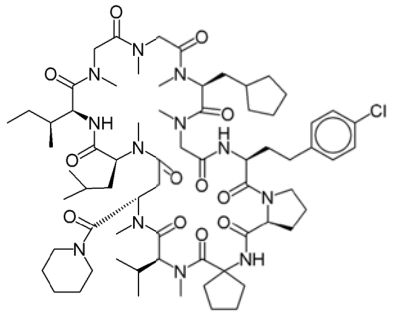
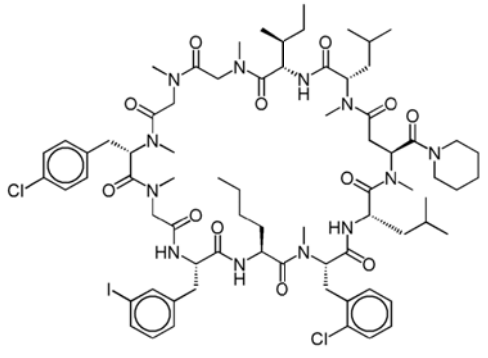
146	148
145	147

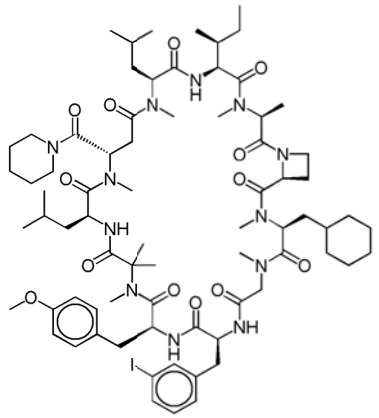
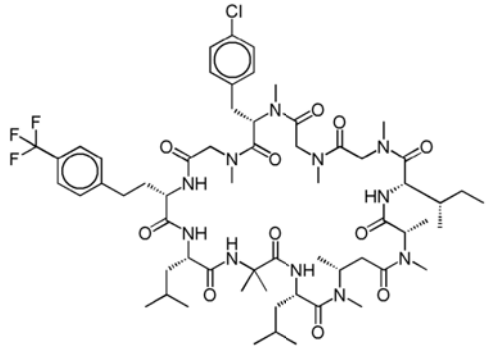
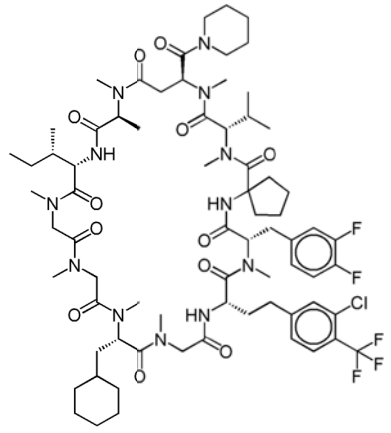
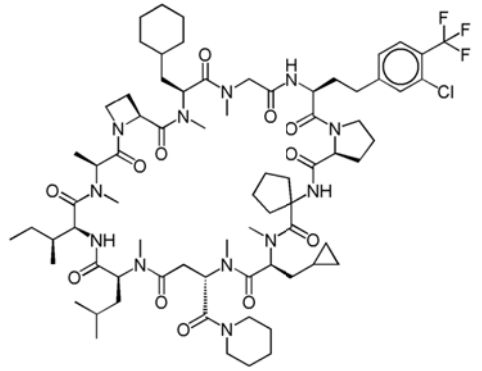
149		150	
151		152	

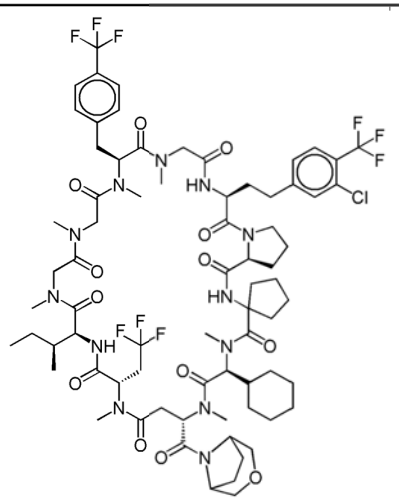
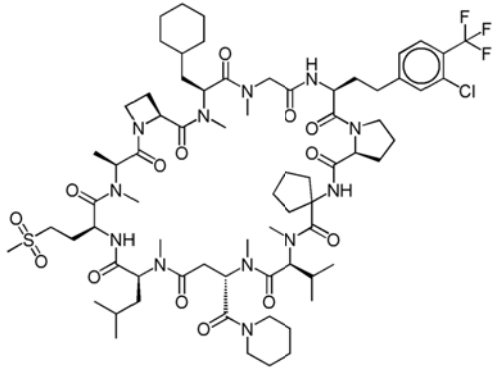
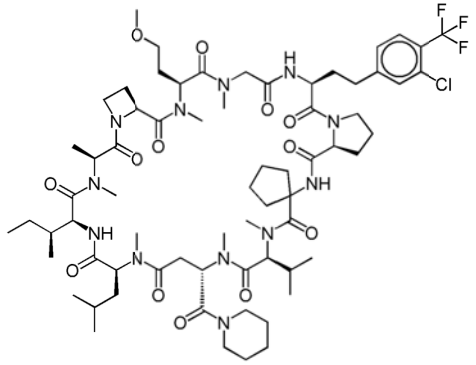
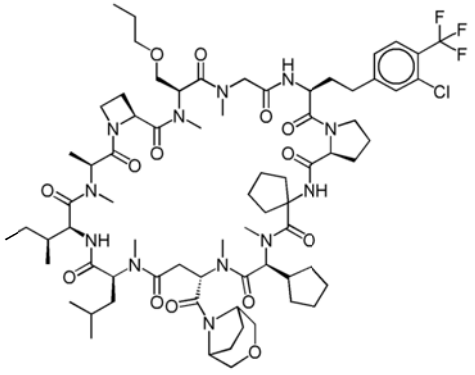
153		154	
155		156	

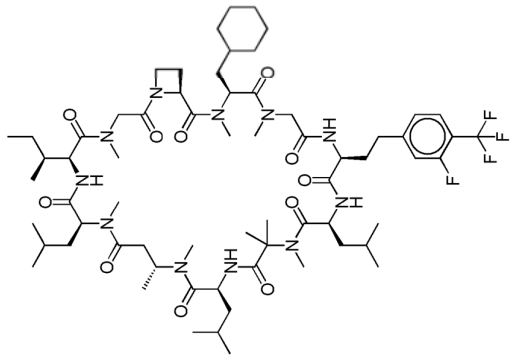
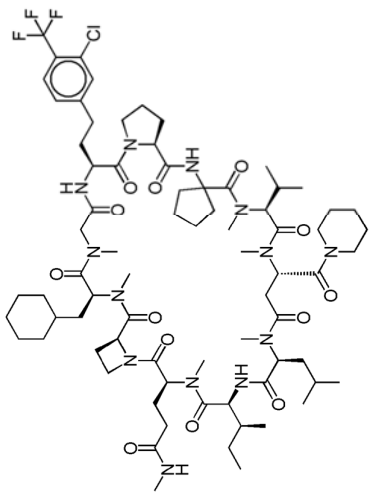
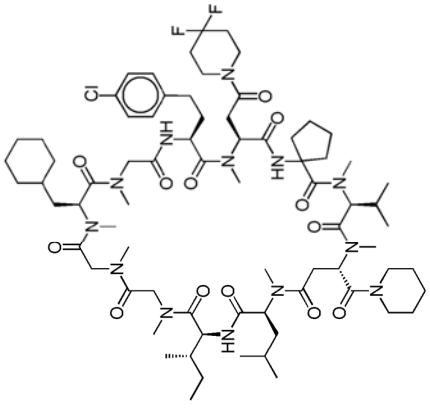
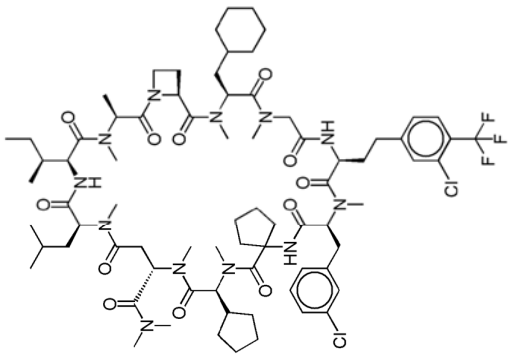
157		158	
159		160	

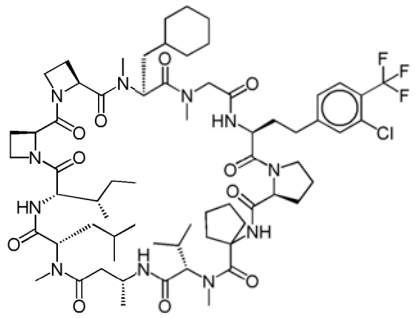
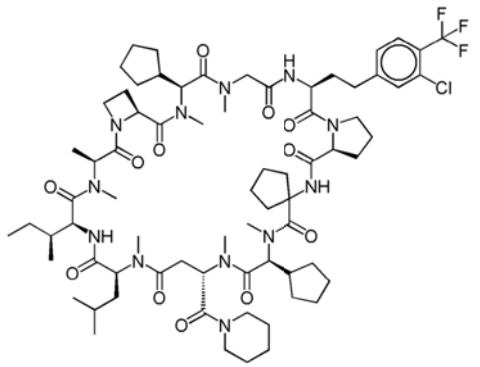
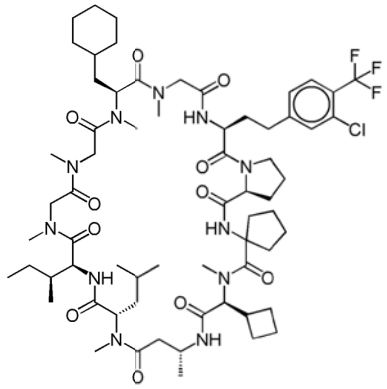
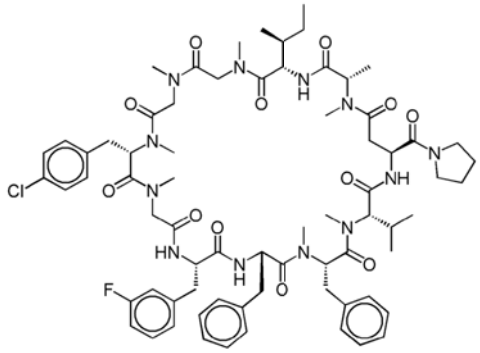
161		162	
163		164	

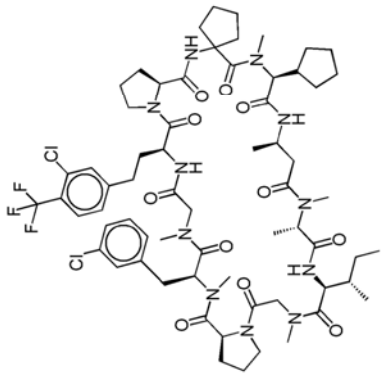
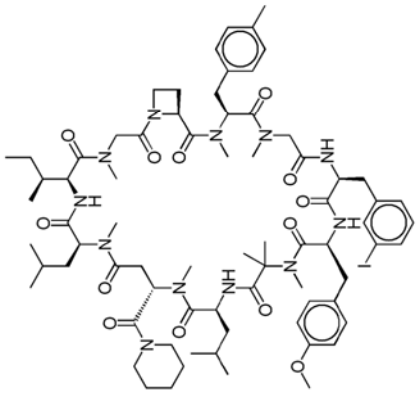
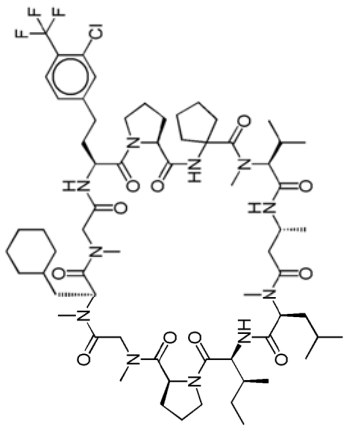
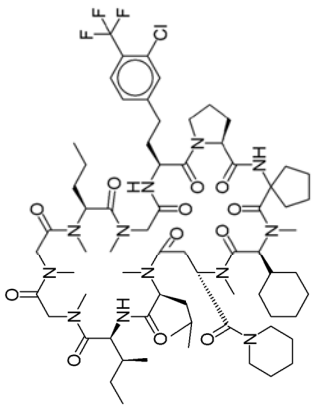
165		166	
167		168	

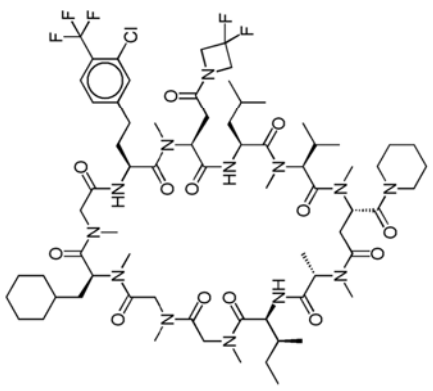
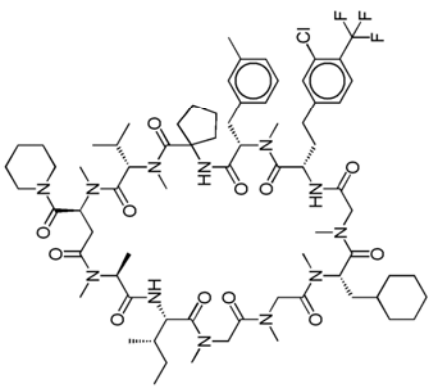
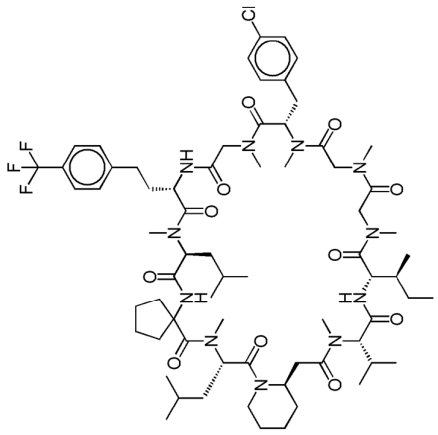
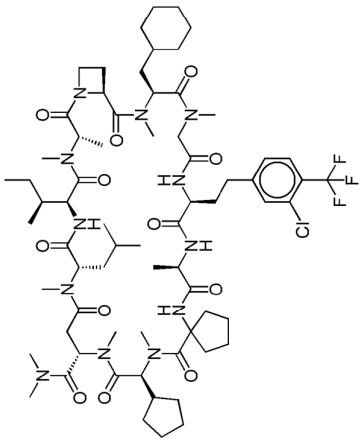
169		170	
171		172	

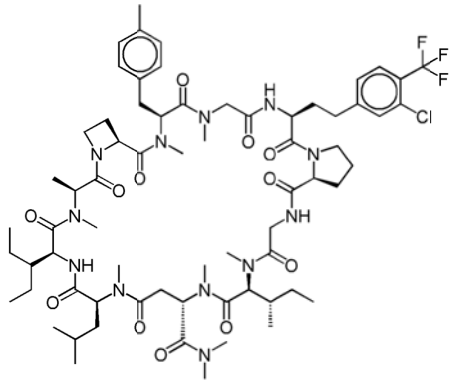
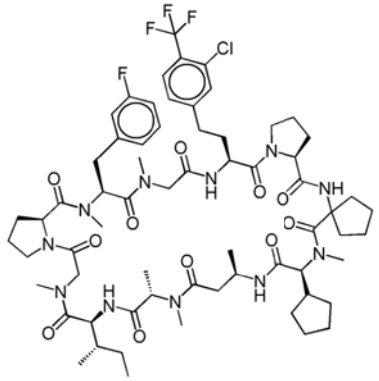
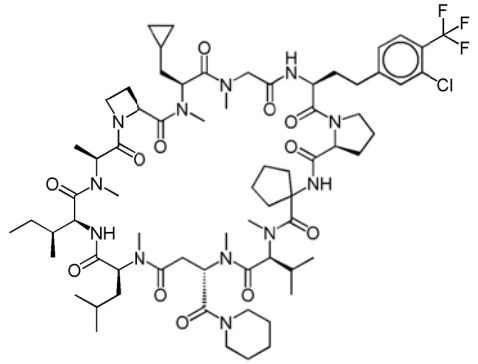
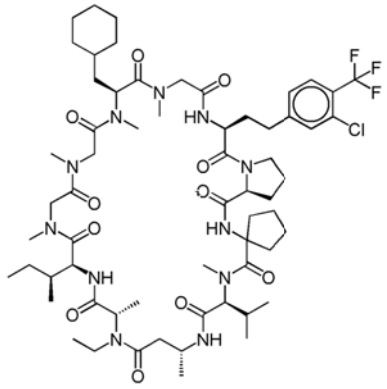
173		174	
175		176	

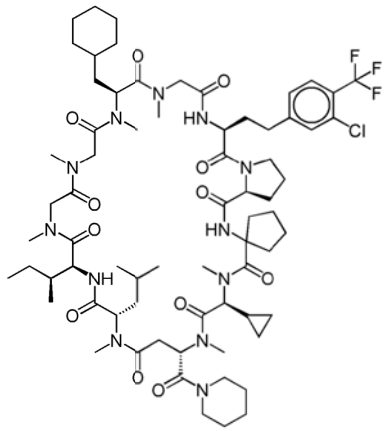
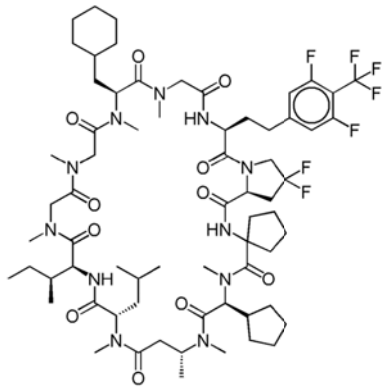
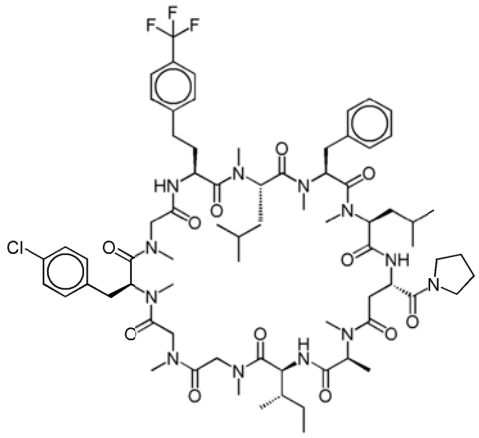
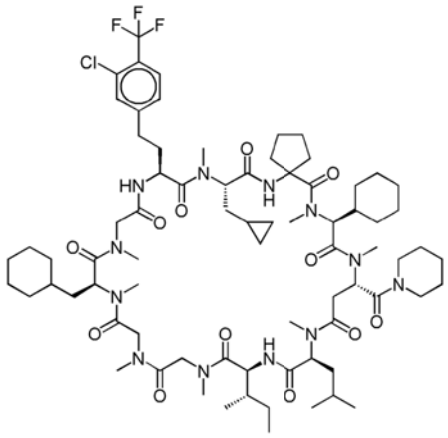
	
178	180
	
177	179

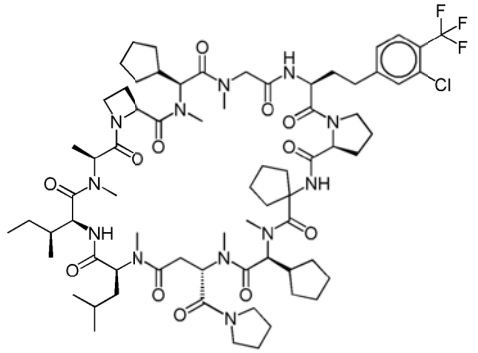
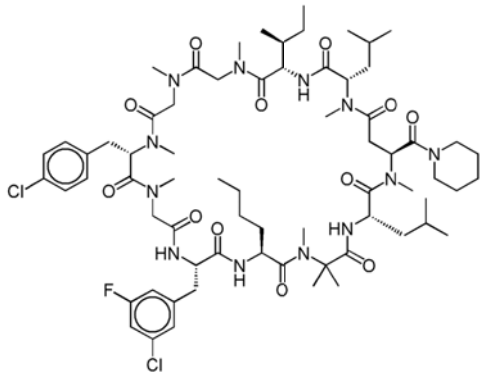
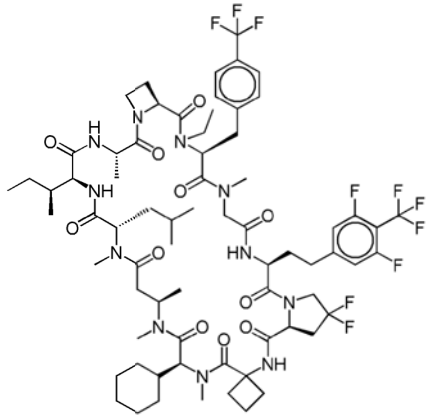
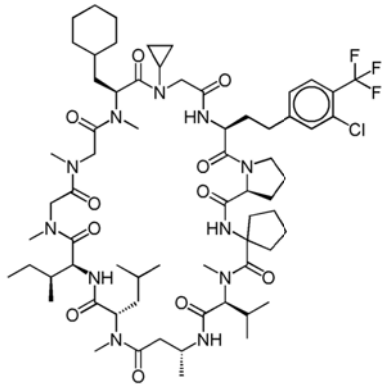
181		182	
183		184	

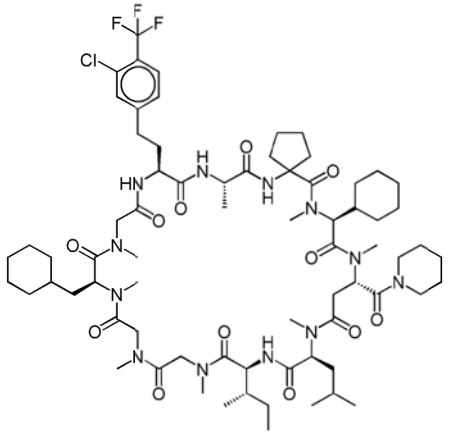
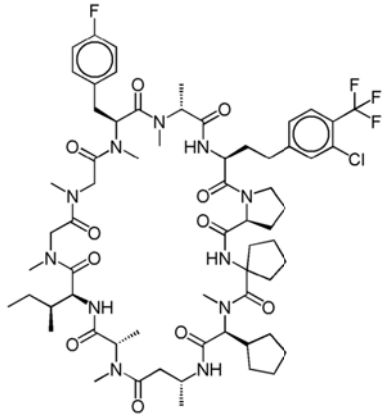
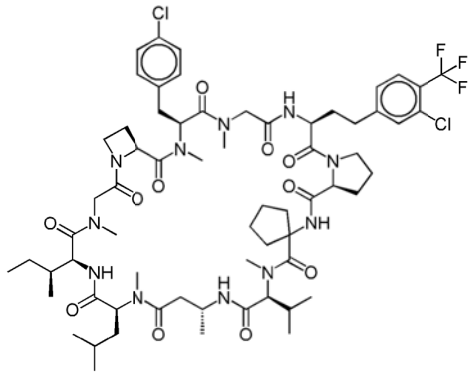
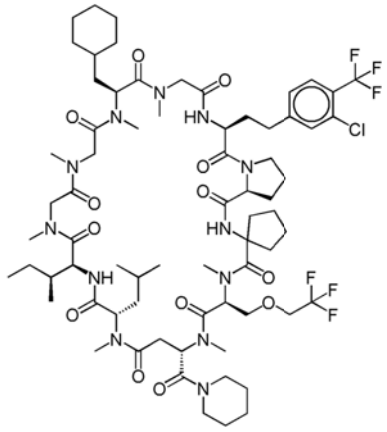
	
186	188
	
185	187

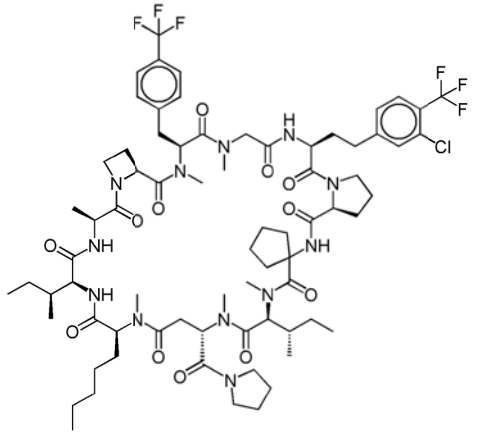
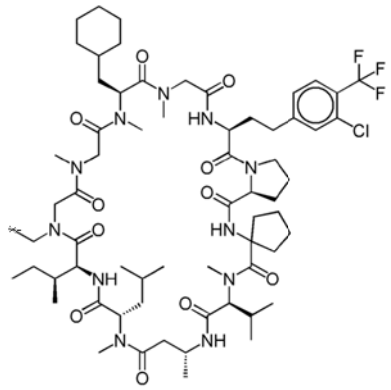
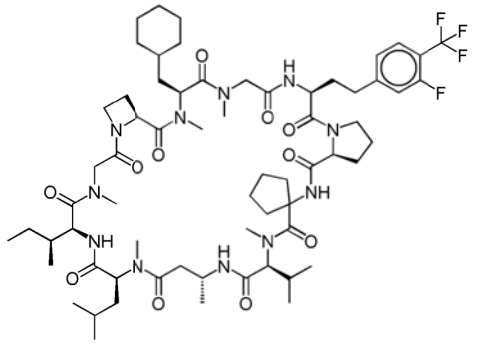
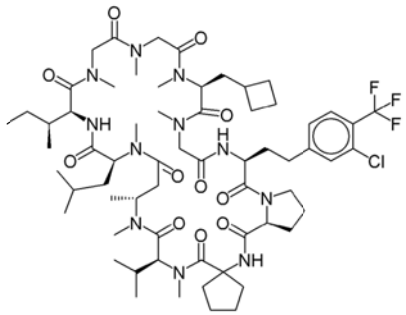
	
190	192
	
189	191

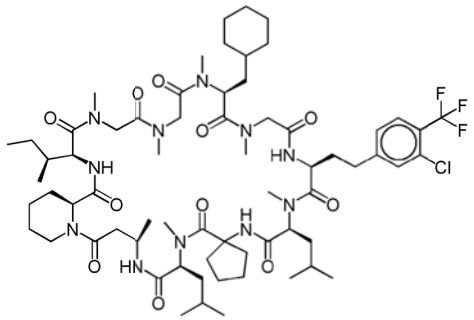
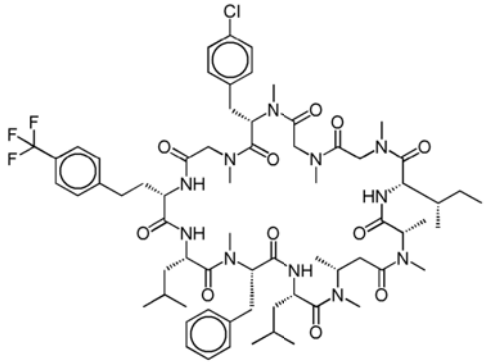
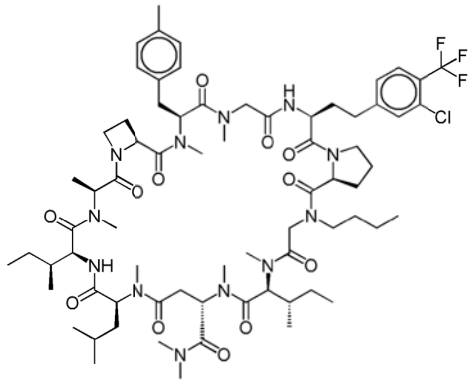
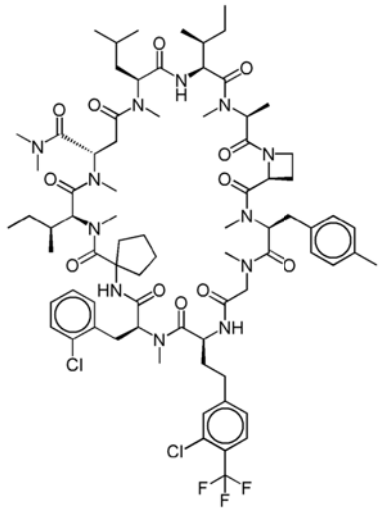
193		194	
195		196	

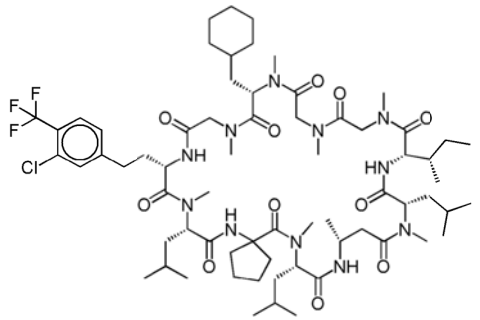
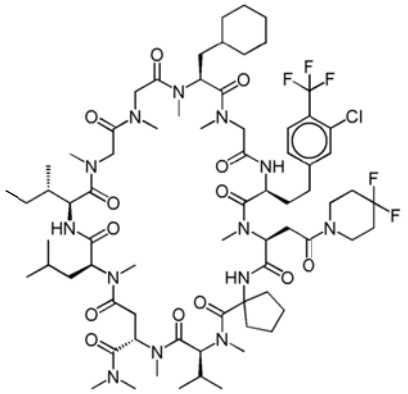
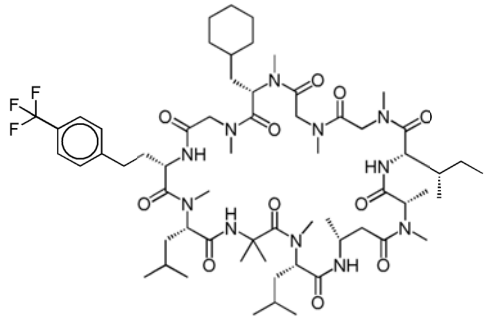
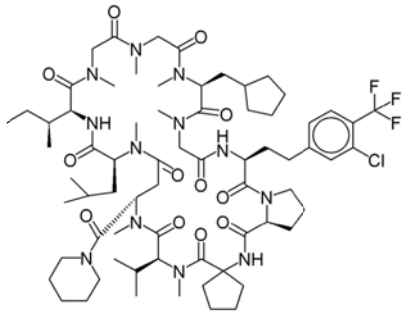
197		198	
199		200	

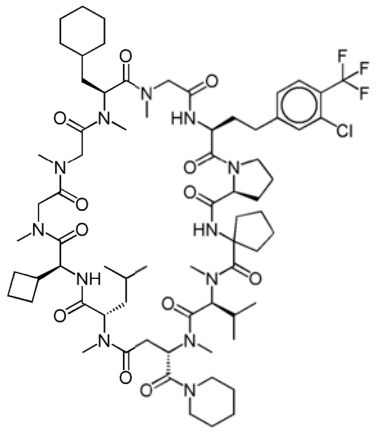
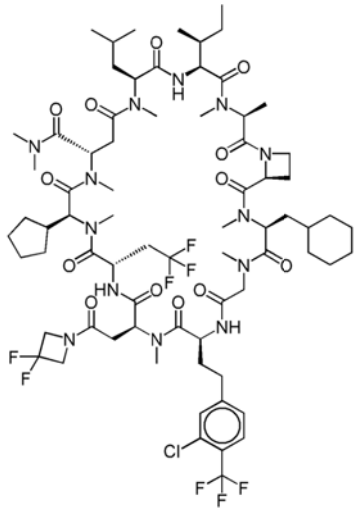
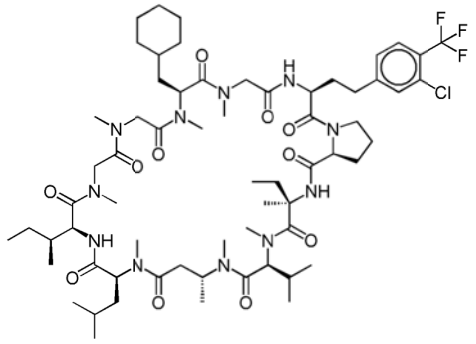
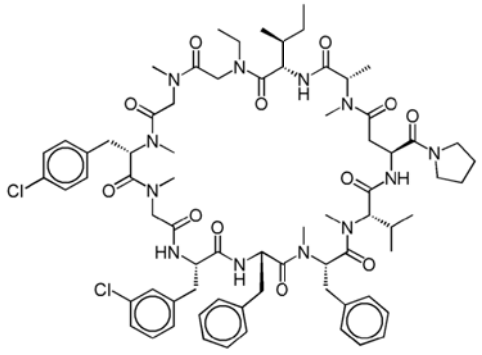
201		202	
203		204	

205		206	
207		208	

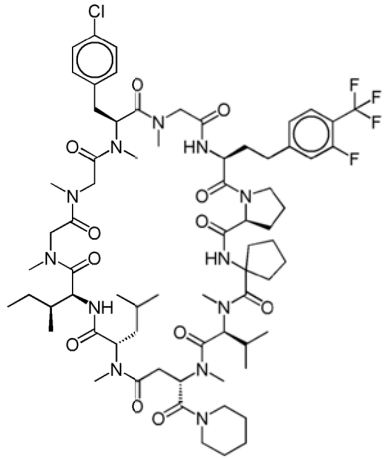
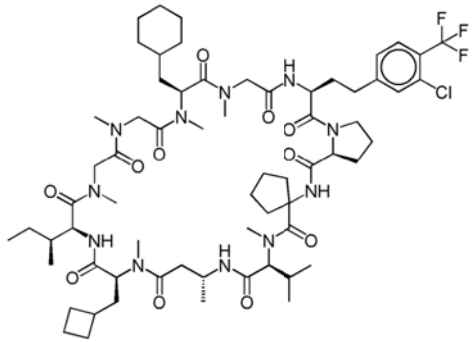
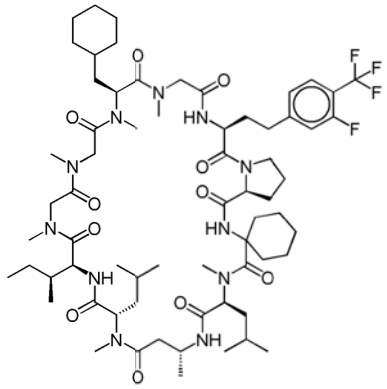
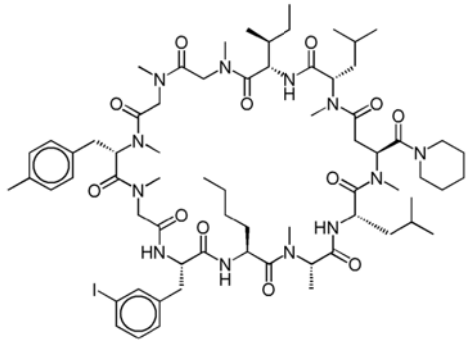
209		210	
211		212	

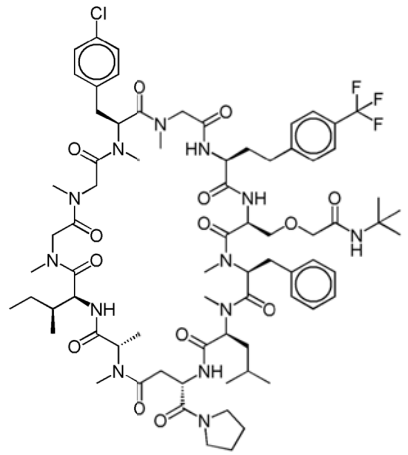
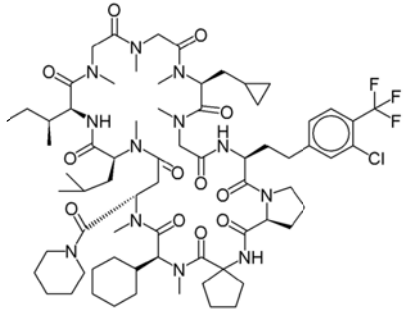
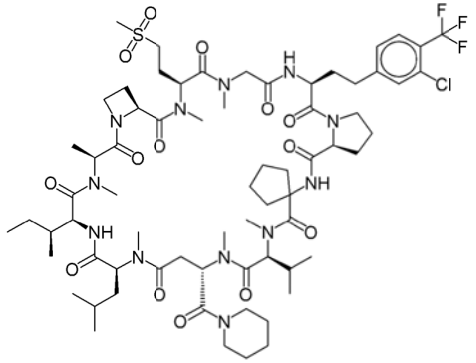
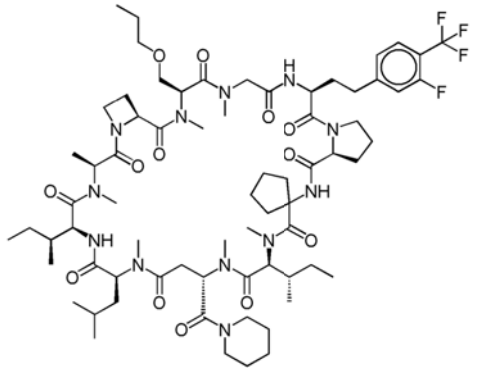
213		214	
215		216	

217		218	
219		220	

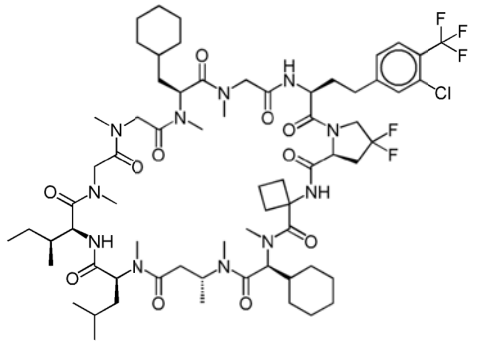
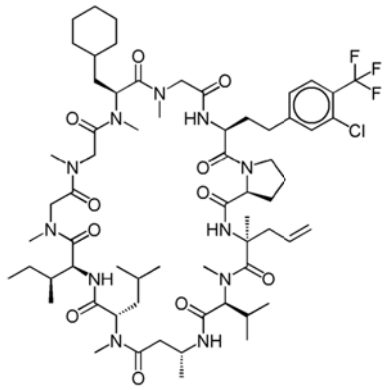
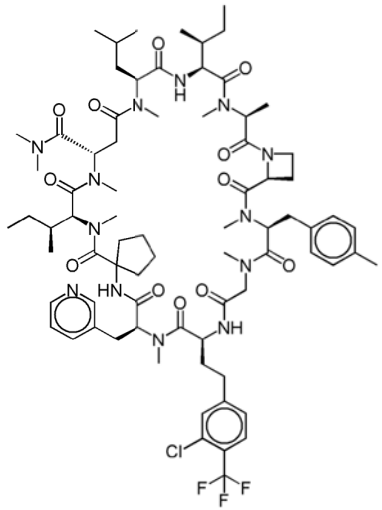
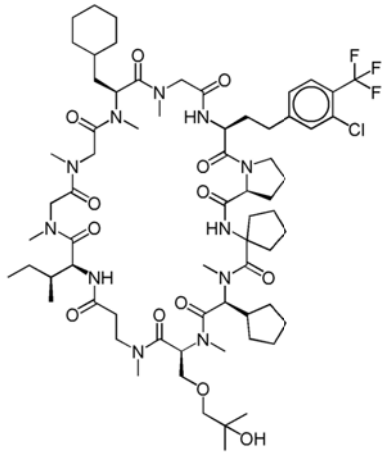
221		222	
223		224	

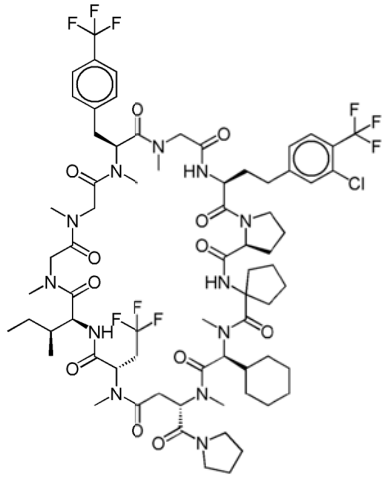
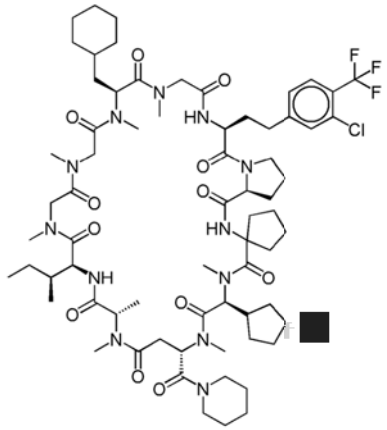
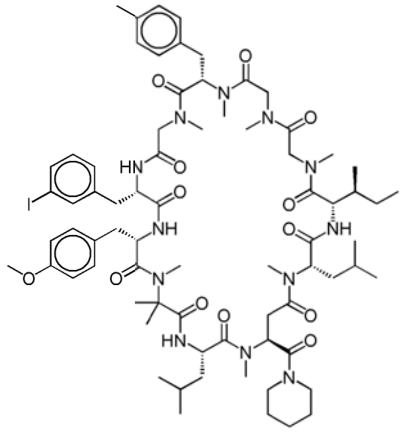
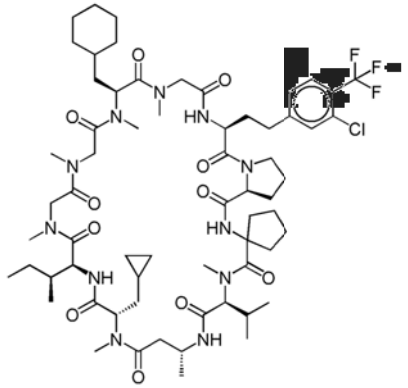
226	228
225	227

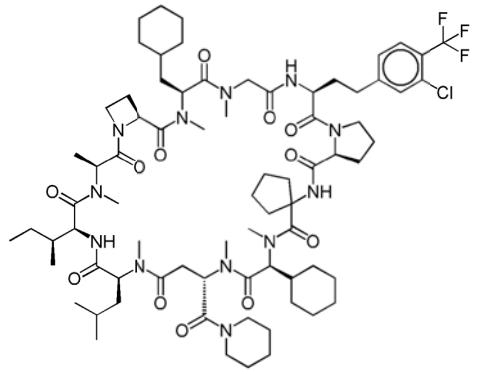
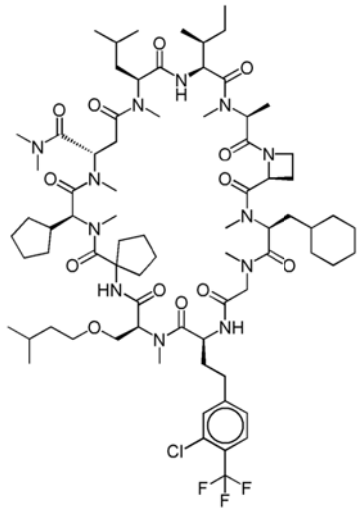
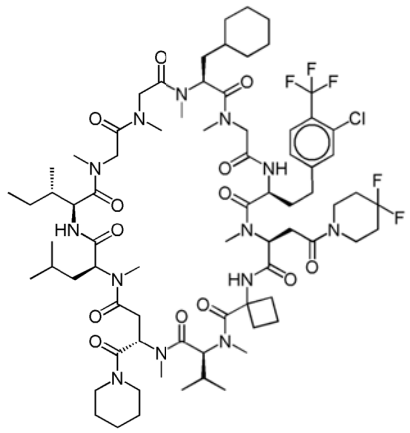
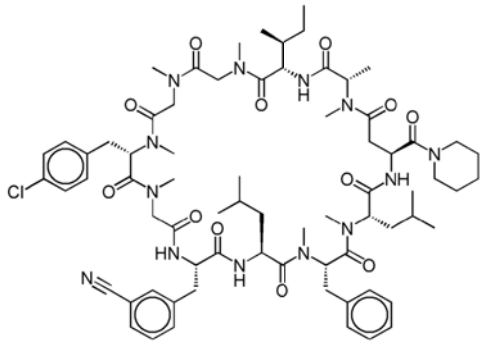
229		230	
231		232	

233		234	
235		236	

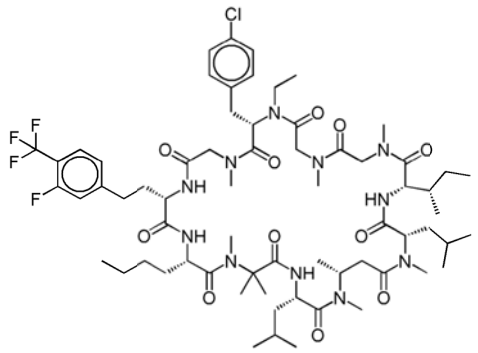
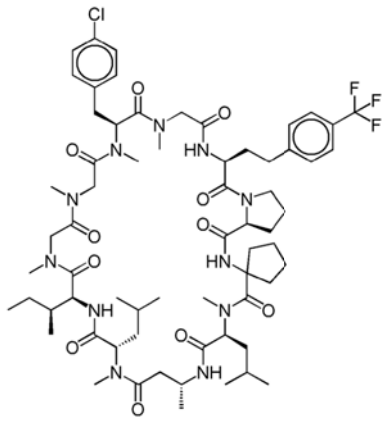
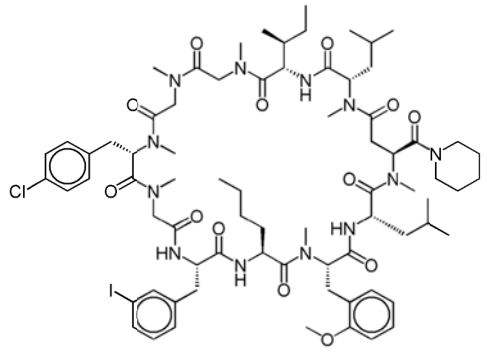
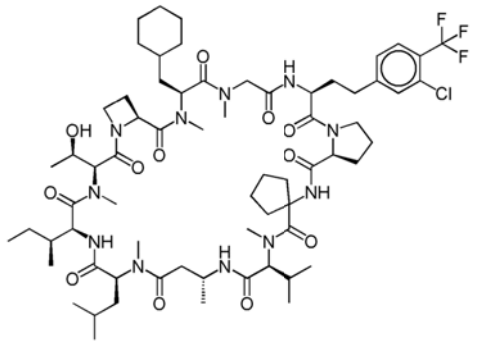
238	240
237	239

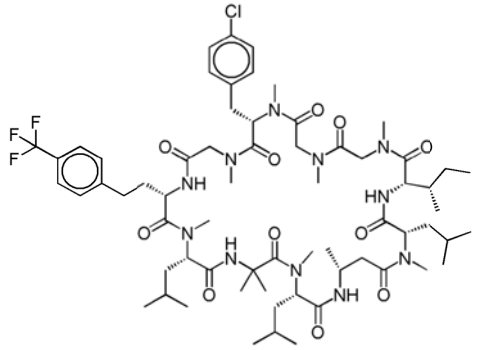
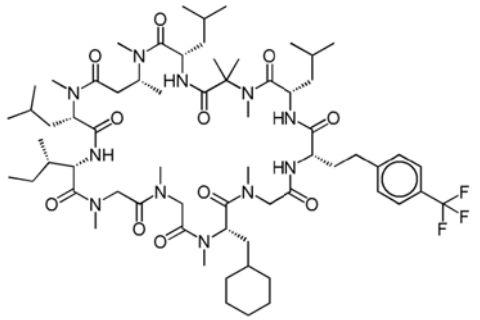
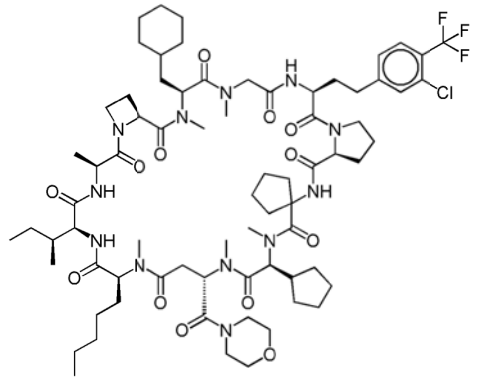
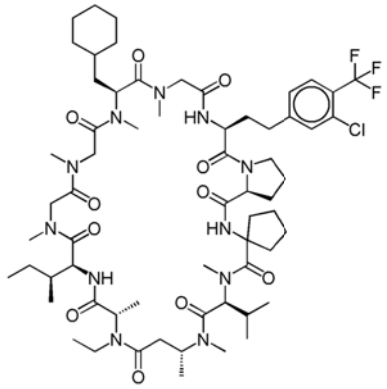
241		242	
243		244	

245		246	
247		248	

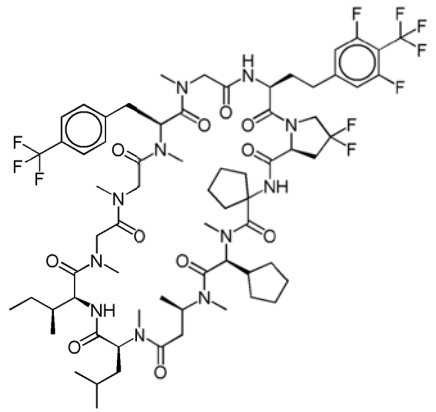
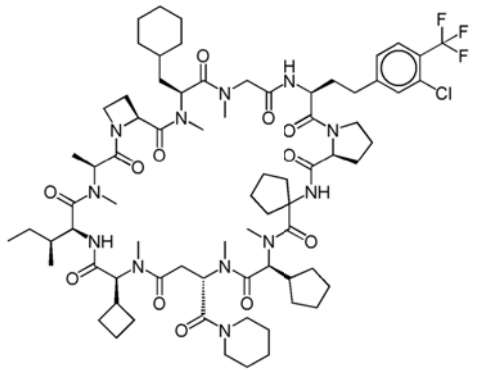
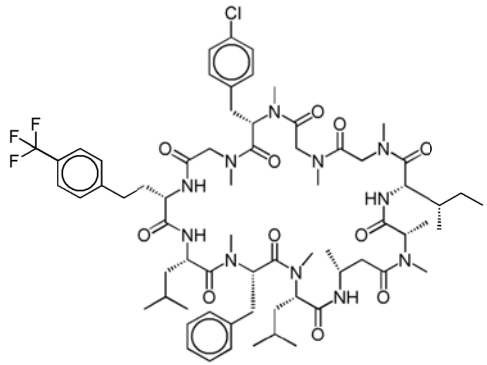
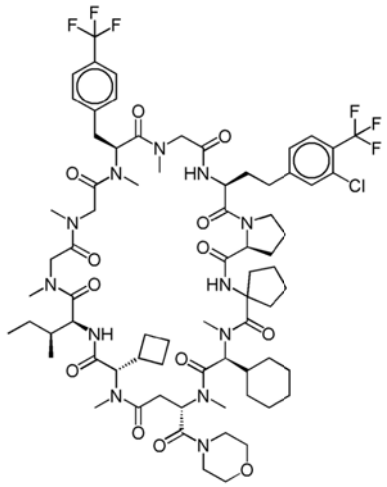
249		250	
251		252	

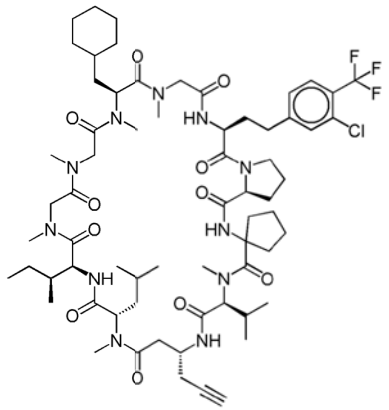
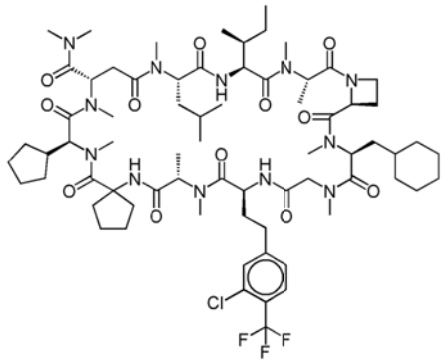
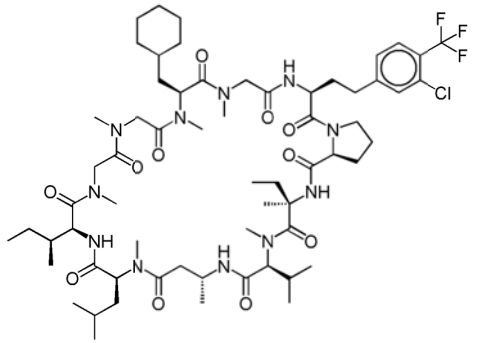
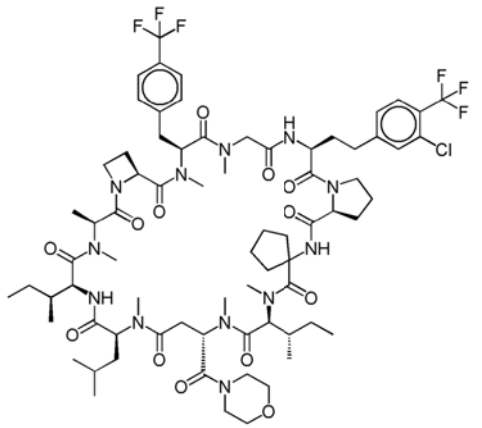
254	256
253	255

257		258	
259		260	

261		262	
263		264	

266	268
265	267

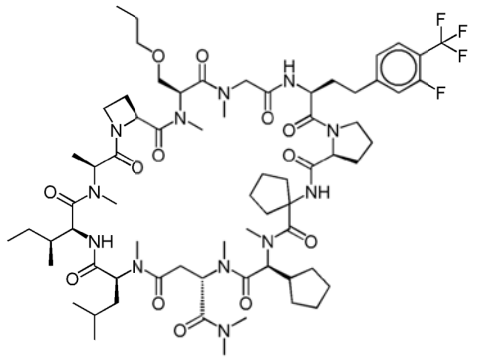
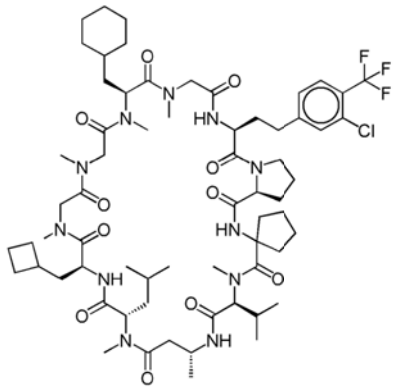
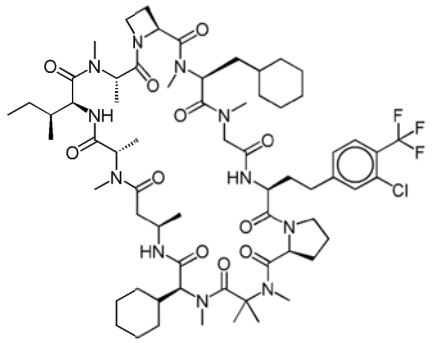
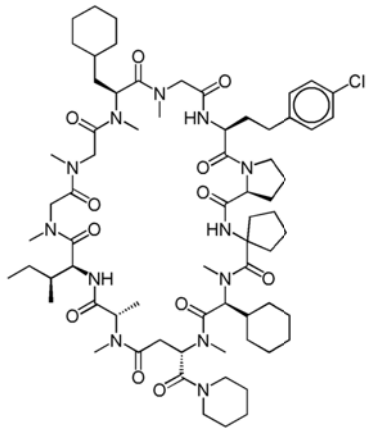
269		270	
271		272	

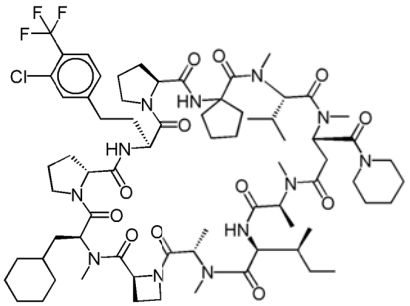
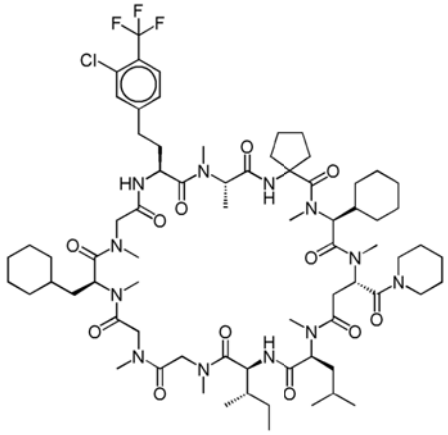
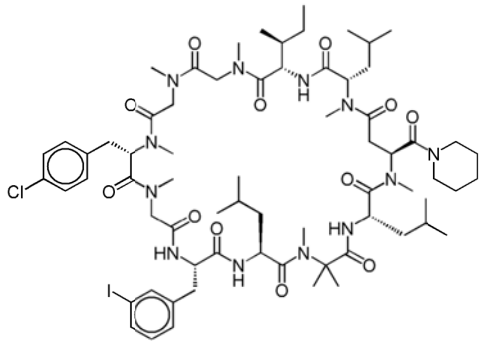
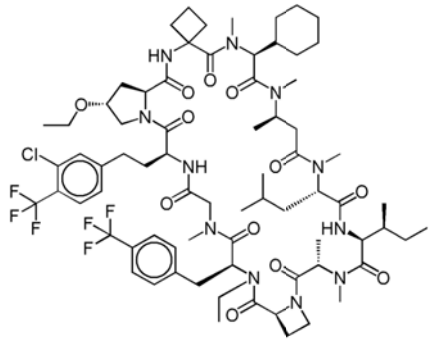
273		274	
275		276	

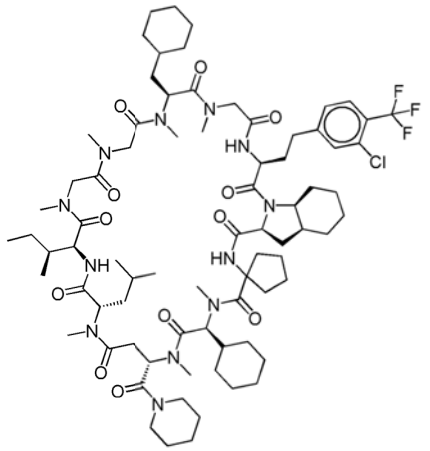
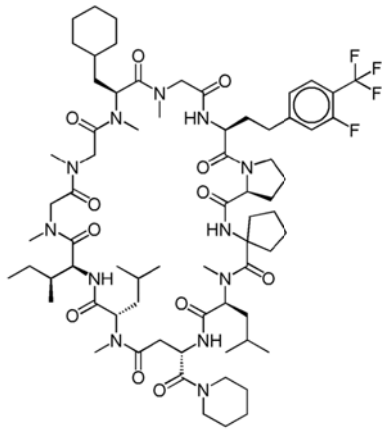
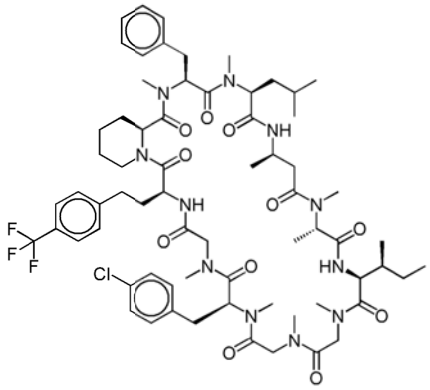
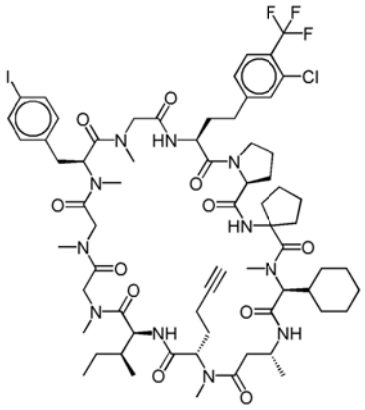
278	280
277	279

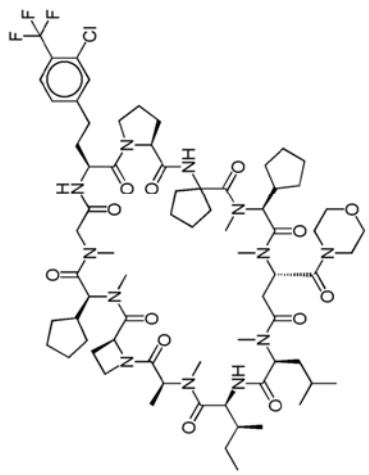
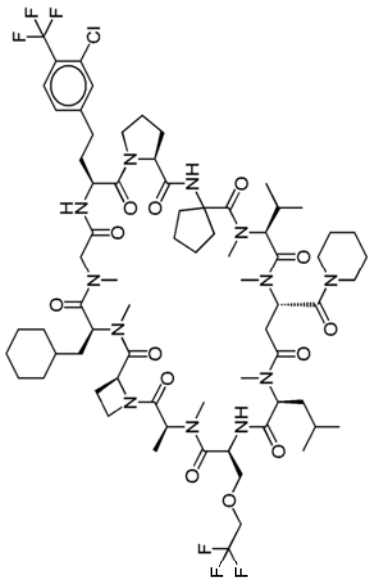
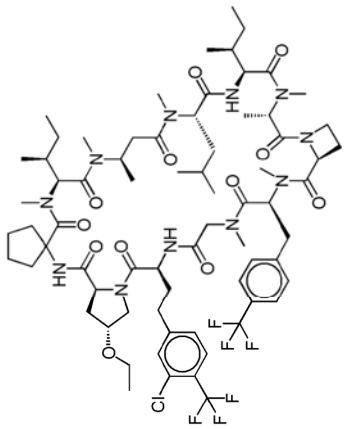
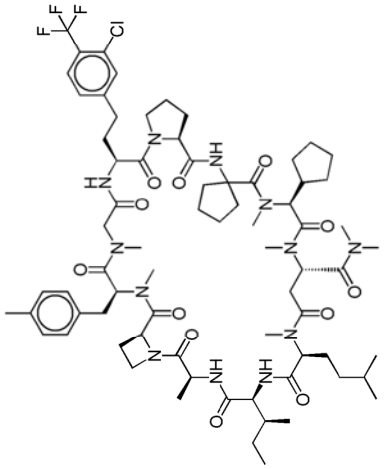
282	284
281	283

286	288
285	287

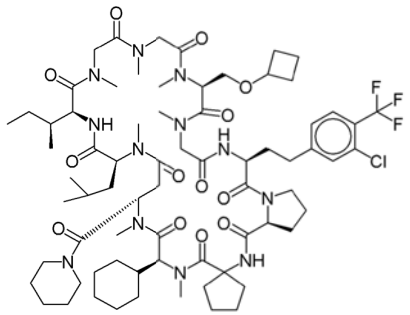
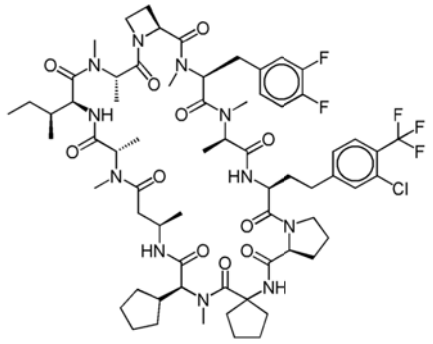
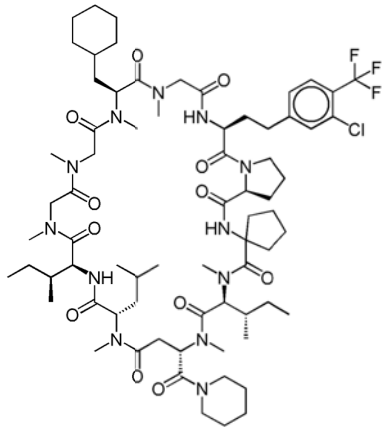
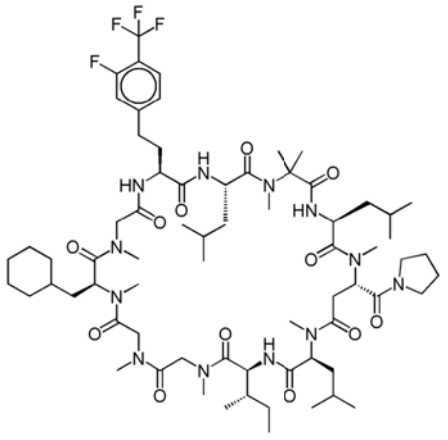
289		290	
291		292	

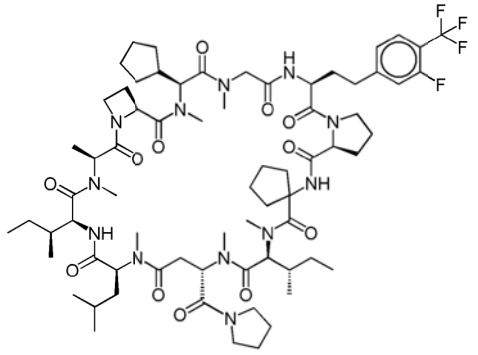
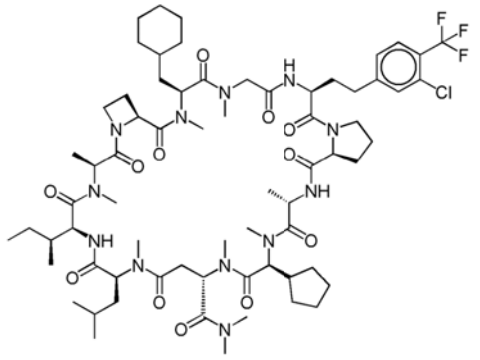
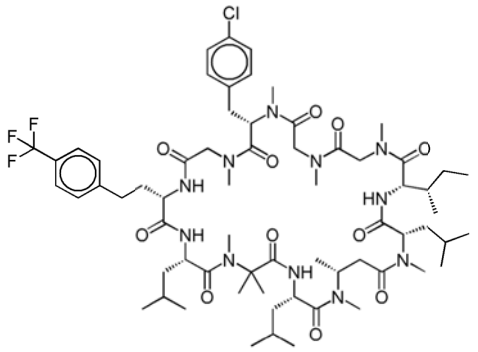
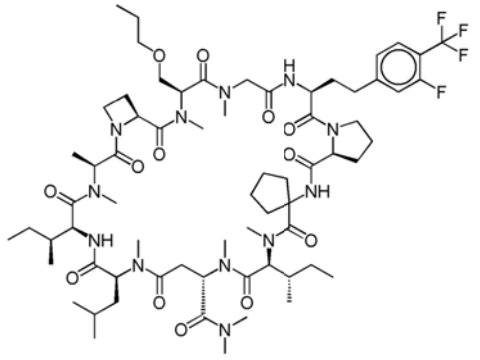
293		294	
295		296	

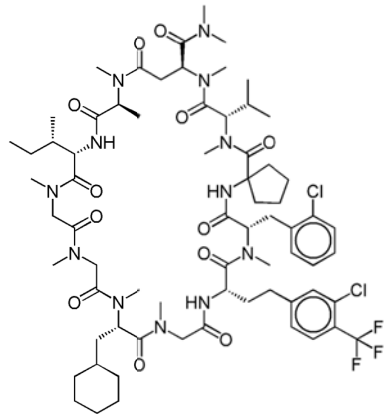
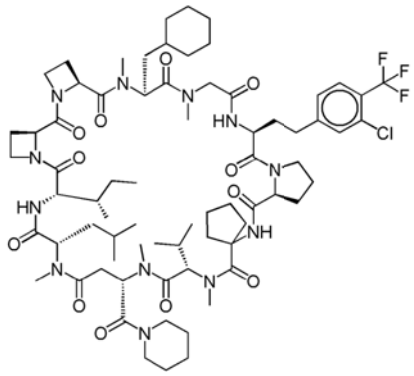
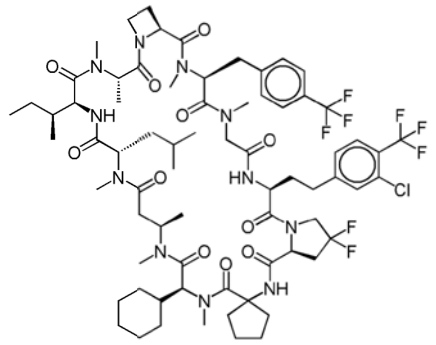
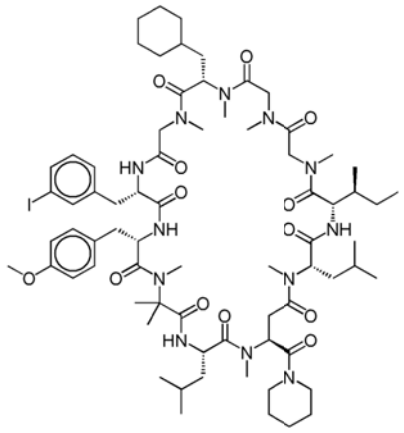
297		298	
299		300	

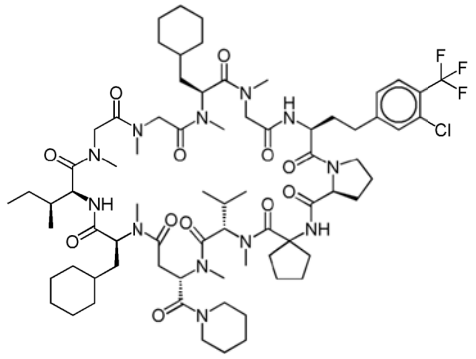
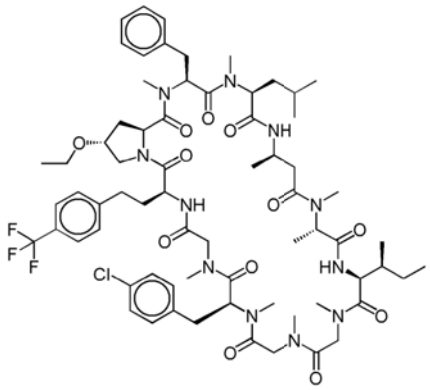
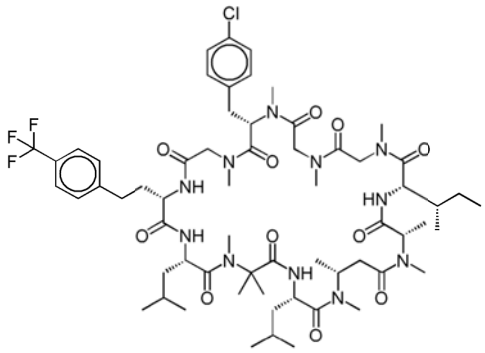
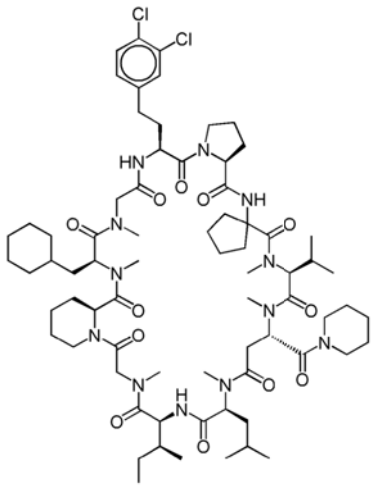
	
302	304
	
301	303

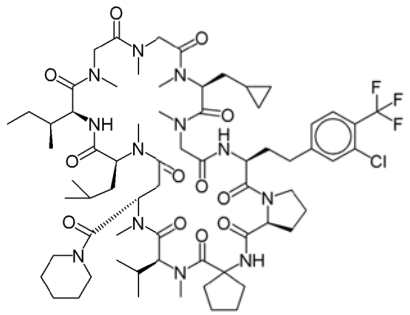
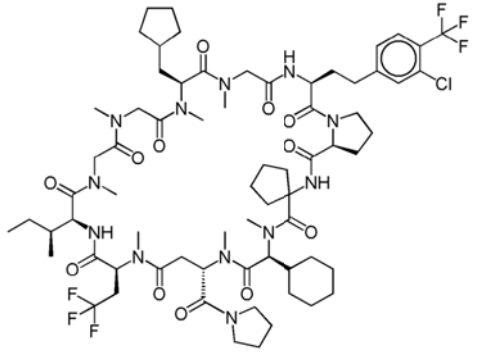
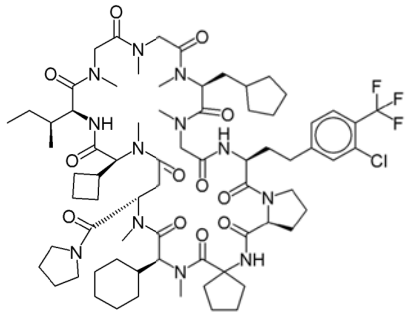
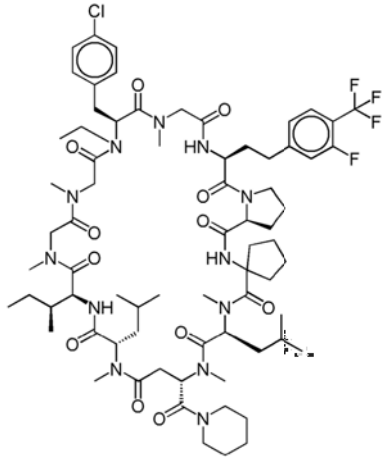
306	308
305	307

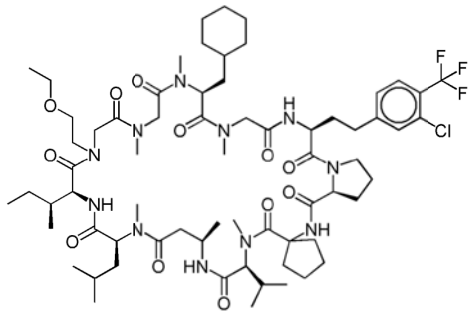
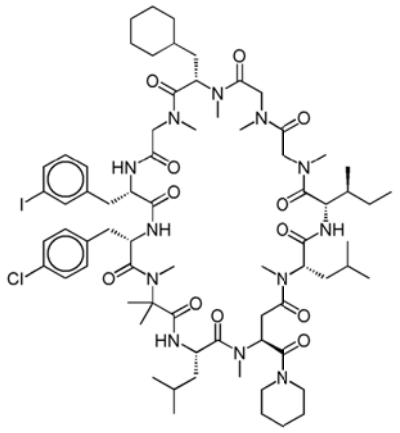
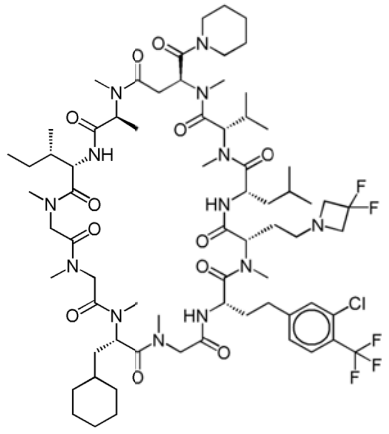
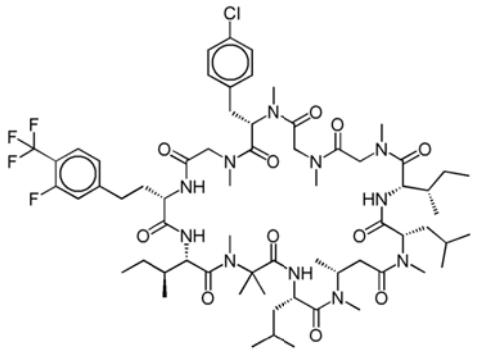
309		310	
311		312	

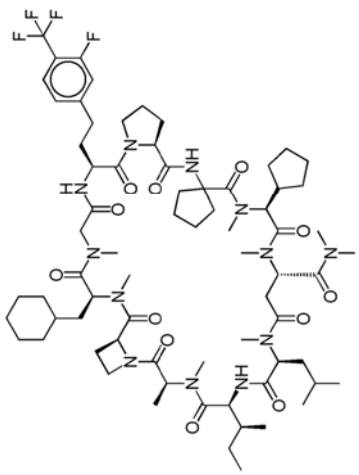
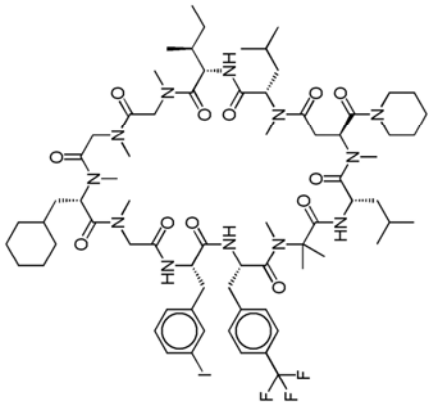
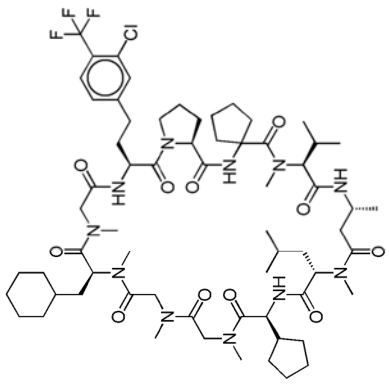
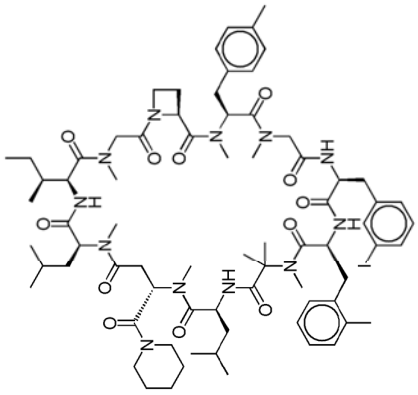
313		314	
315		316	

317		318	
319		320	

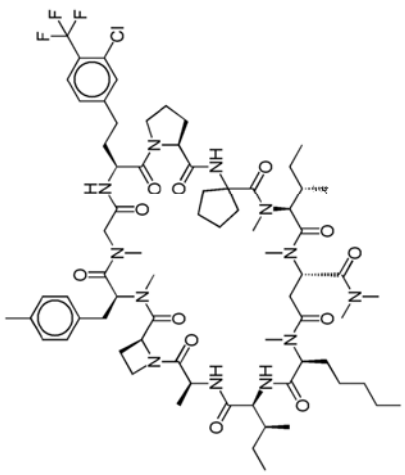
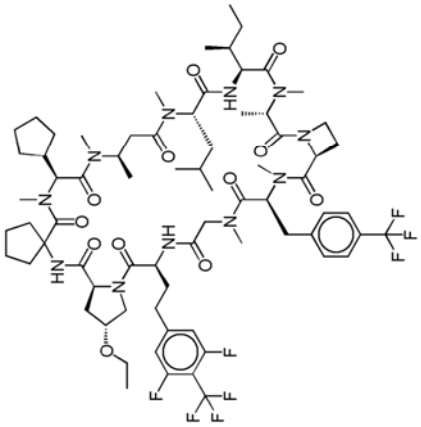
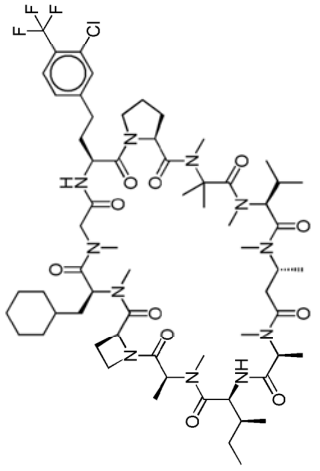
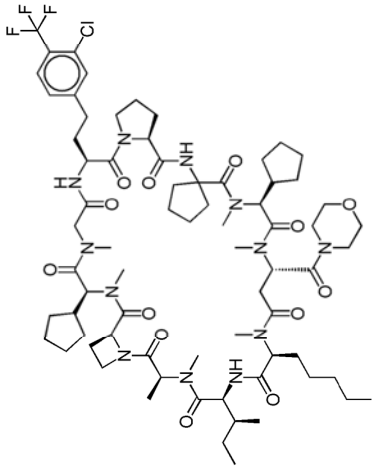
321		322	
323		324	

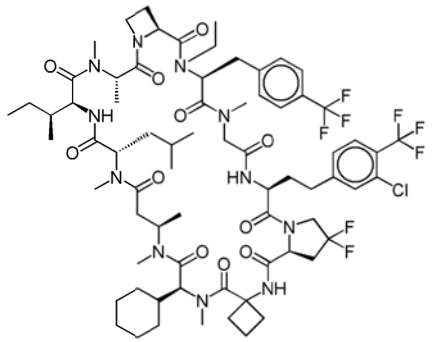
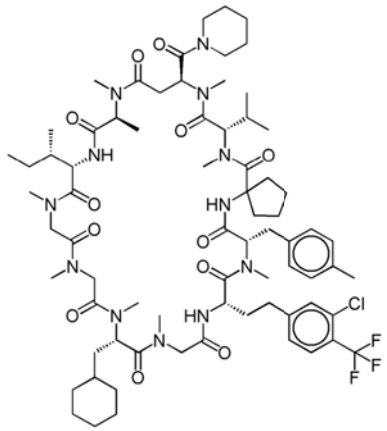
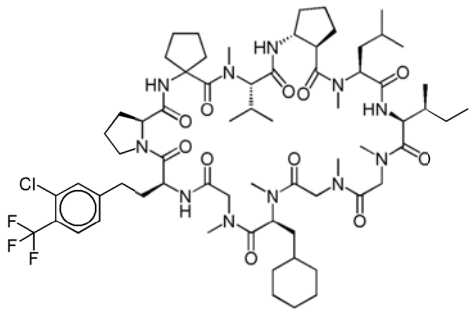
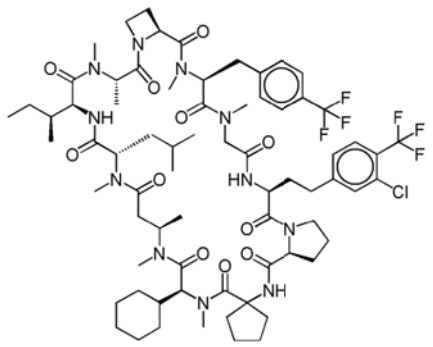
325		326	
327		328	

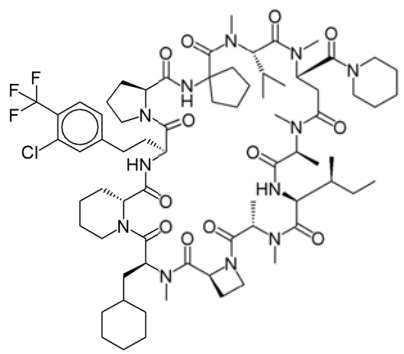
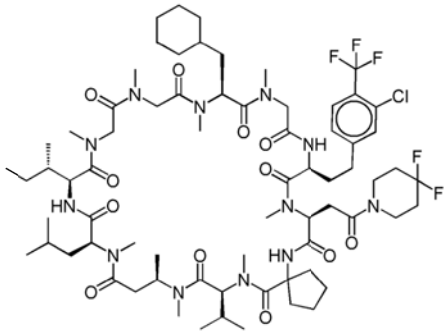
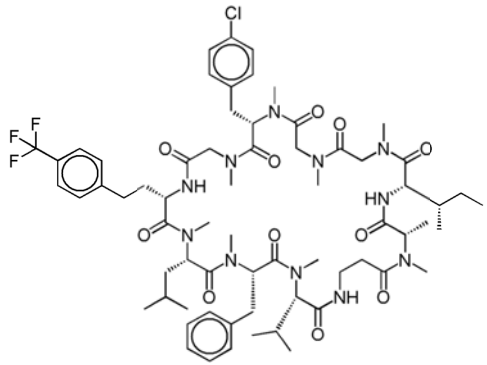
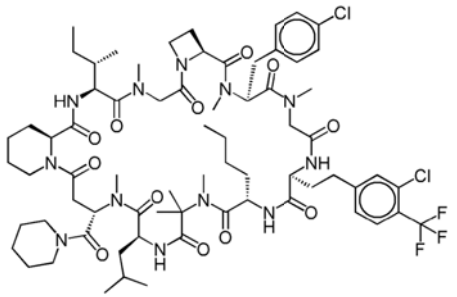
329		330	
331		332	

	
334	336
	
333	335

338	340
337	339

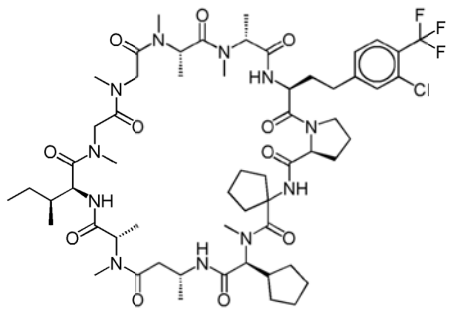
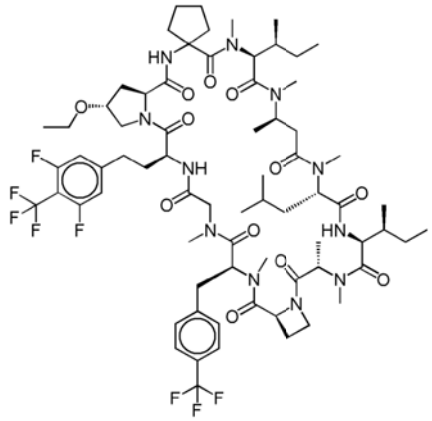
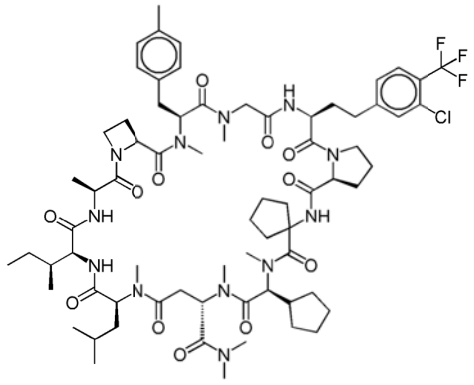
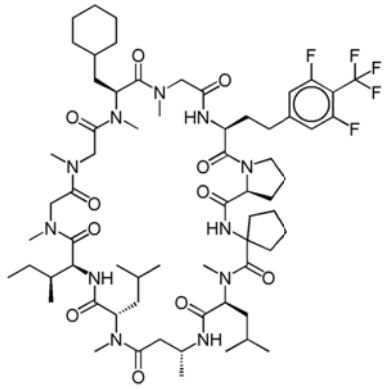
	
342	344
	
341	343

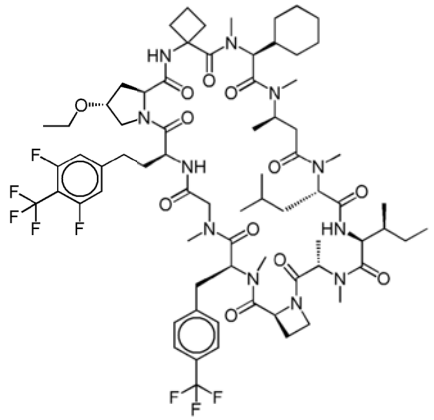
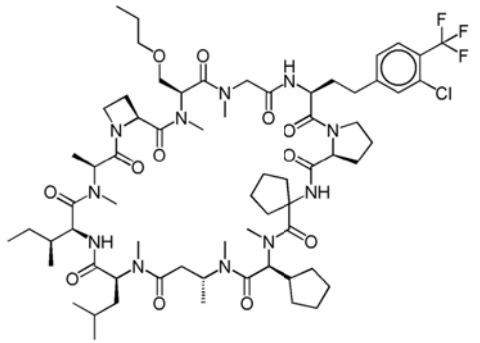
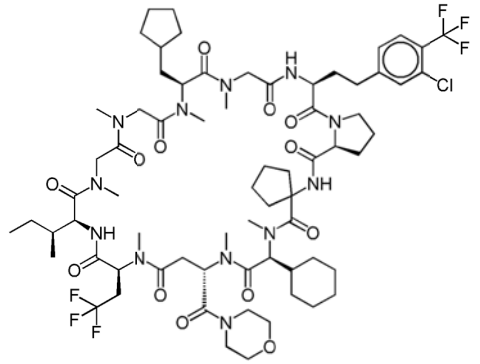
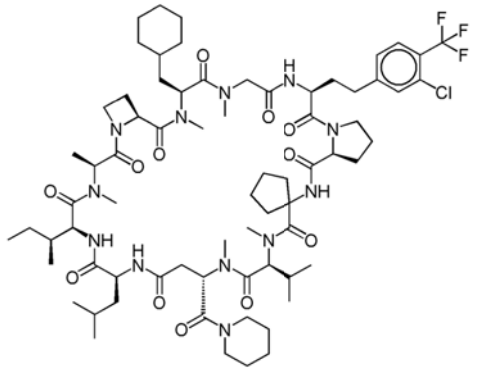
345		346	
347		348	

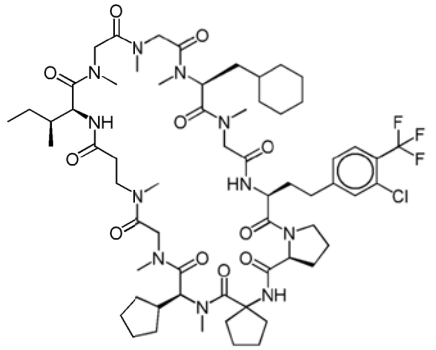
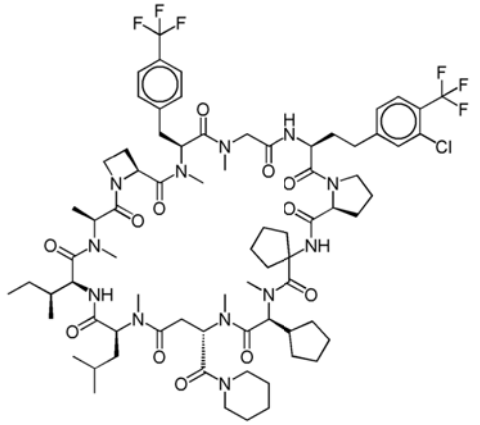
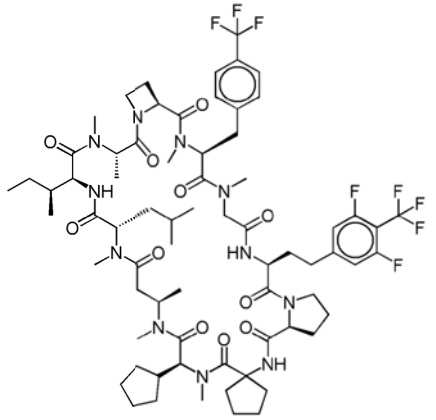
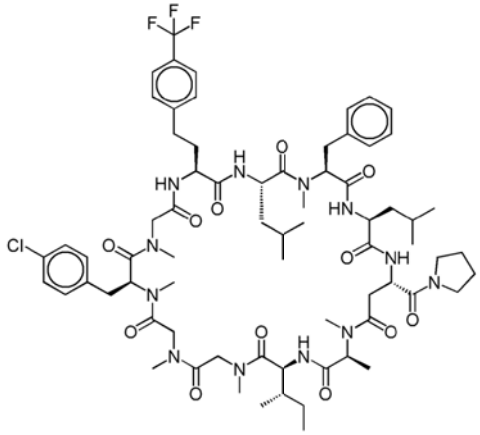
349		350	
351		352	

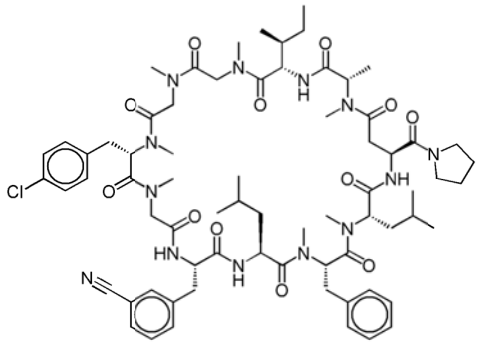
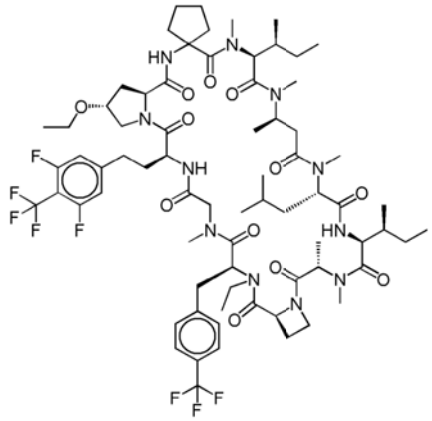
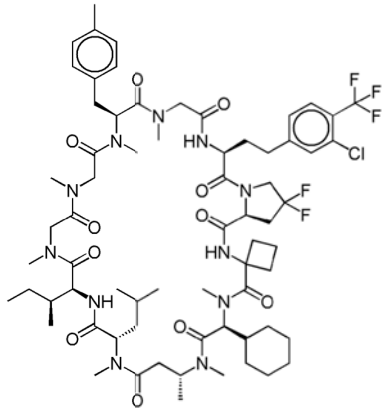
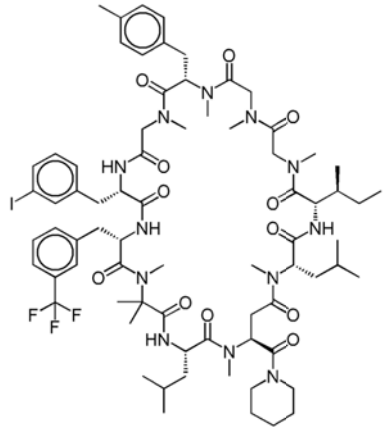
354	356
353	355

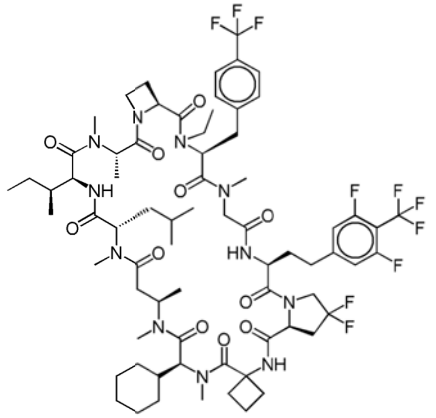
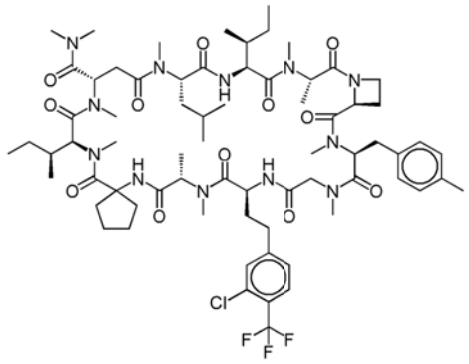
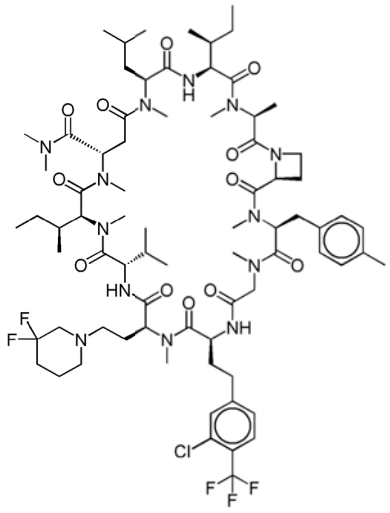
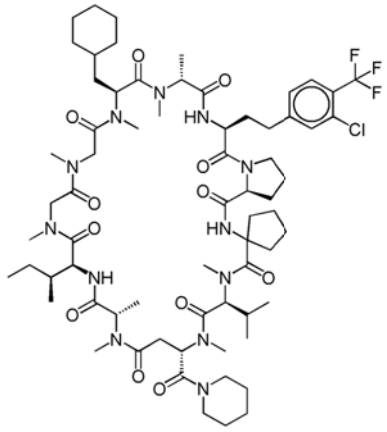
358	360
357	359

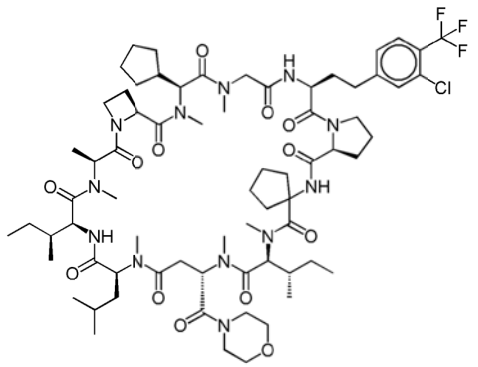
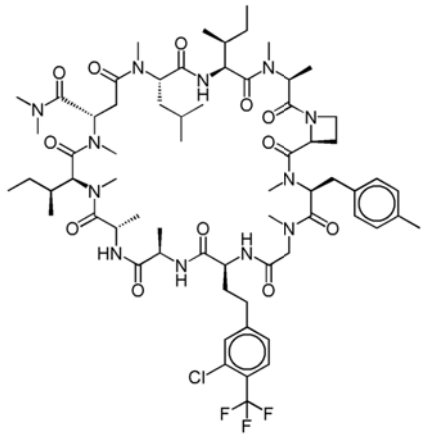
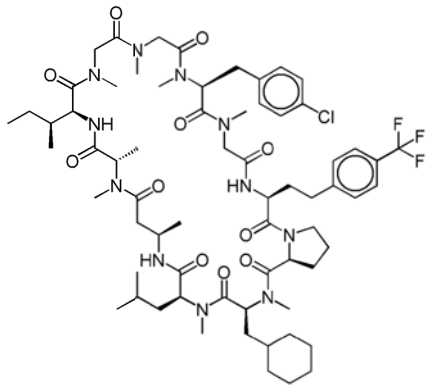
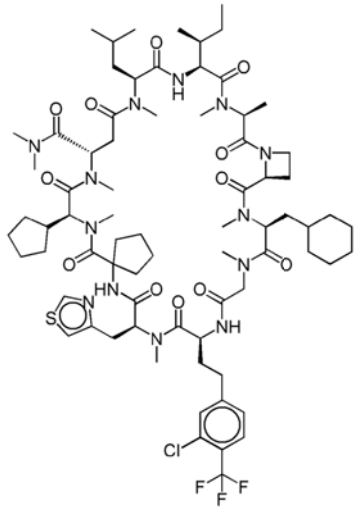
361		362	
363		364	

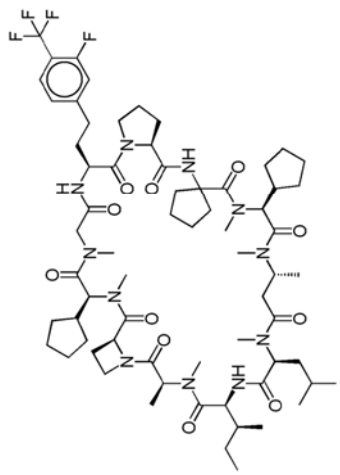
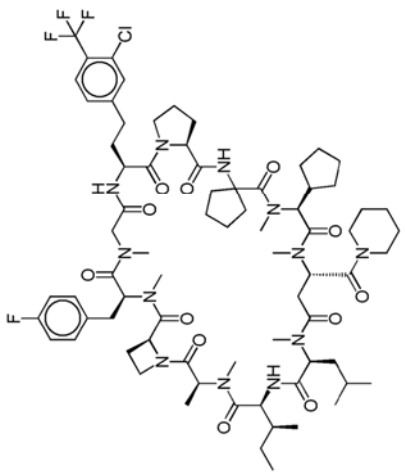
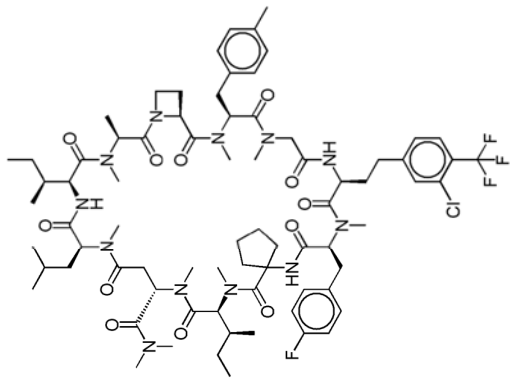
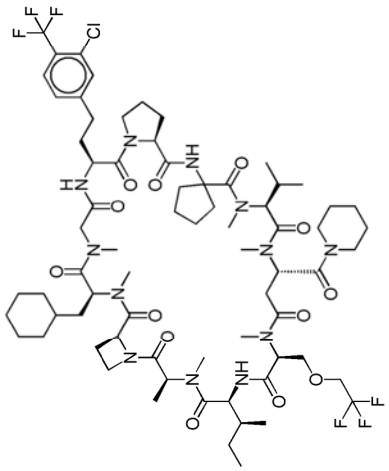
365		366	
367		368	

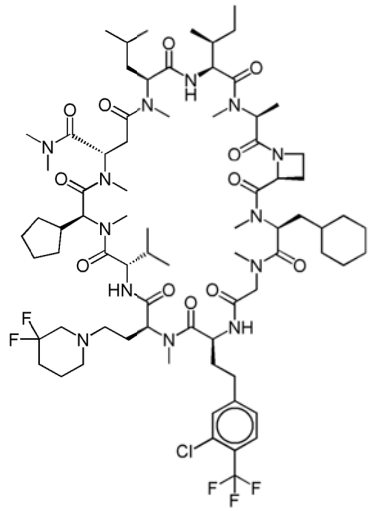
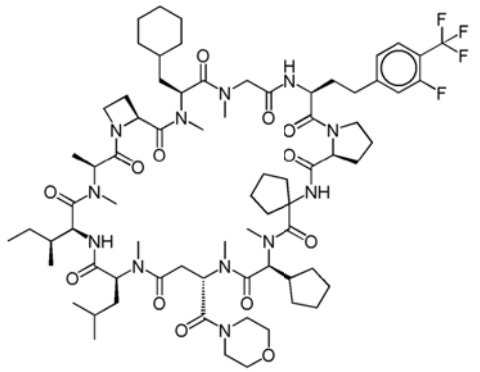
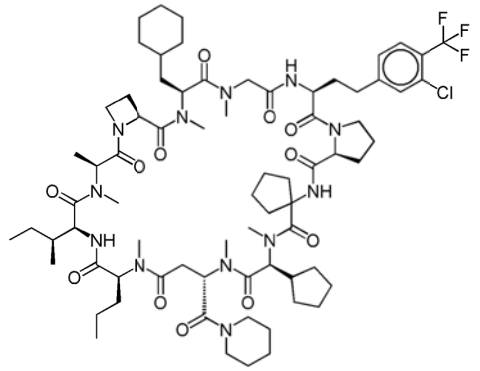
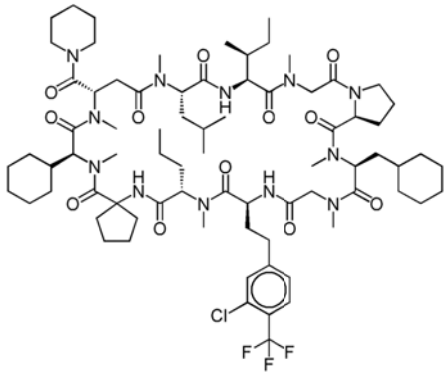
369		370	
371		372	

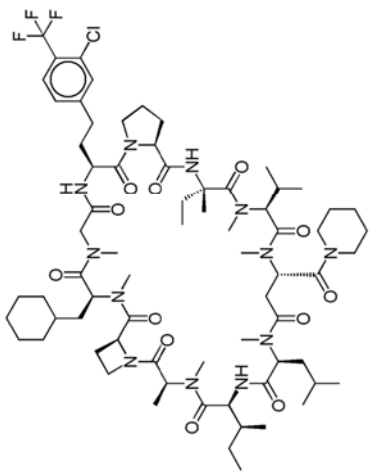
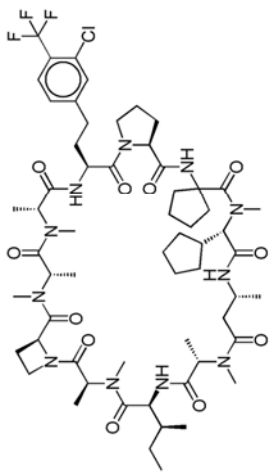
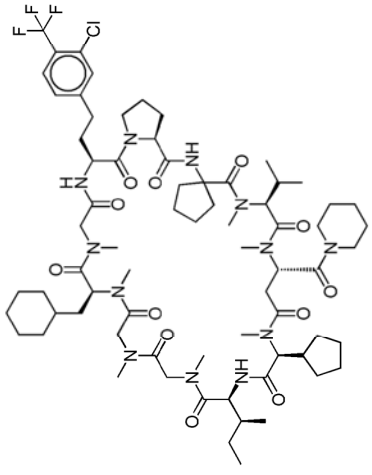
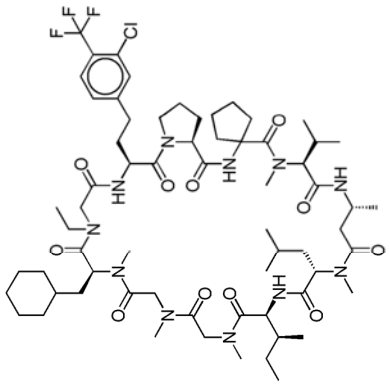
373		374	
375		376	

377		378	
379		380	

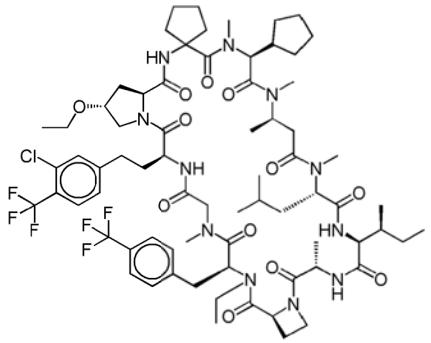
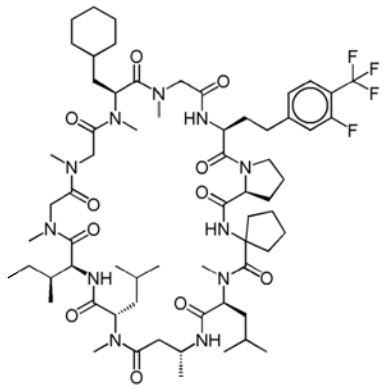
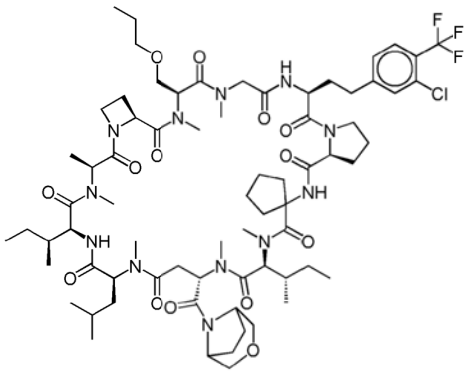
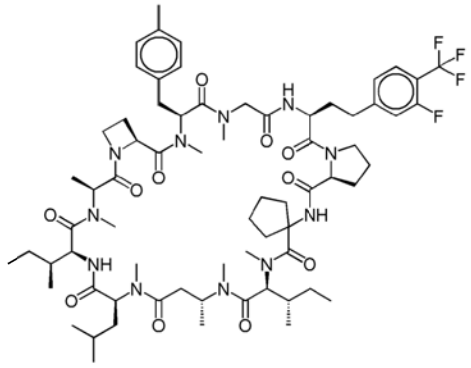
381		382	
383		384	

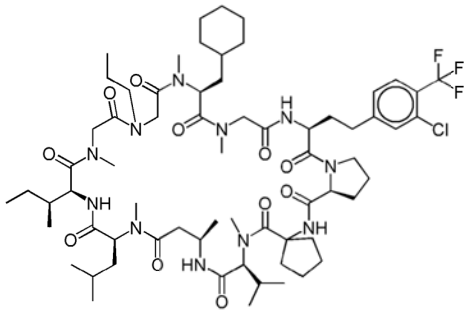
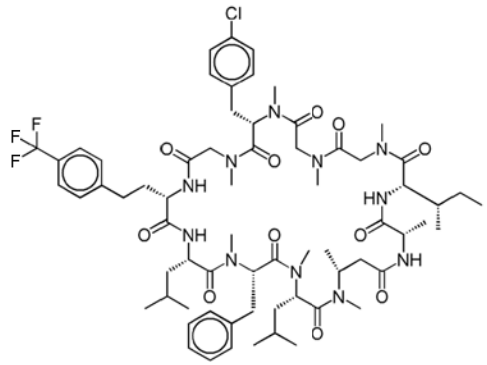
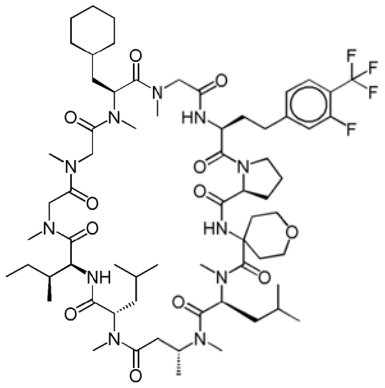
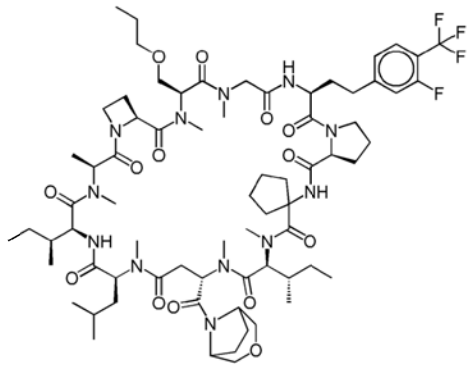
	
386	388
	
385	387

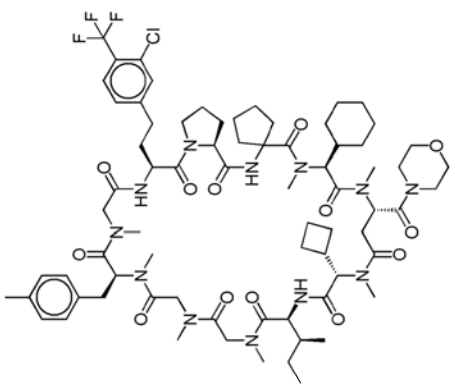
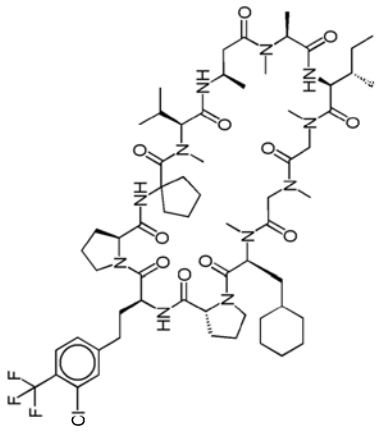
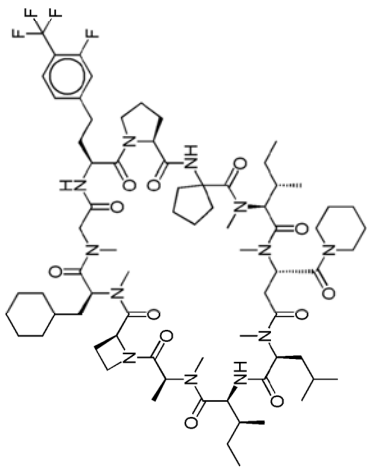
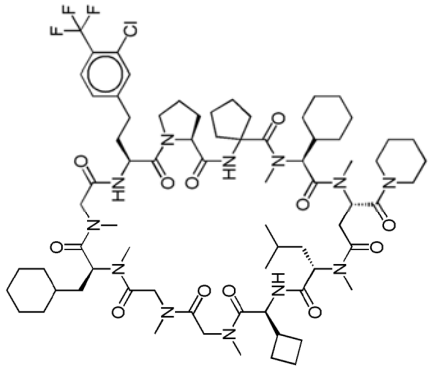
389		390	
391		392	

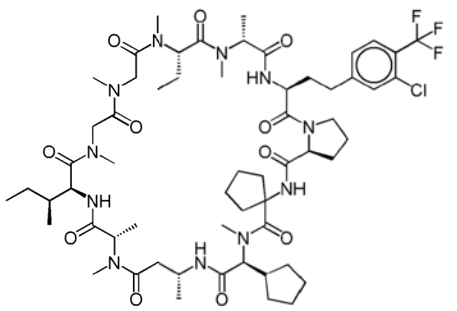
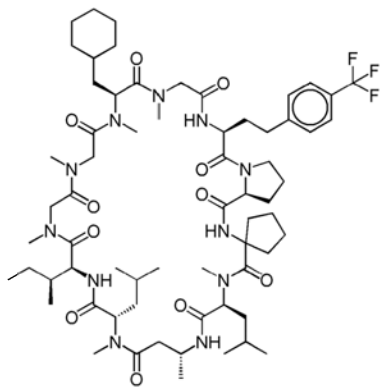
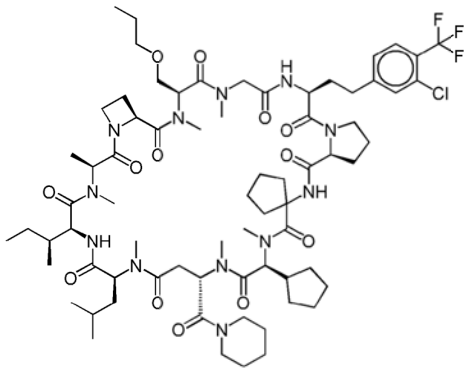
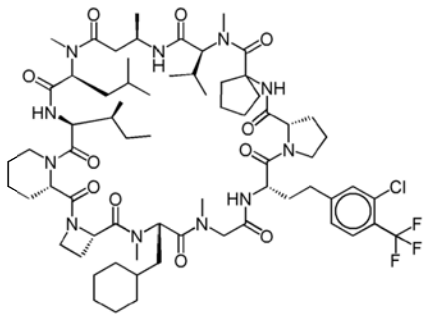
	
394	396
	
393	395

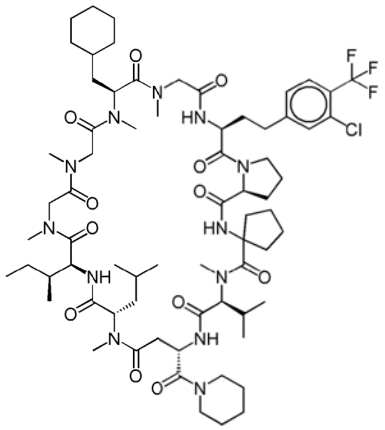
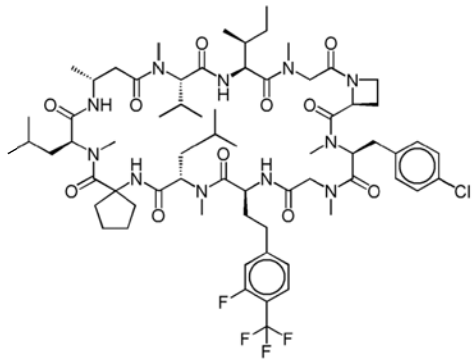
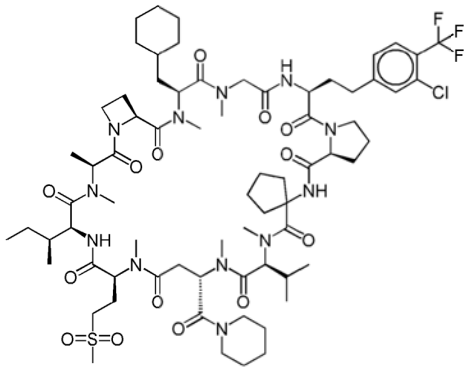
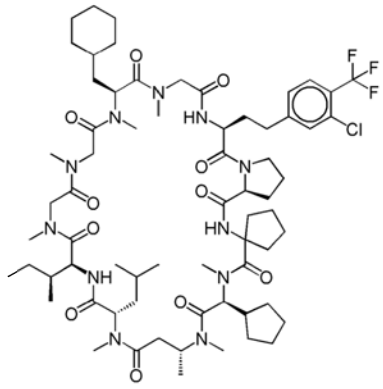
398	400
397	399

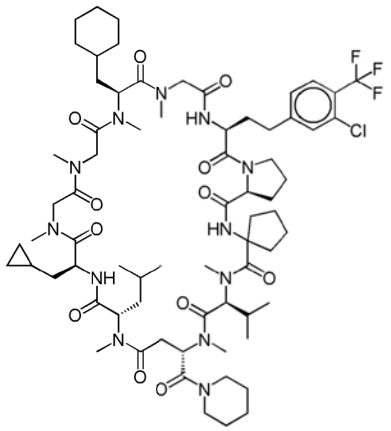
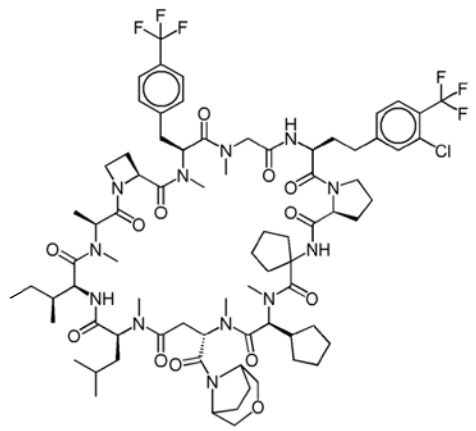
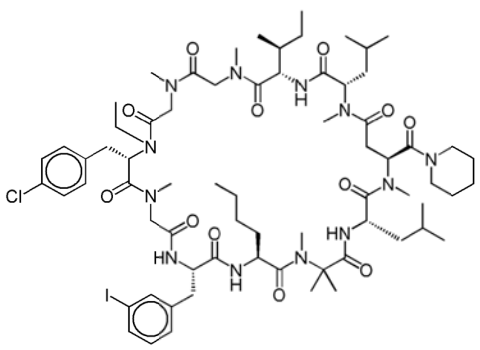
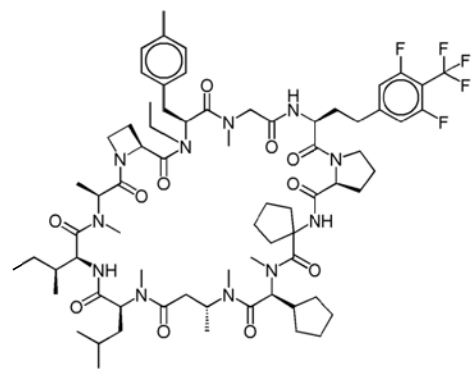
401		402	
403		404	

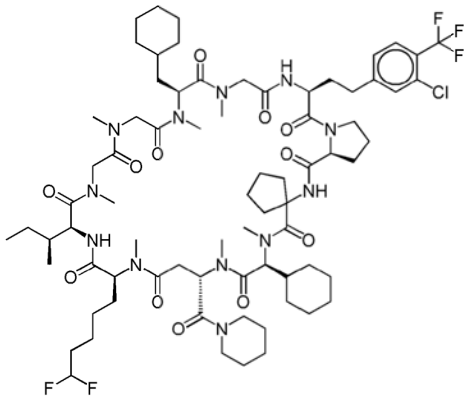
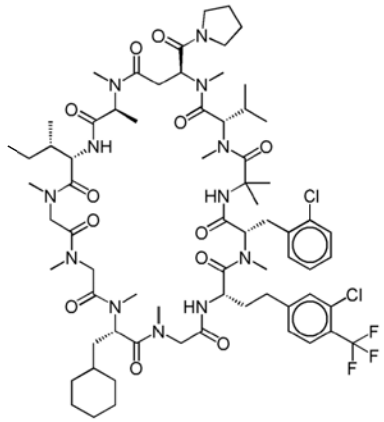
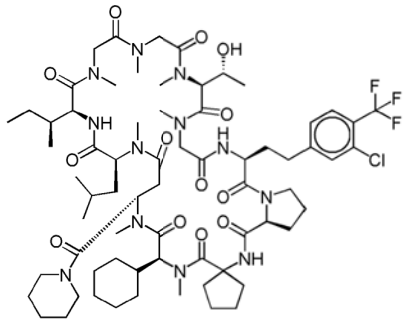
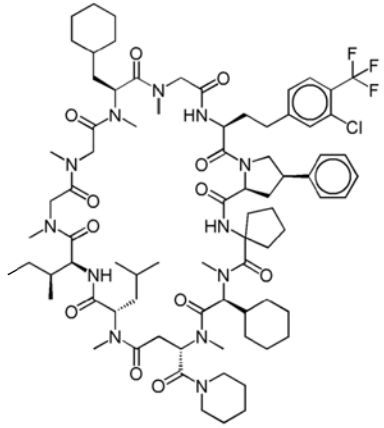
405		406	
407		408	

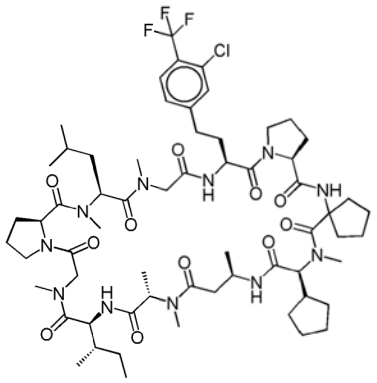
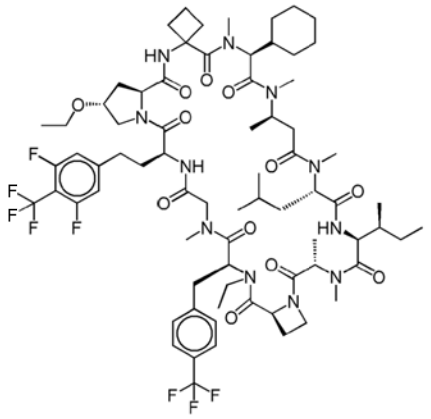
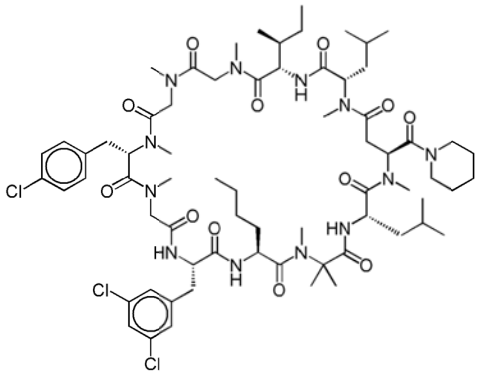
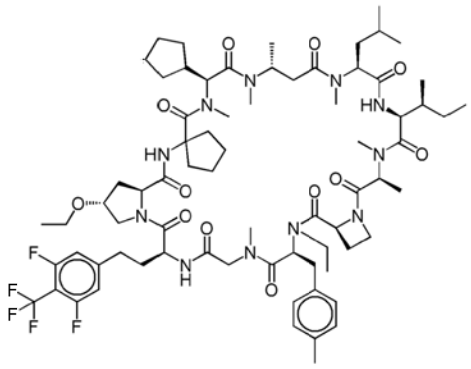
	
410	412
	
409	411

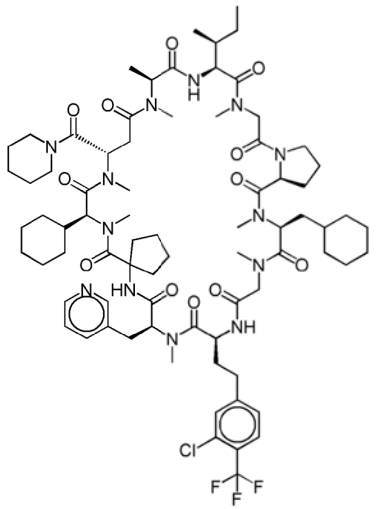
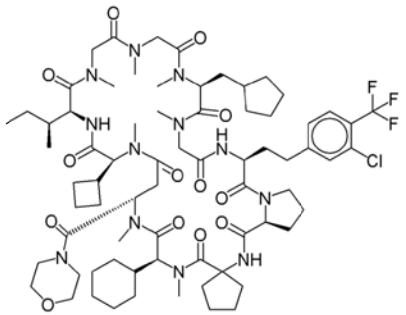
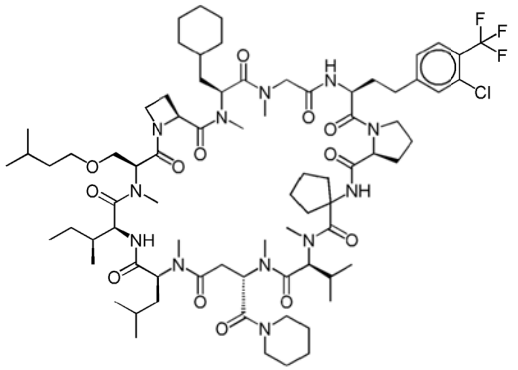
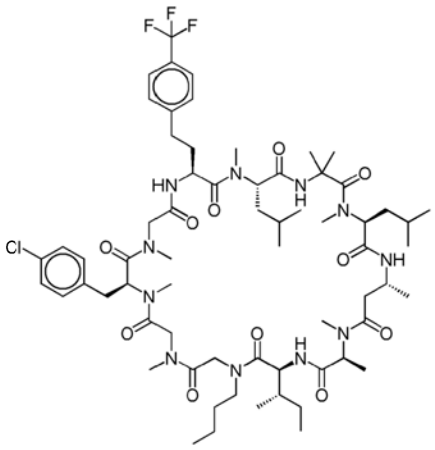
413		414	
415		416	

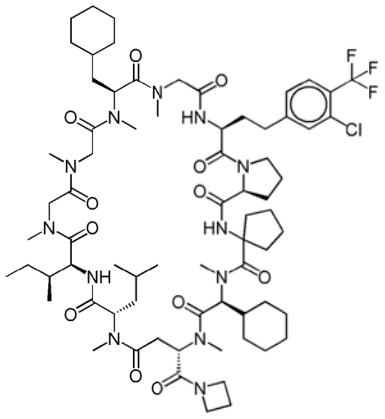
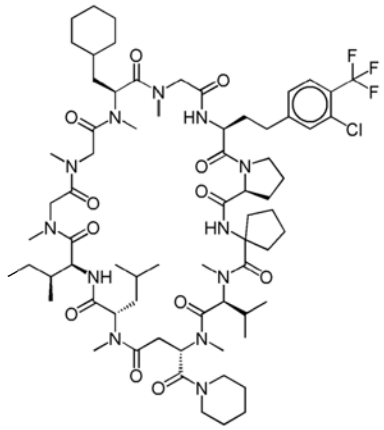
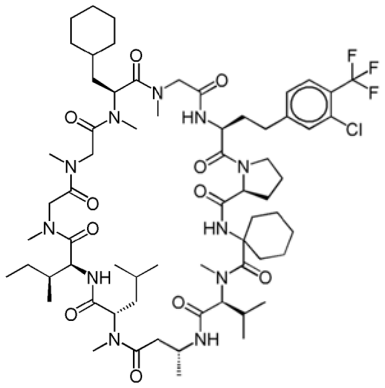
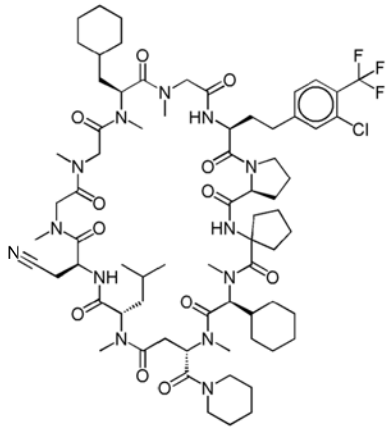
417		418	
419		420	

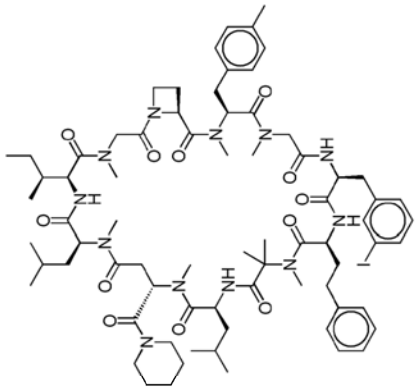
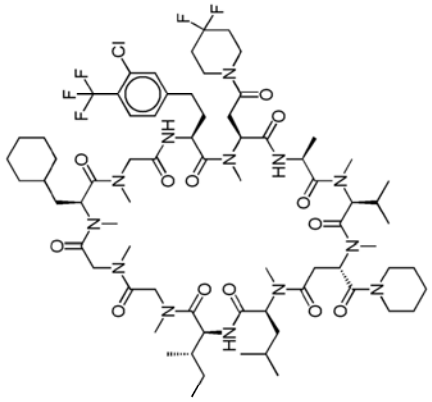
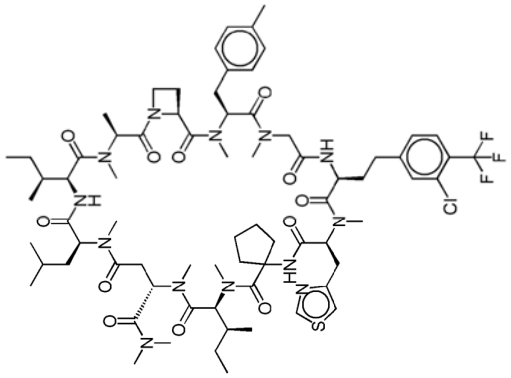
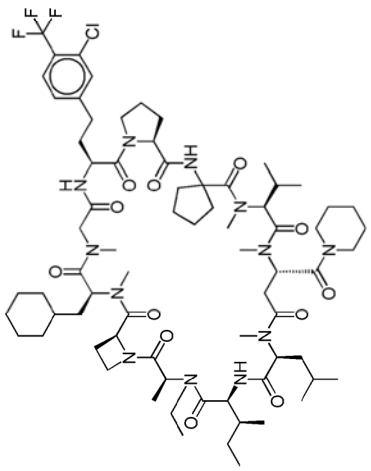
421		422	
423		424	

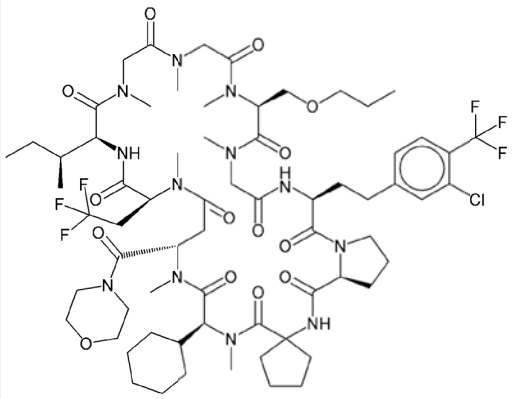
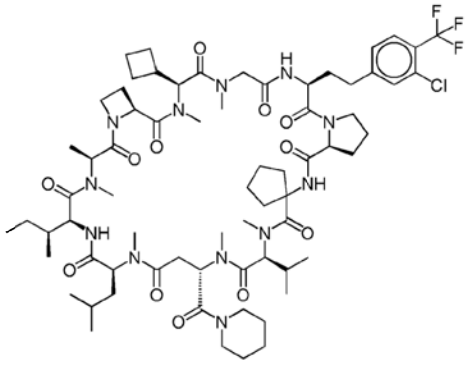
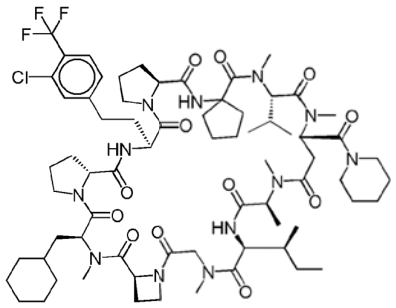
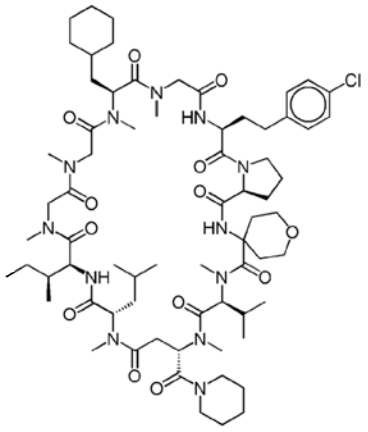
425		426	
427		428	

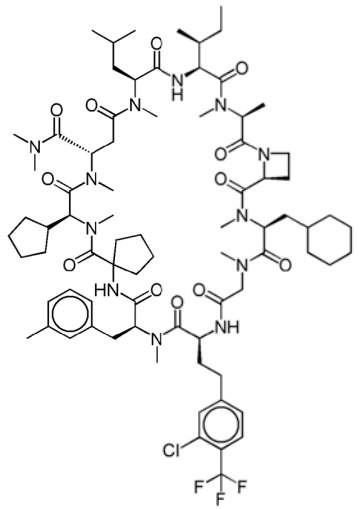
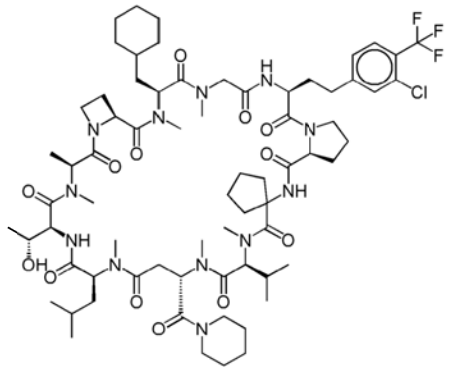
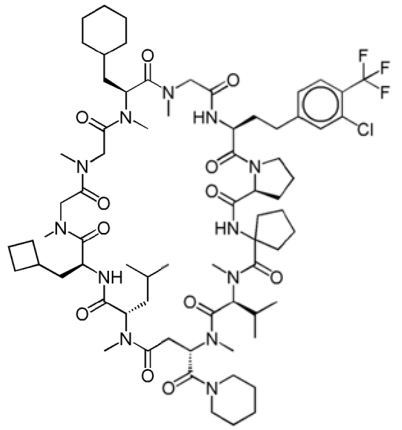
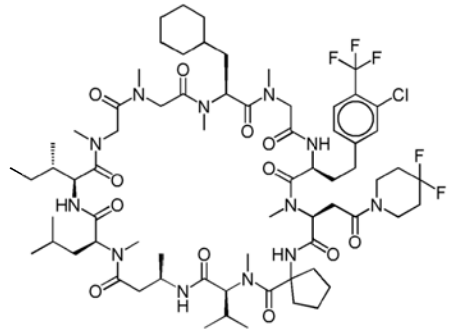
429		430	
431		432	

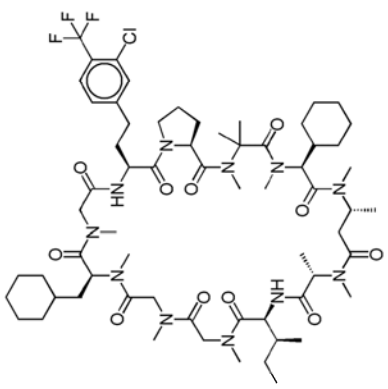
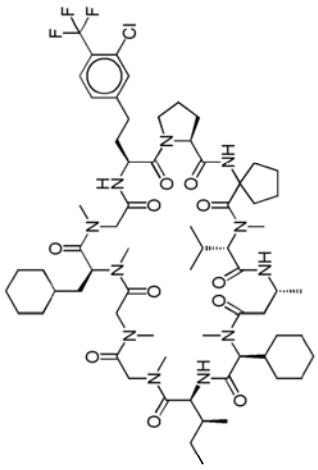
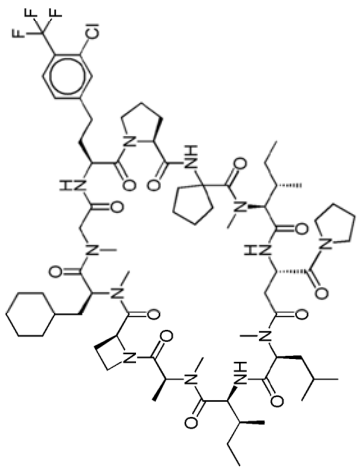
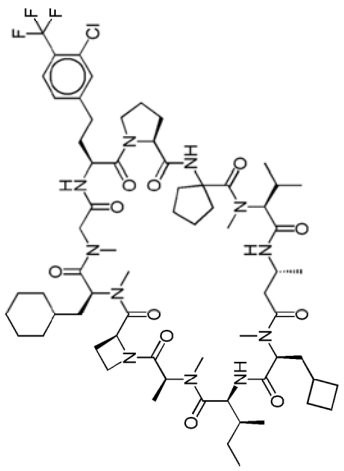
433		434	
435		436	

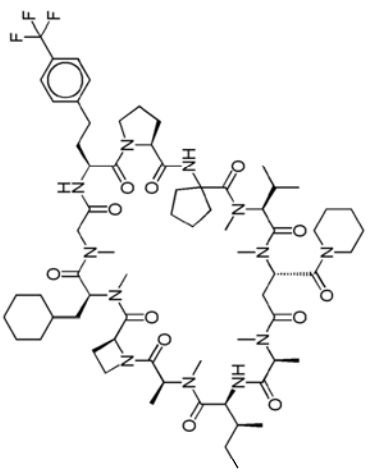
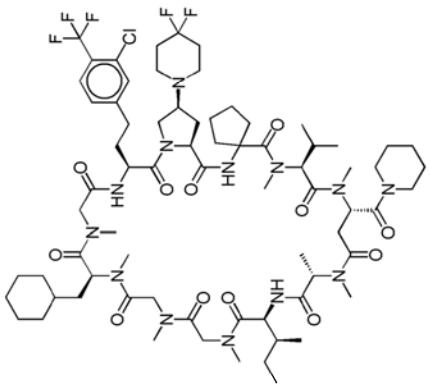
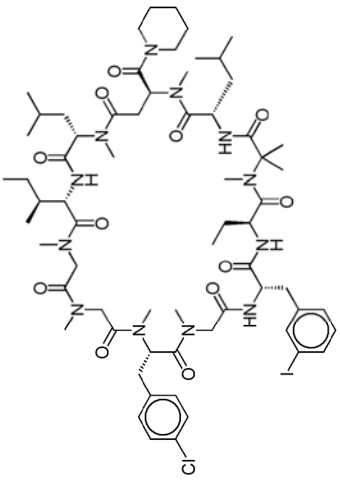
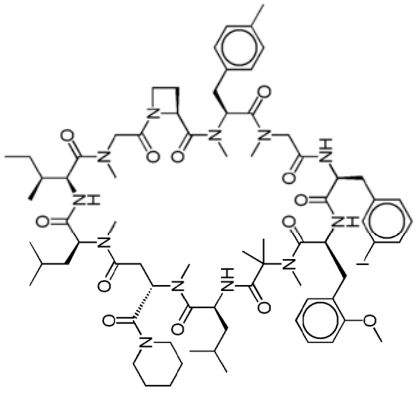
437		438	
439		440	

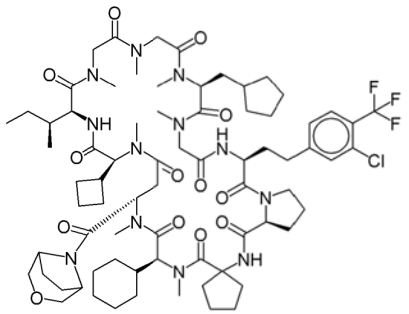
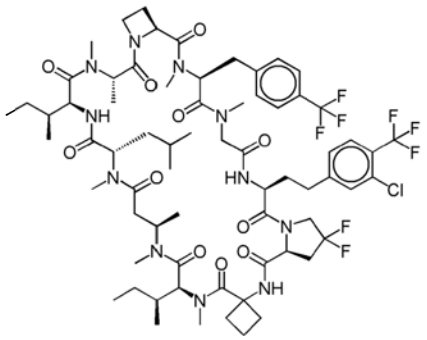
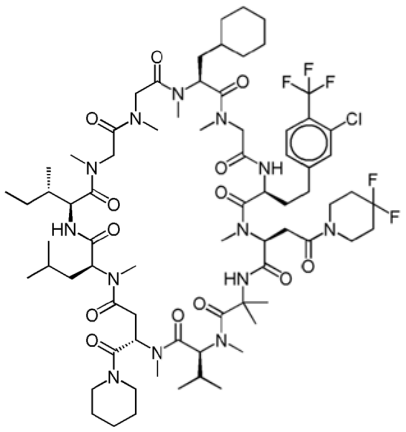
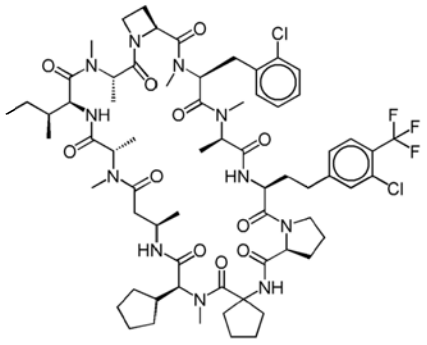
	
442	444
	
441	443

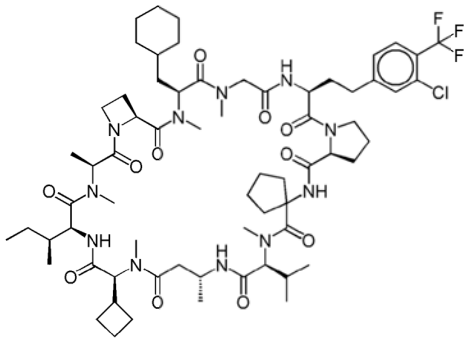
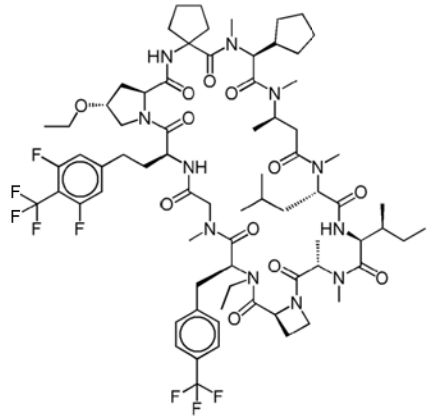
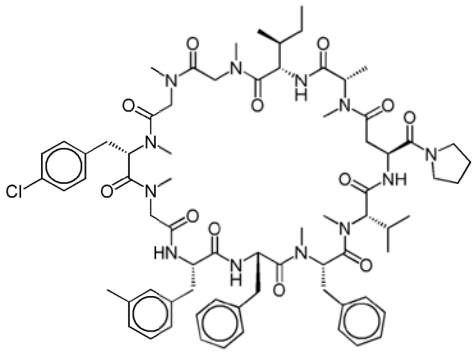
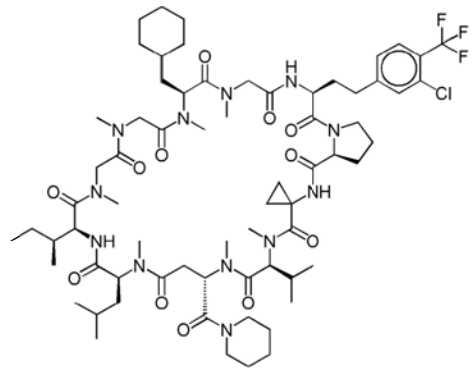
445		446	
447		448	

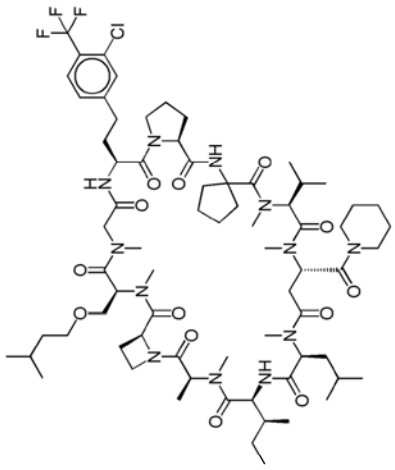
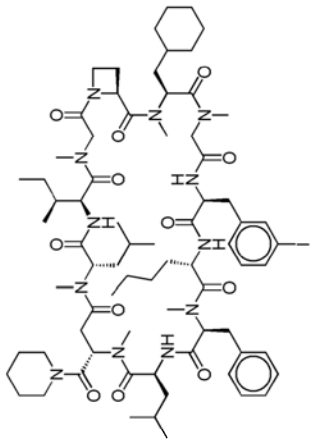
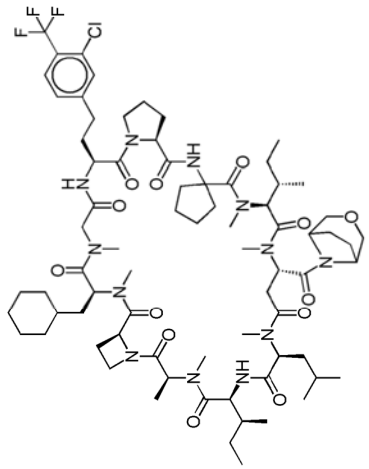
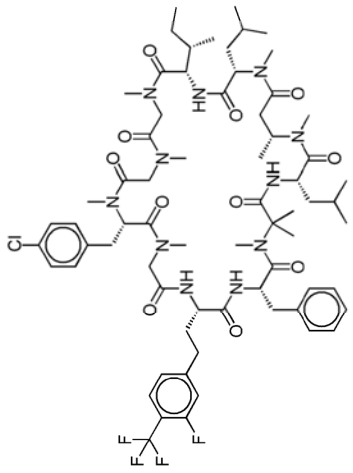
449		450	
451		452	

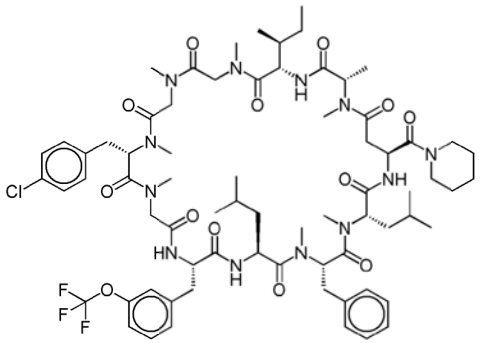
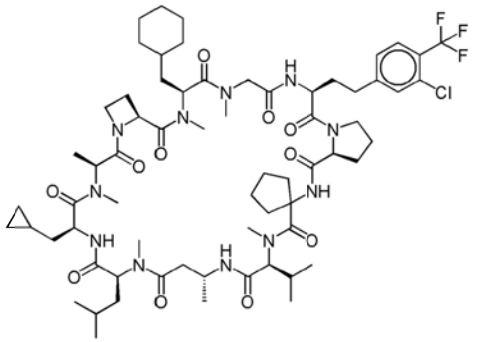
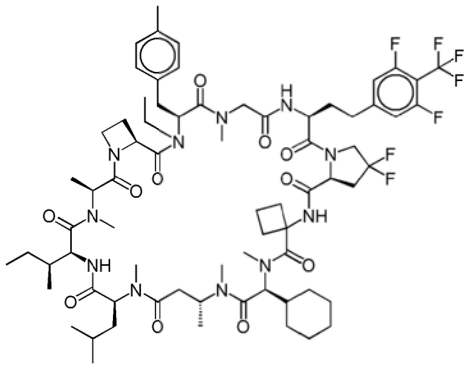
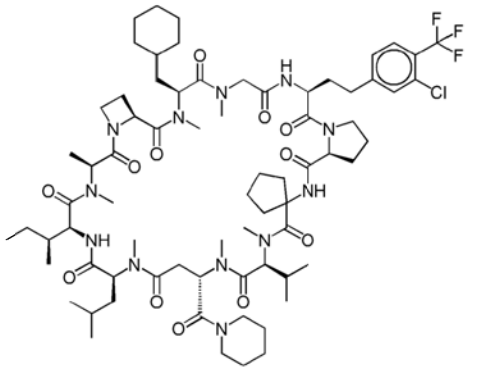
	
454	456
	
453	455

	
458	460
	
457	459

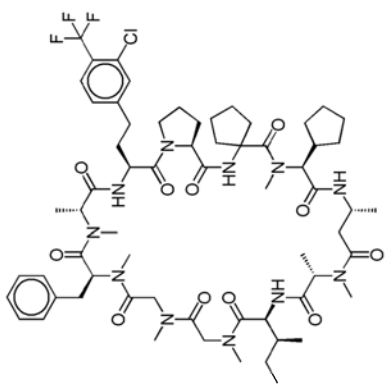
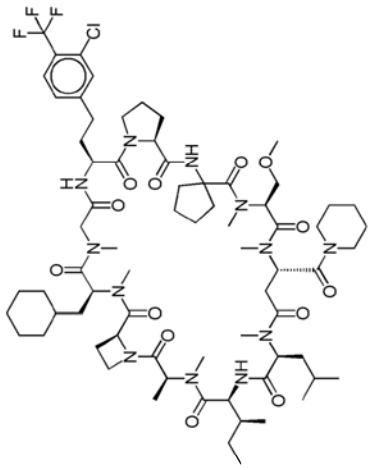
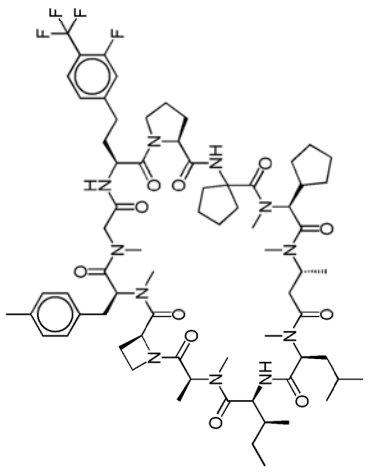
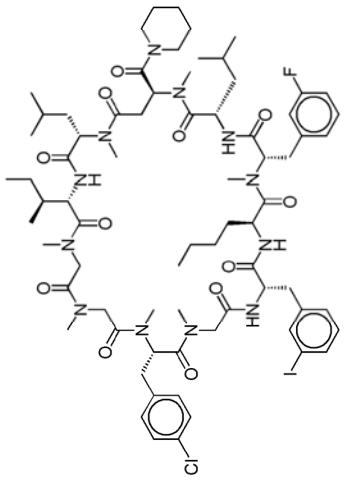
461		462	
463		464	

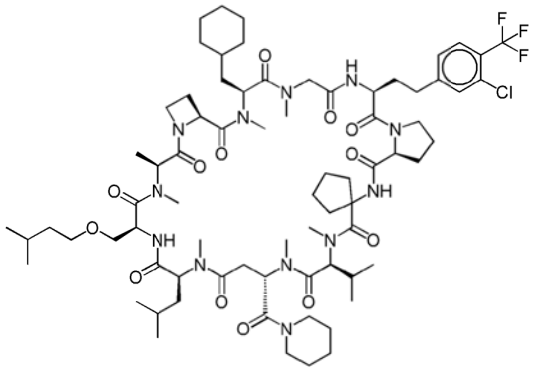
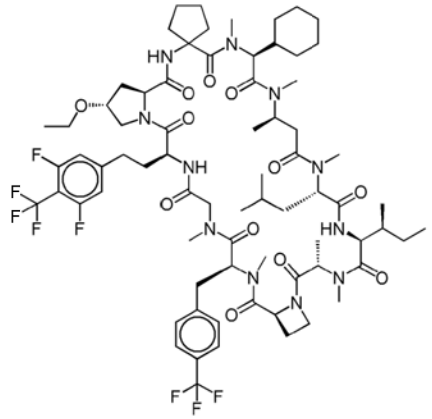
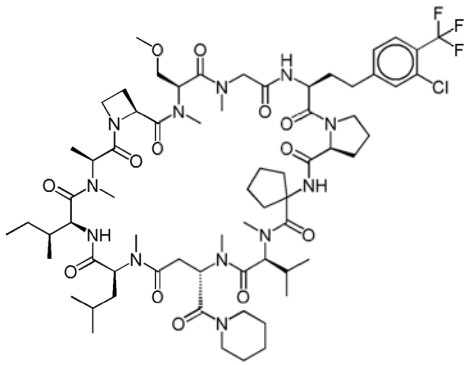
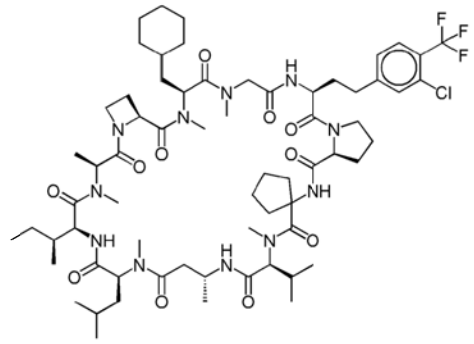
465		466	
467		468	

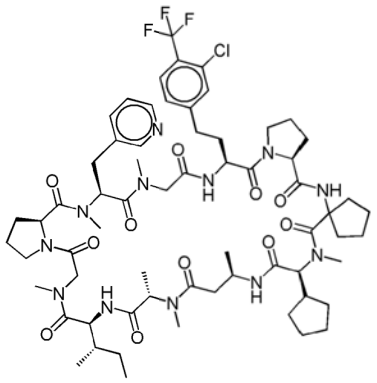
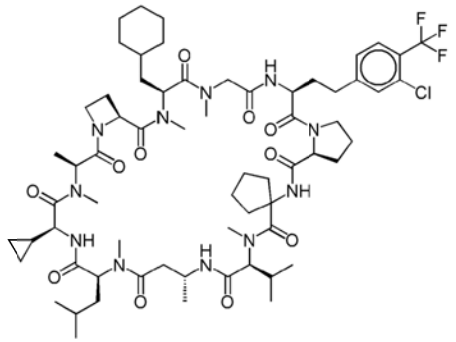
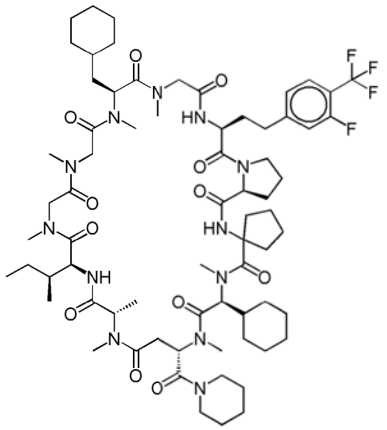
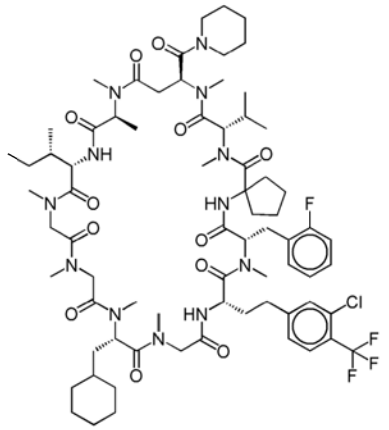
	
470	472
	
469	471

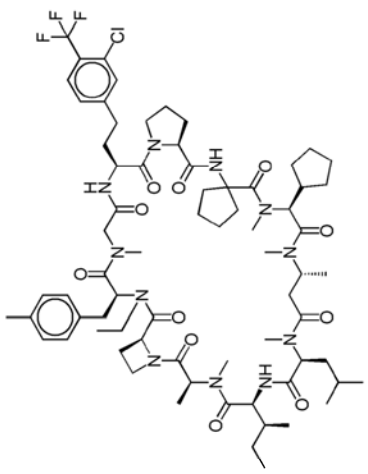
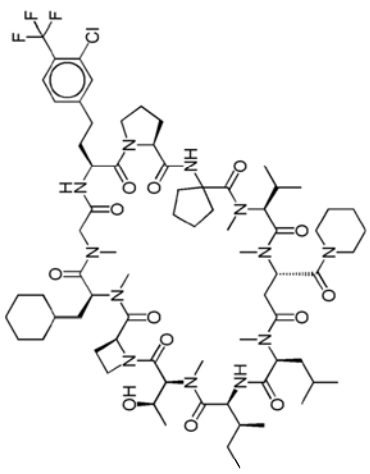
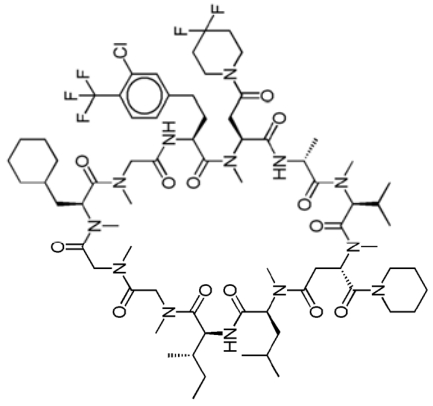
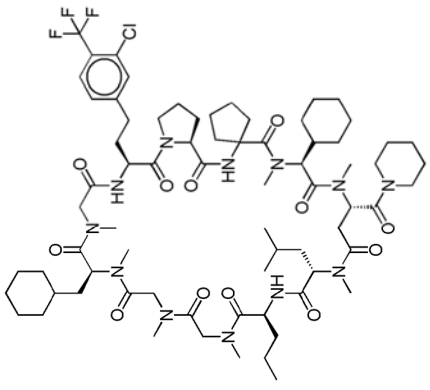
473		474	
475		476	

478	480
477	479

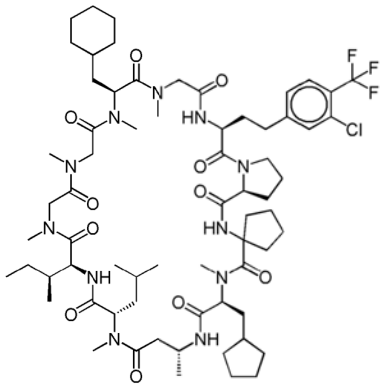
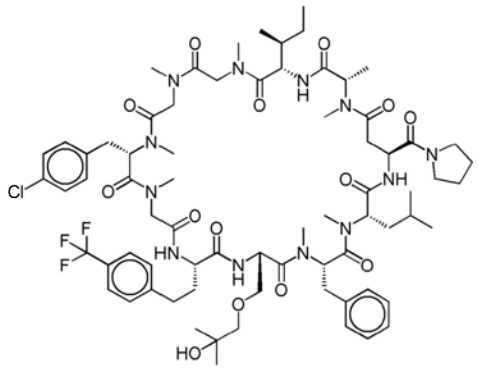
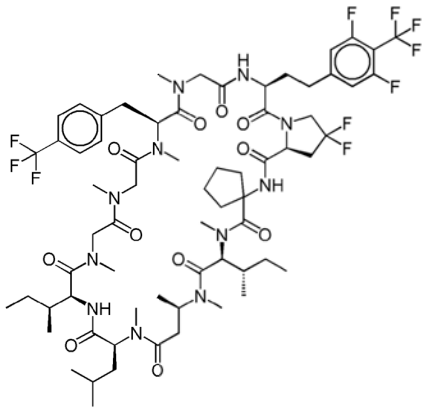
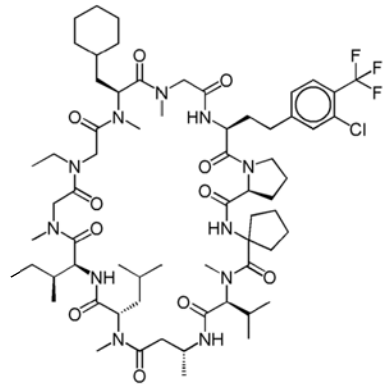
	
482	484
	
481	483

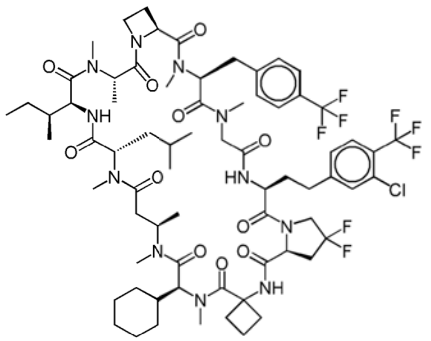
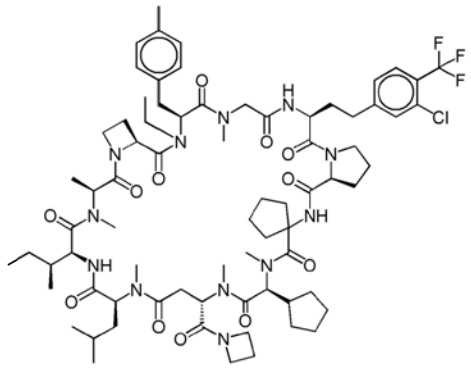
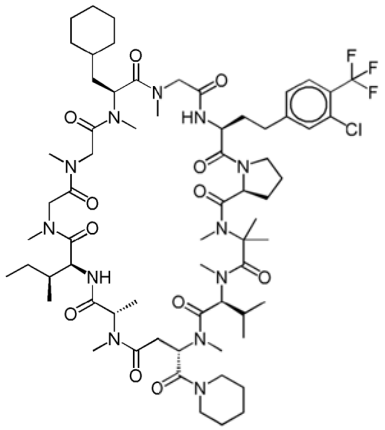
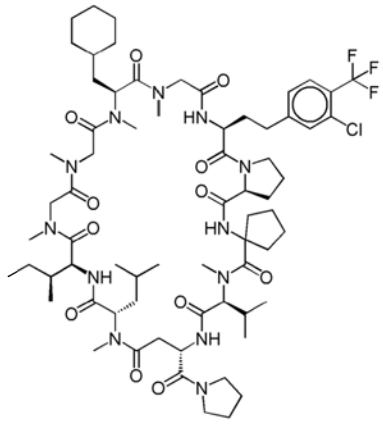
485		486	
487		488	

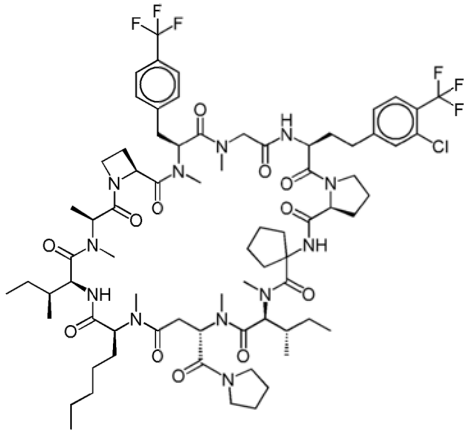
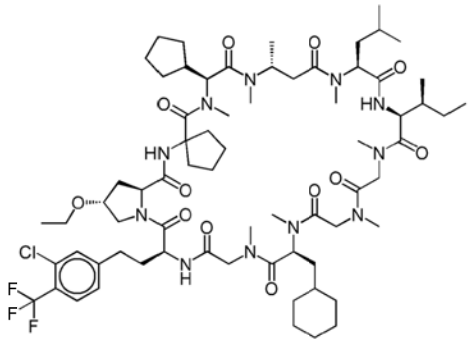
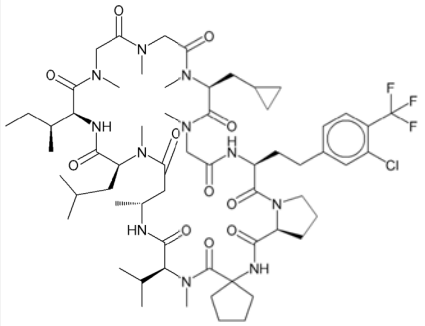
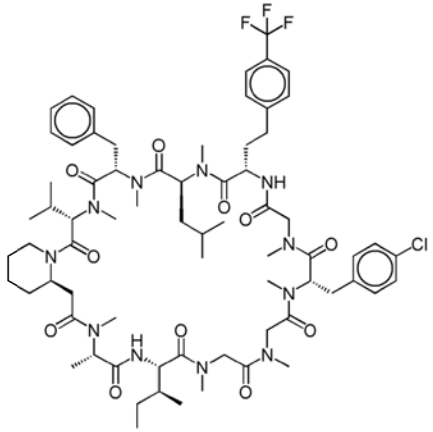
489		490	
491		492	

	
494	496
	
493	495

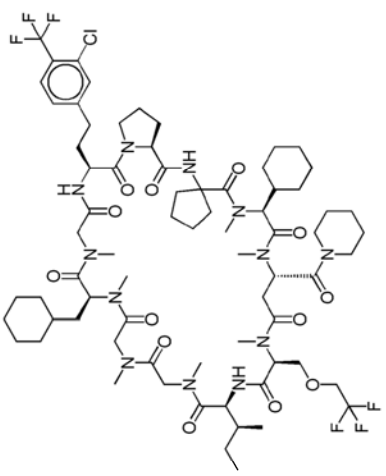
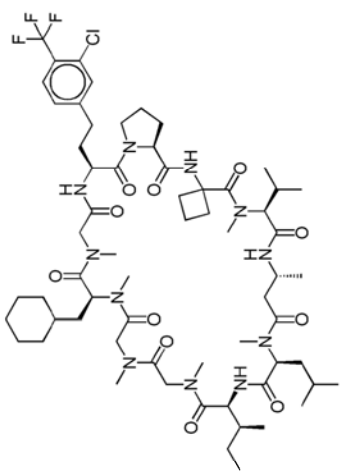
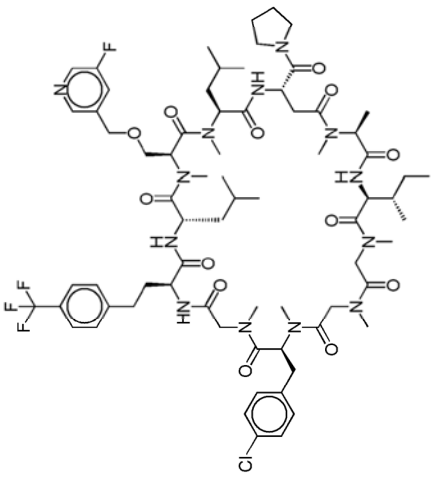
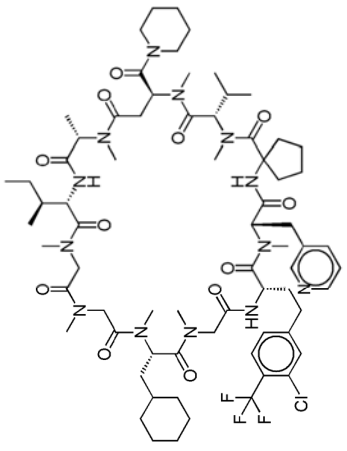
498	500
497	499

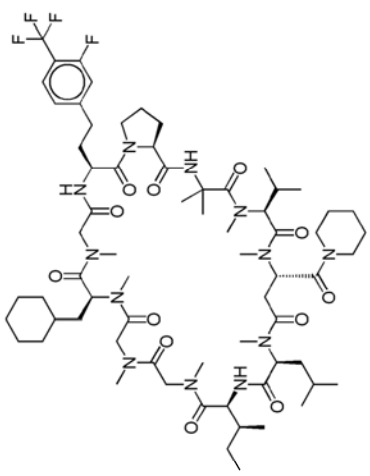
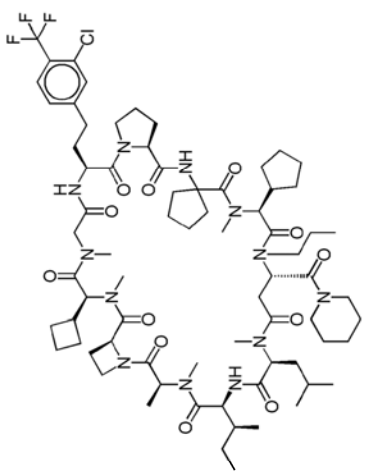
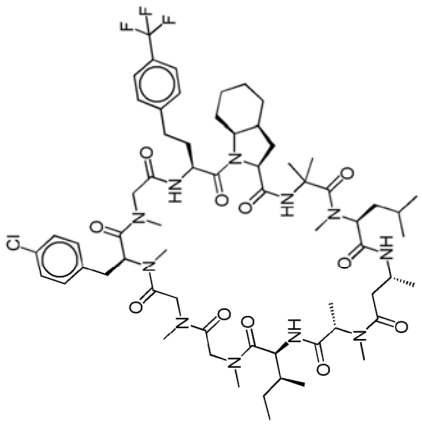
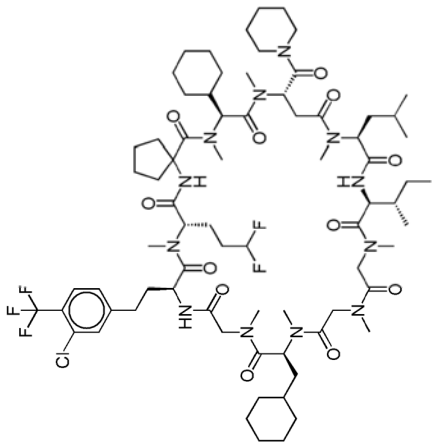
501		502	
503		504	

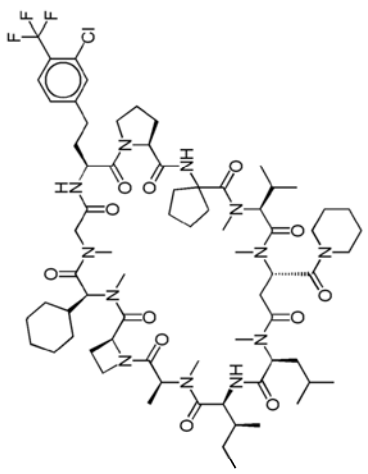
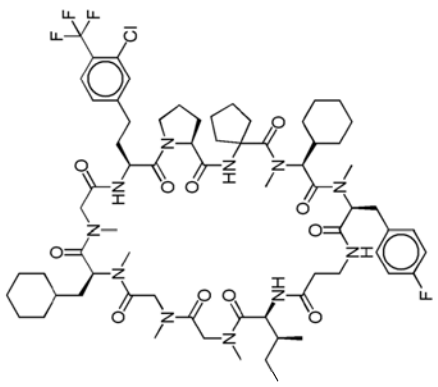
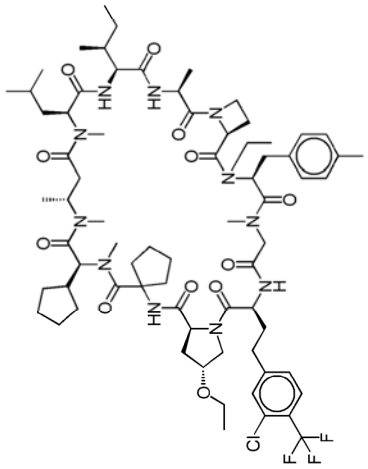
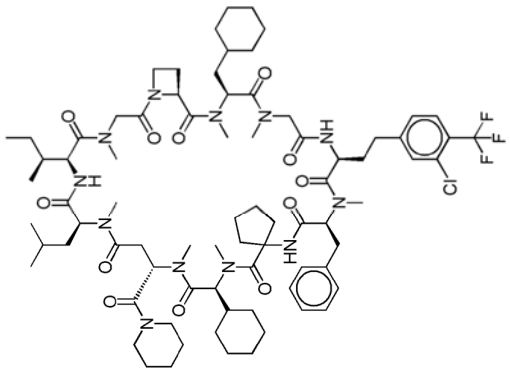
505		506	
507		508	

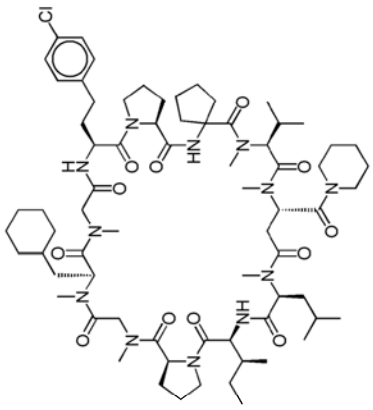
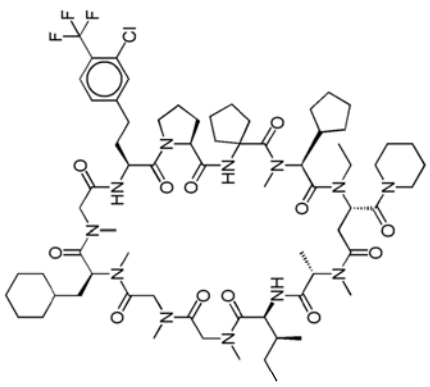
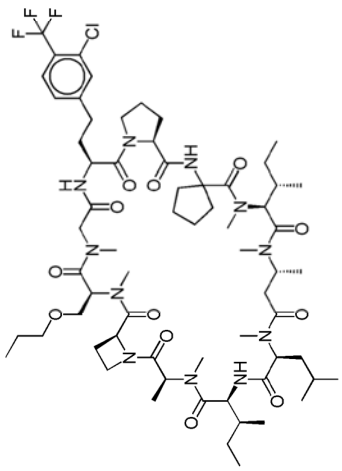
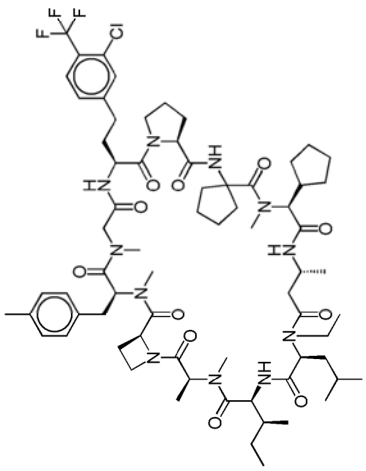
509		510	
511		512	

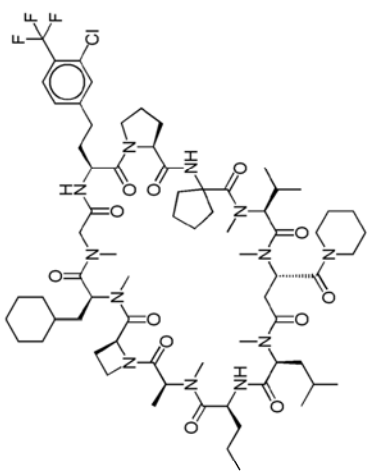
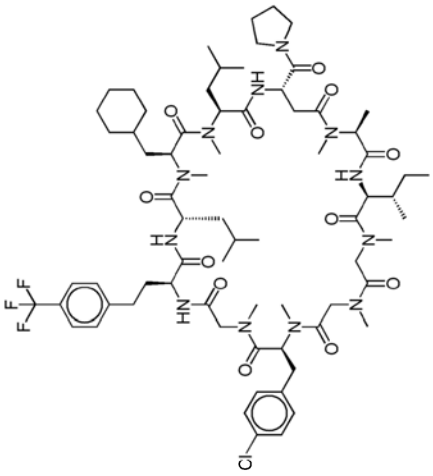
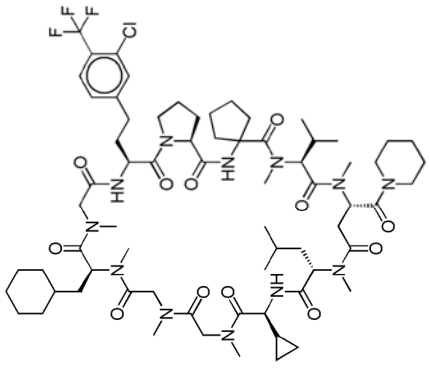
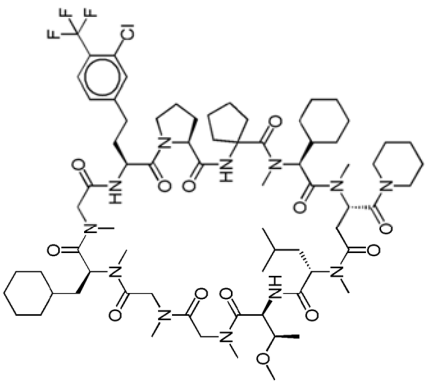
514	516
513	515

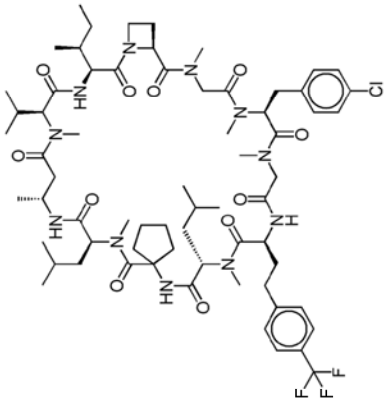
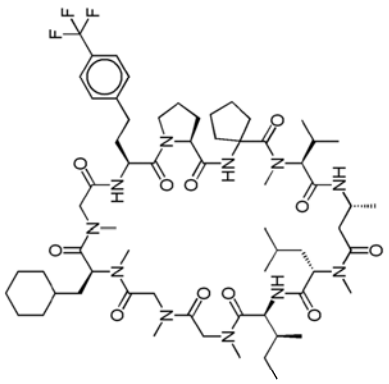
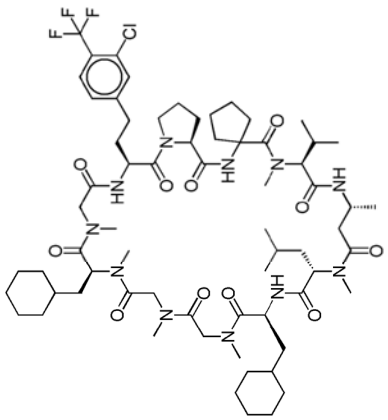
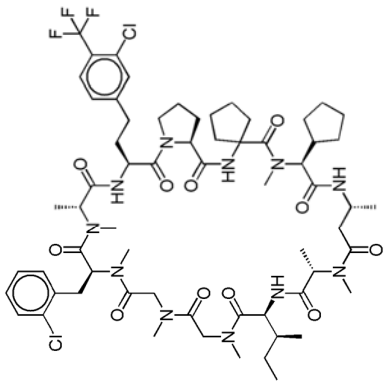
	
518	520
	
517	519

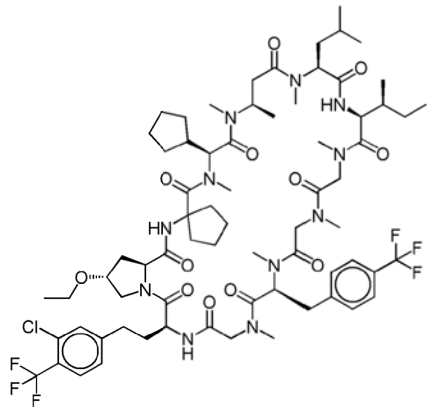
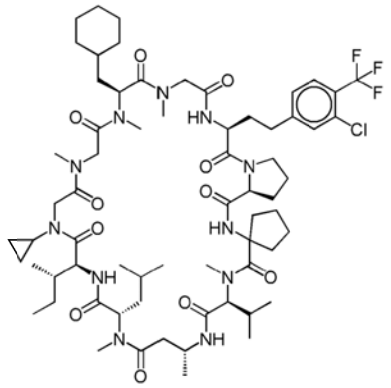
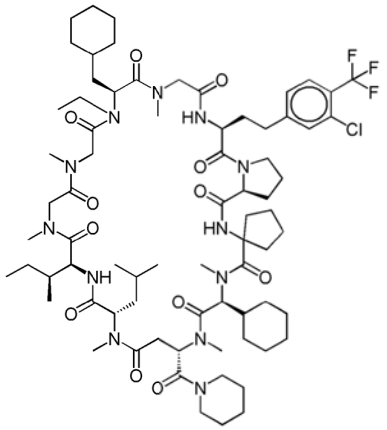
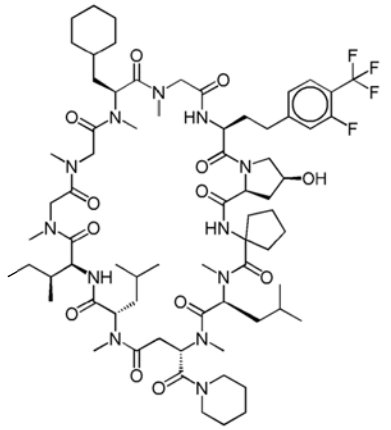
	
522	524
	
521	523

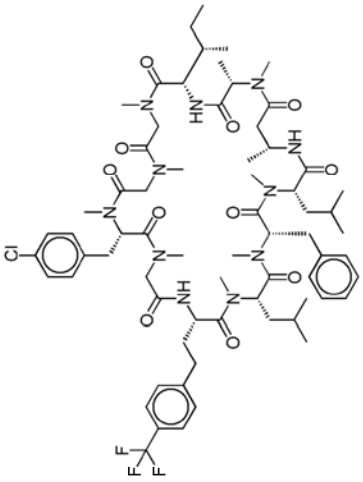
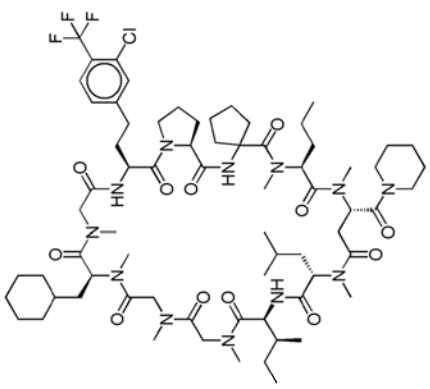
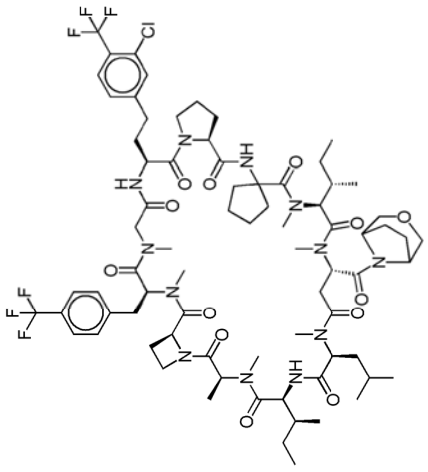
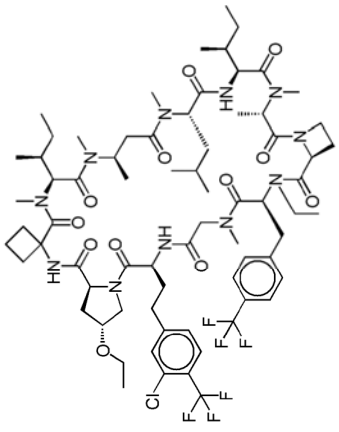
	
526	528
	
525	527

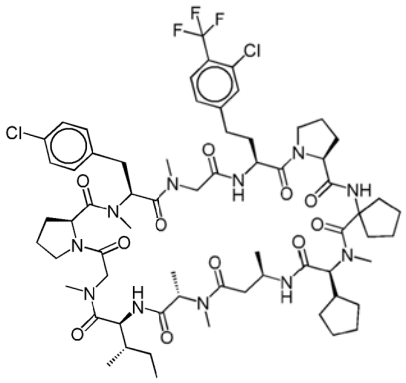
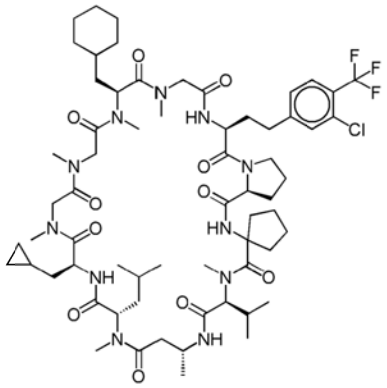
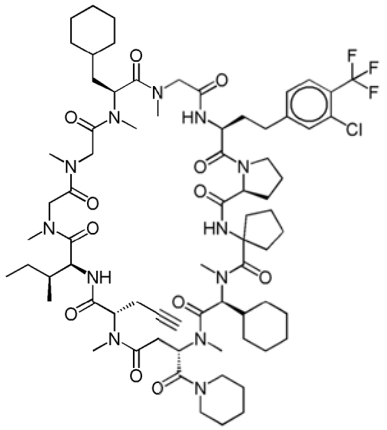
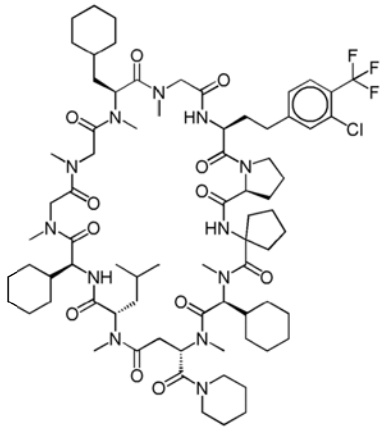
	
530	532
	
529	531

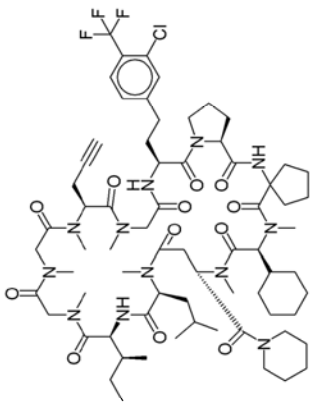
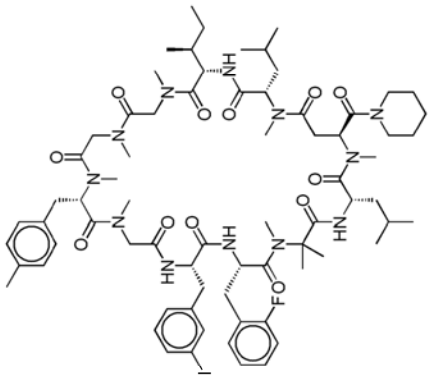
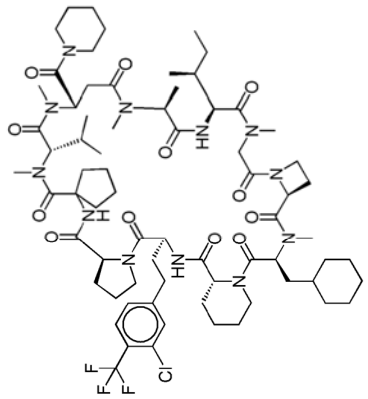
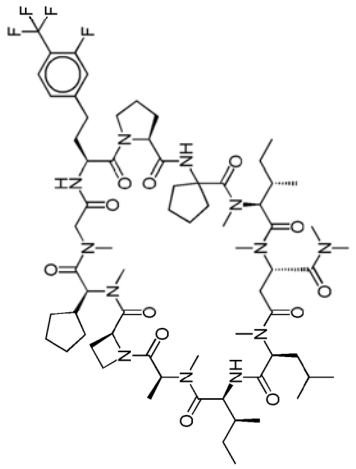
	
534	536
	
533	535

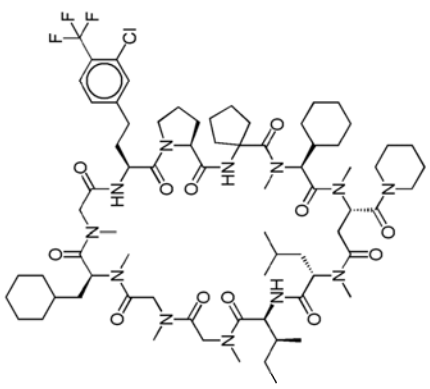
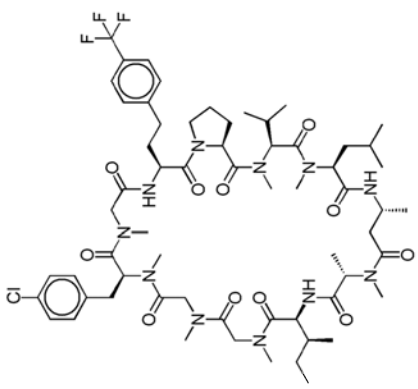
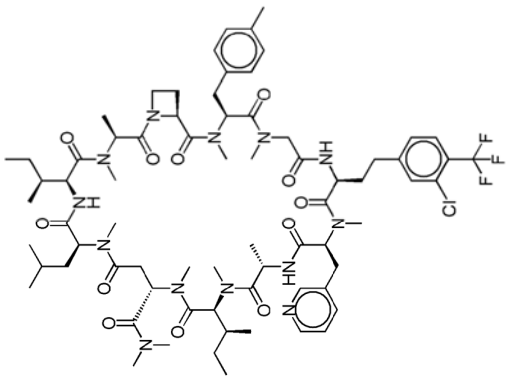
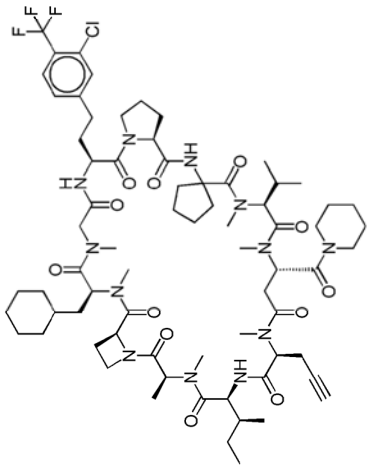
	
538	540
	
537	539

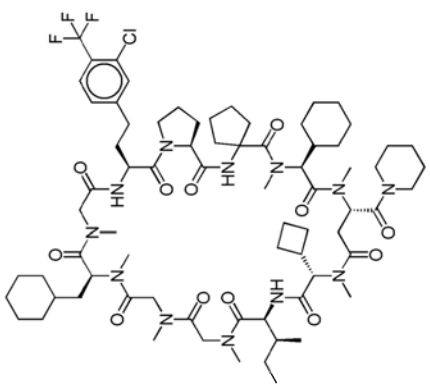
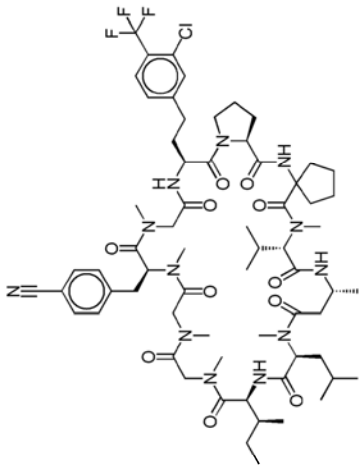
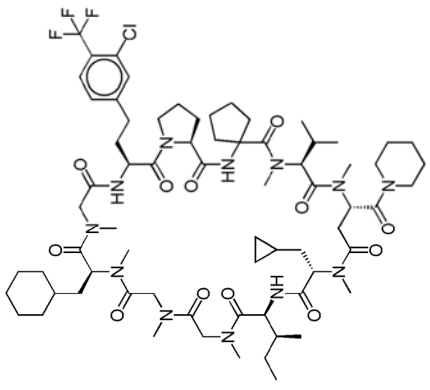
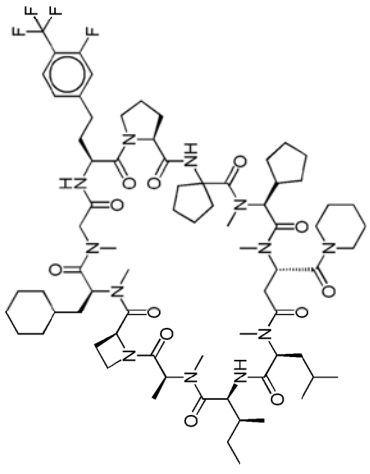
541		542	
543		544	

	
546	548
	
545	547

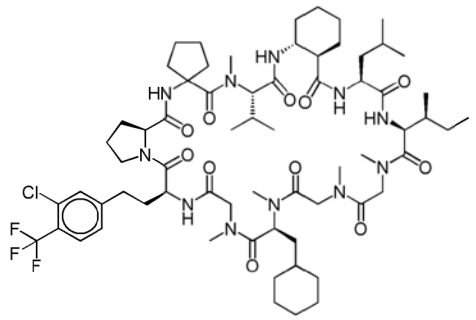
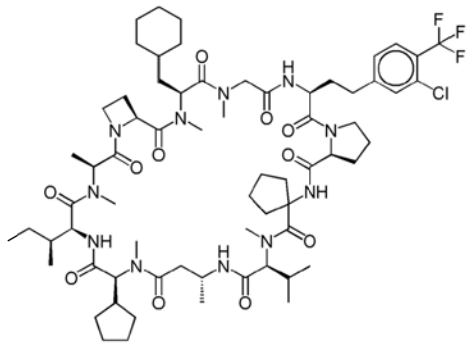
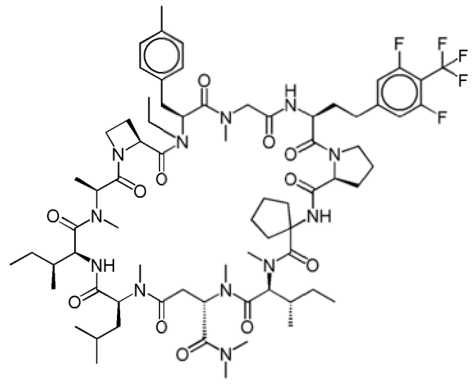
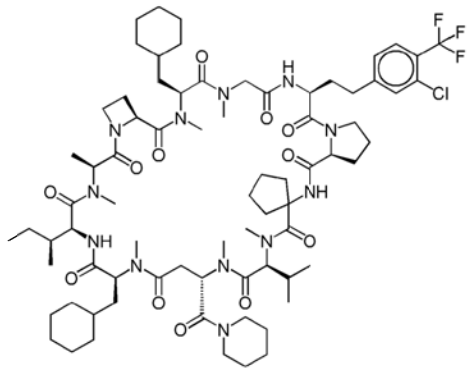
549		550	
551		552	

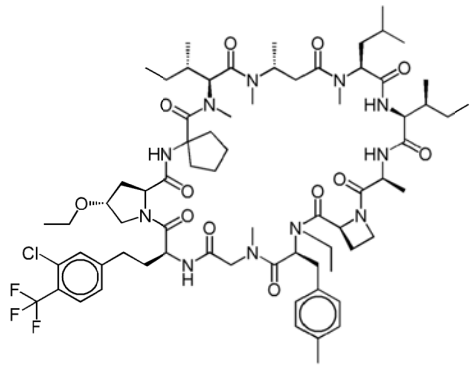
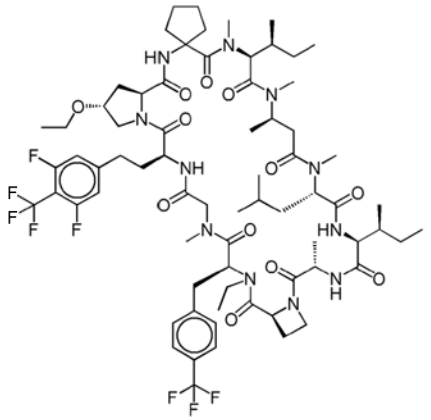
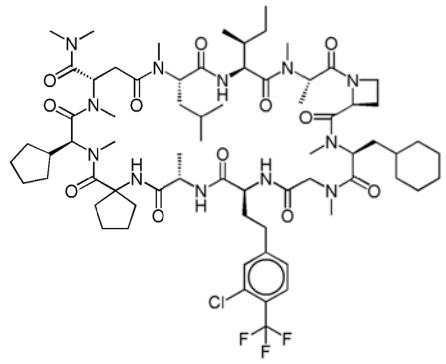
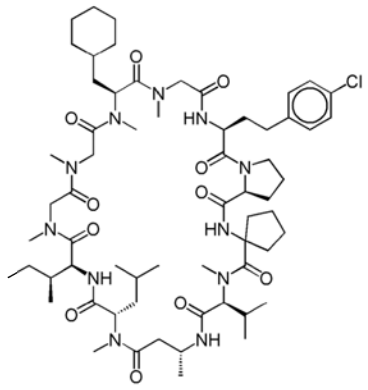
	
554	556
	
553	555

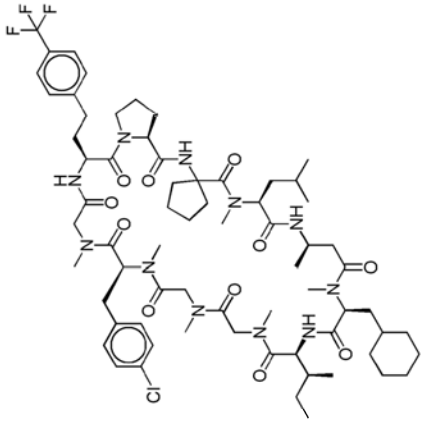
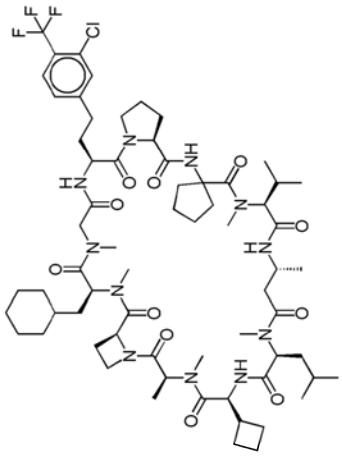
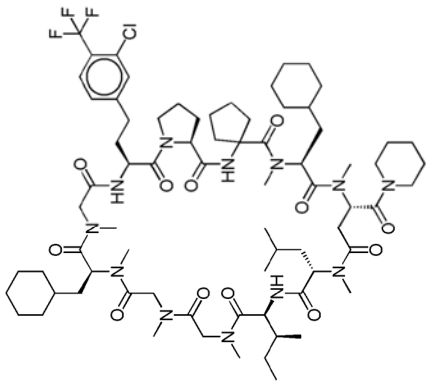
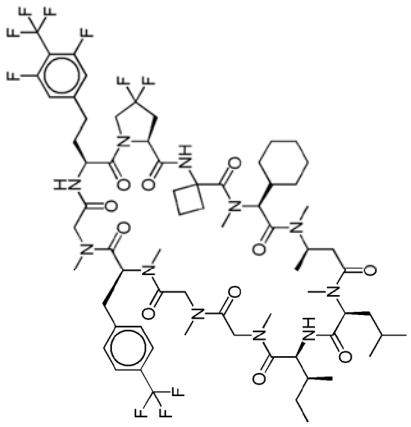
	
558	560
	
557	559

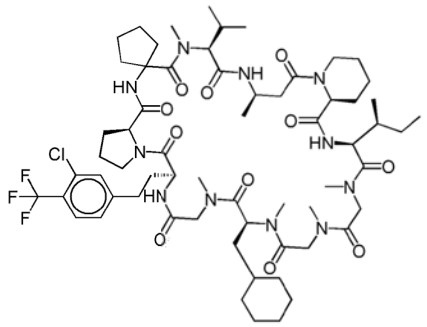
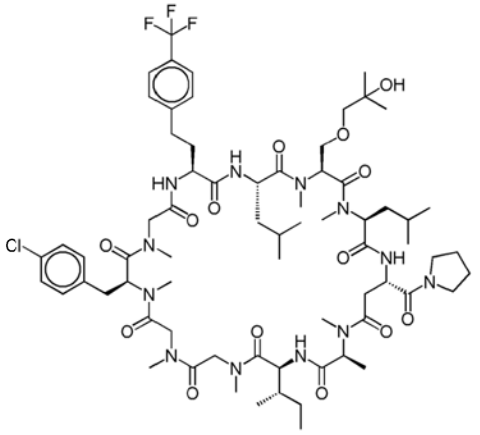
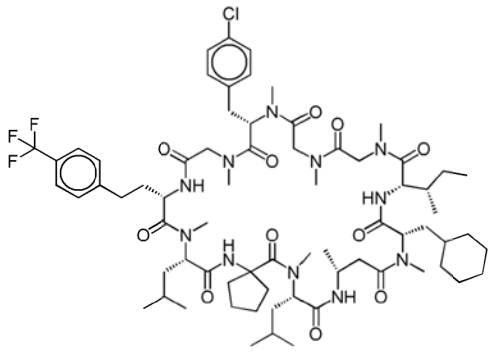
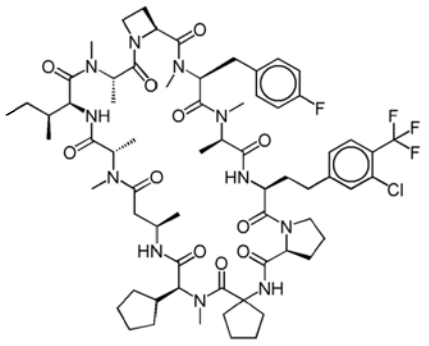
	
562	564
	
561	563

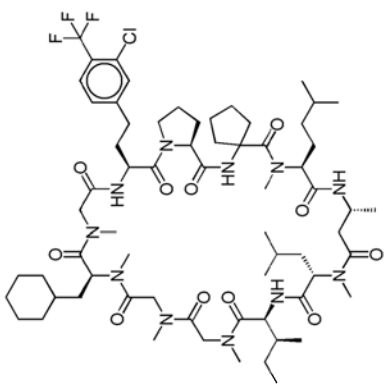
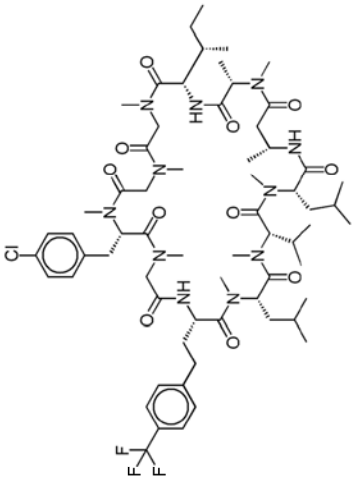
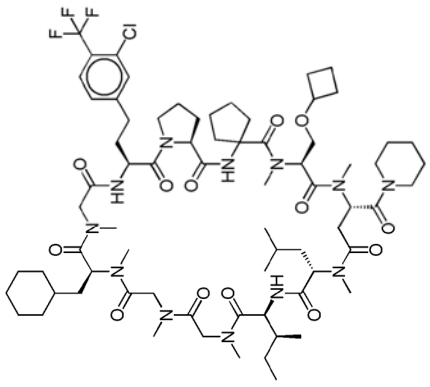
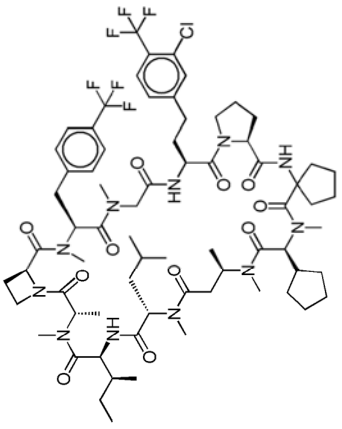
566	568
565	567

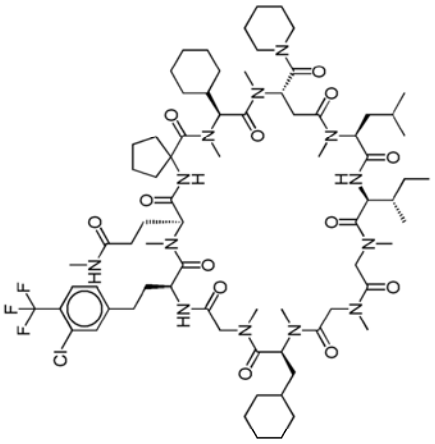
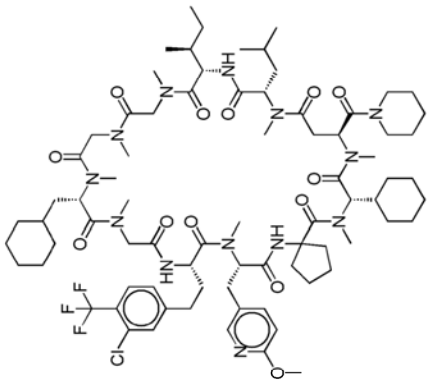
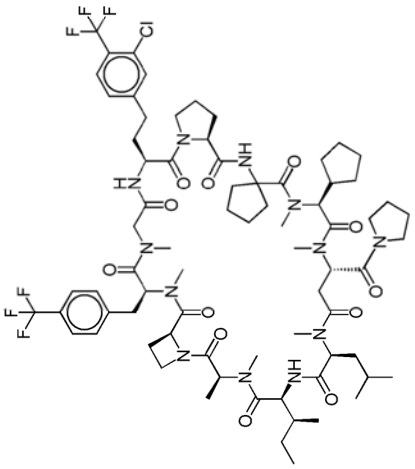
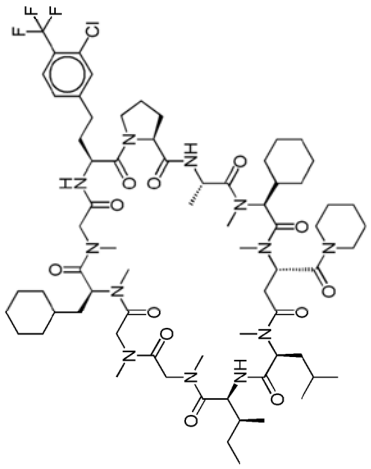
569		570	
571		572	

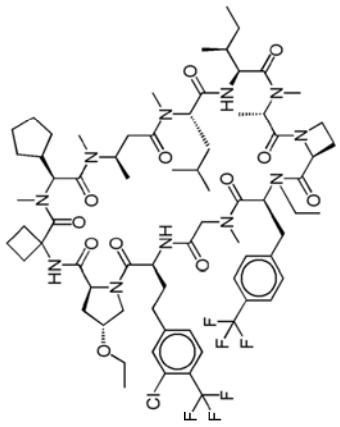
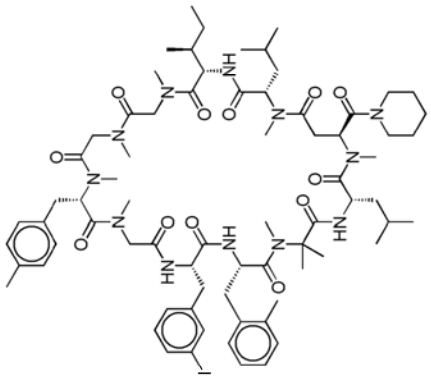
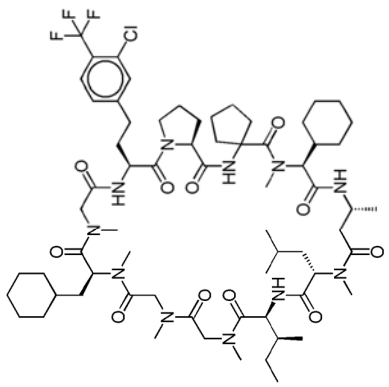
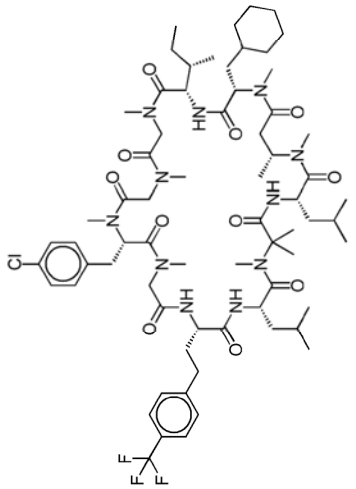
573		574	
575		576	

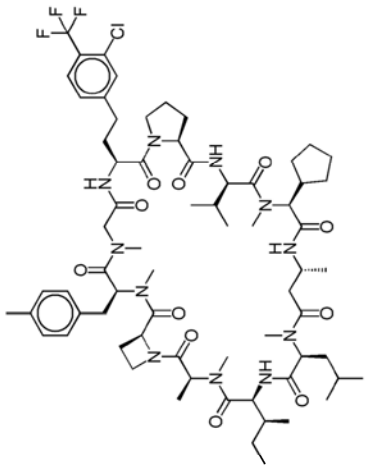
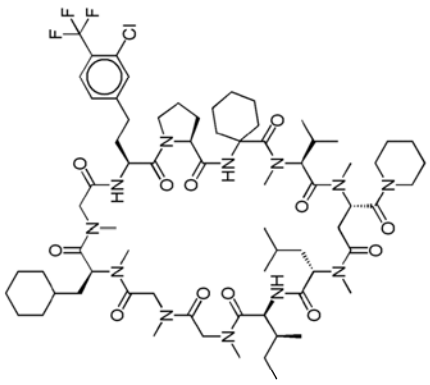
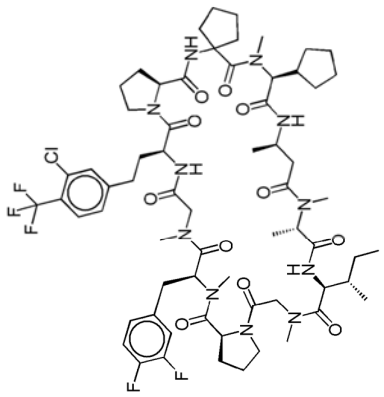
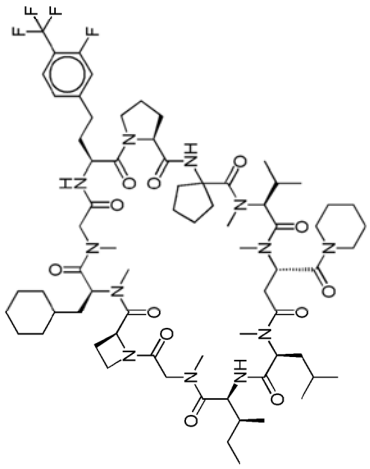
	
578	580
	
577	579

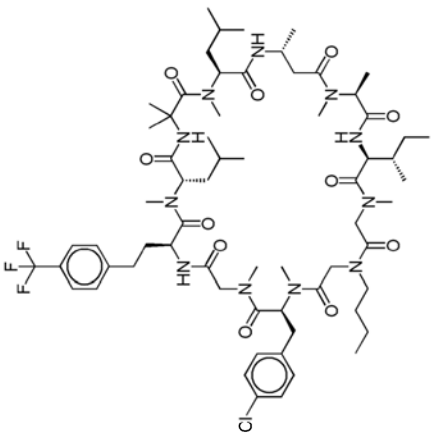
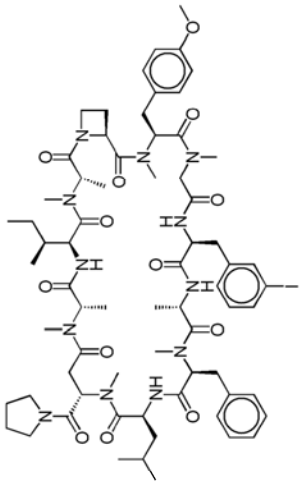
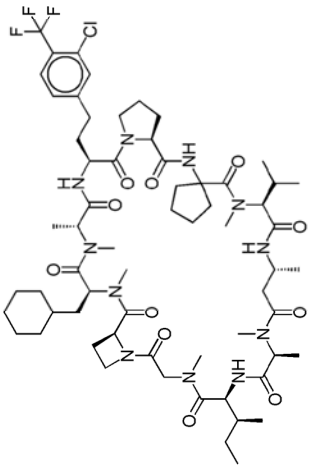
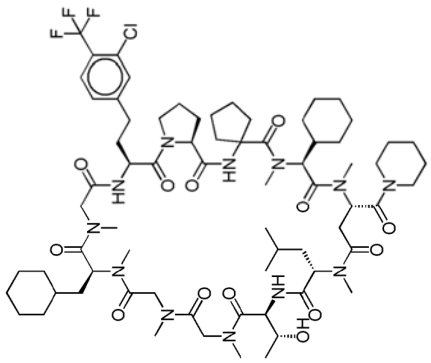
581		582	
583		584	

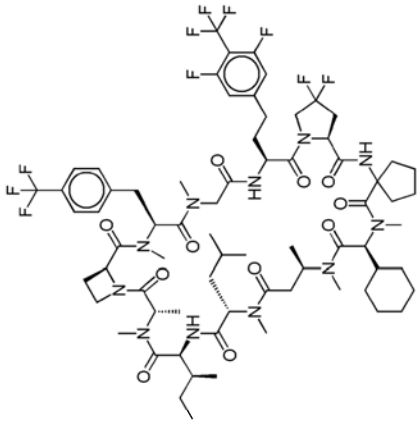
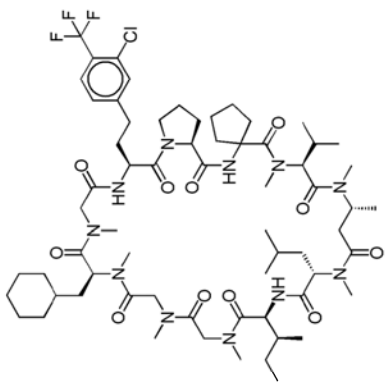
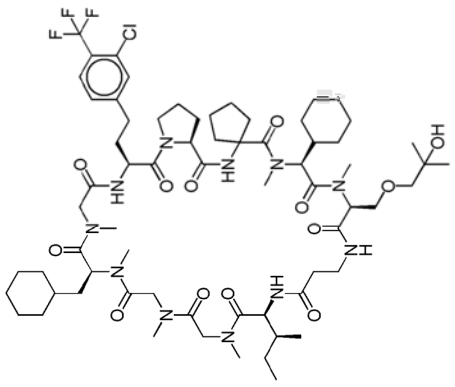
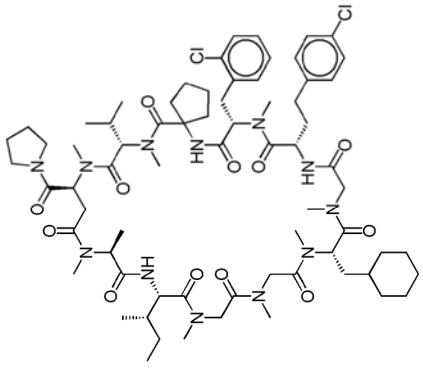
	
586	588
	
585	587

	
590	592
	
589	591

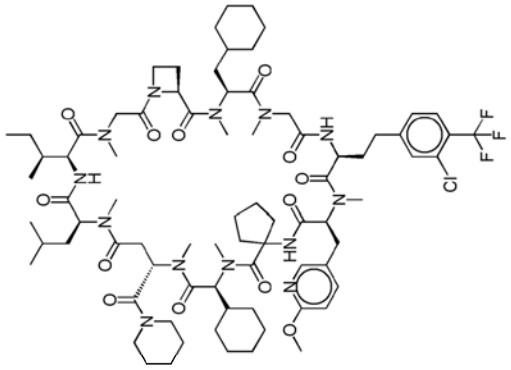
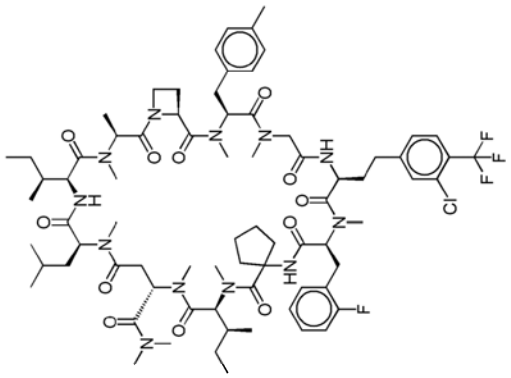
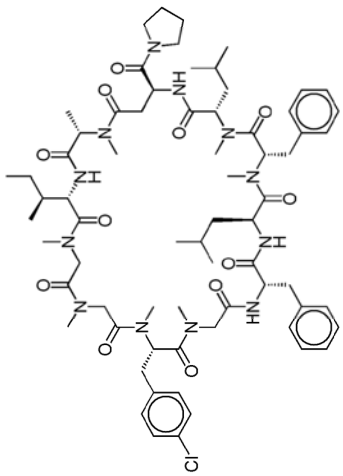
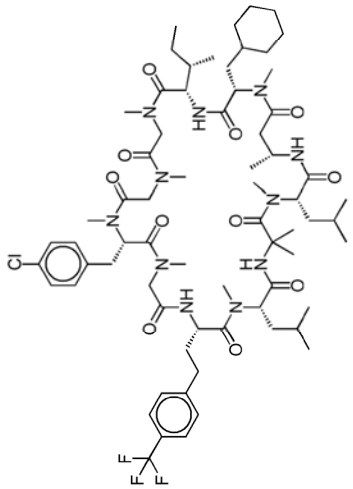
	
594	596
	
593	595

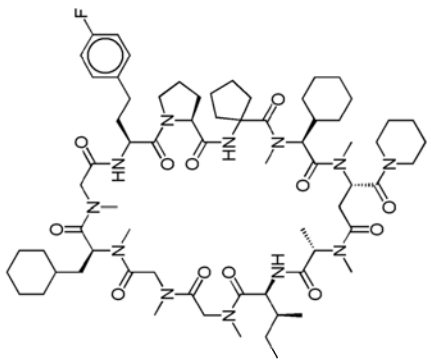
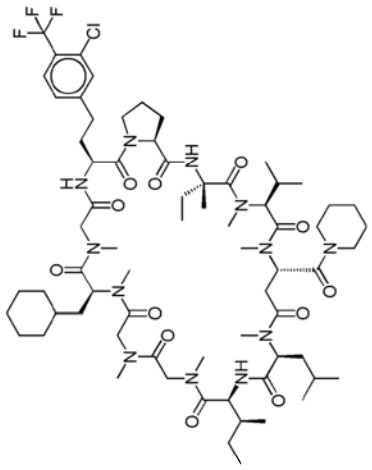
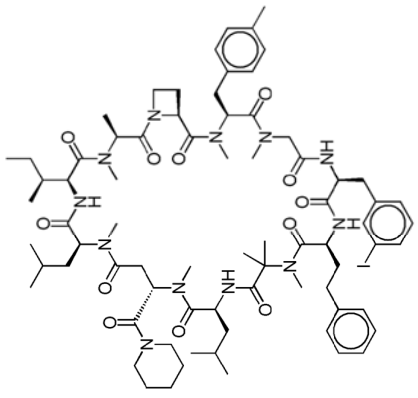
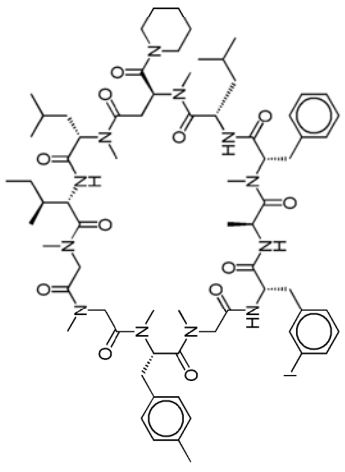
	
598	600
	
597	599

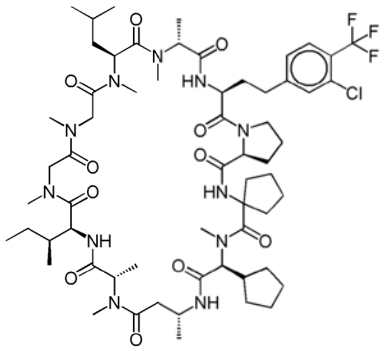
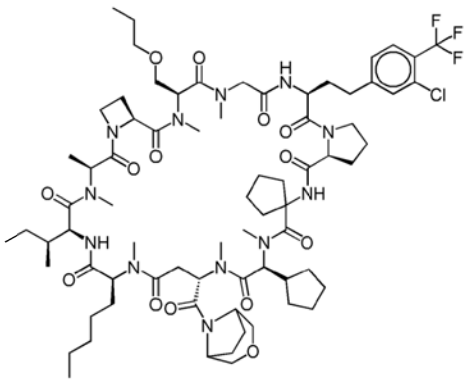
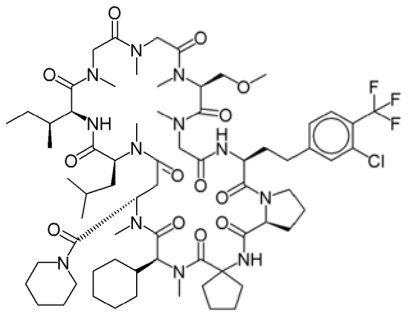
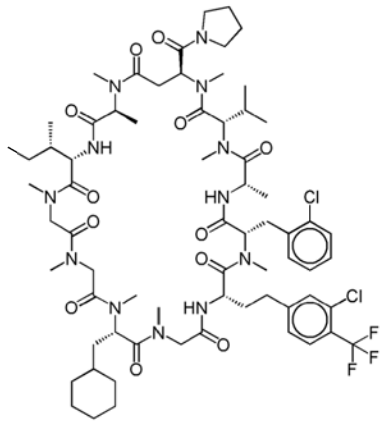
	
602	604
	
601	603

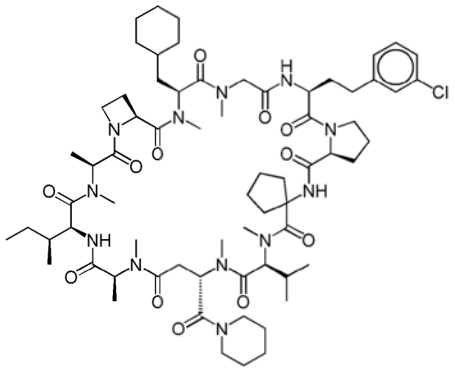
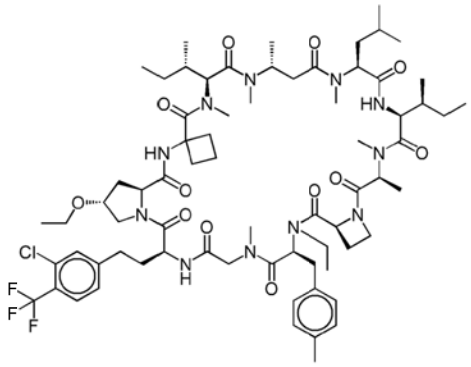
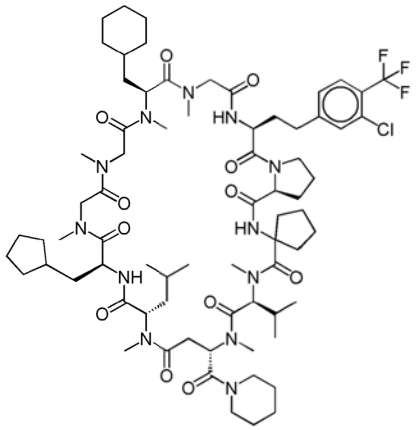
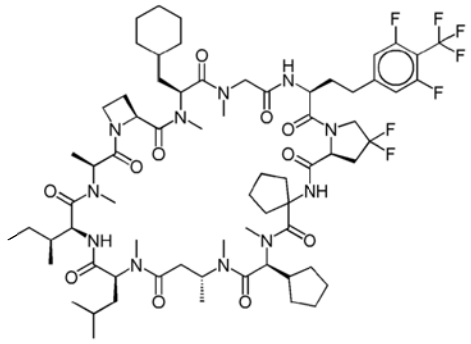
	
606	608
	
605	607

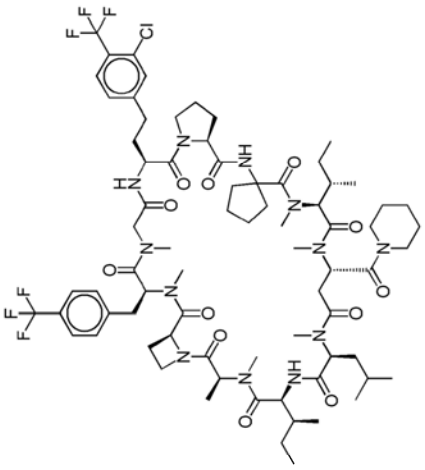
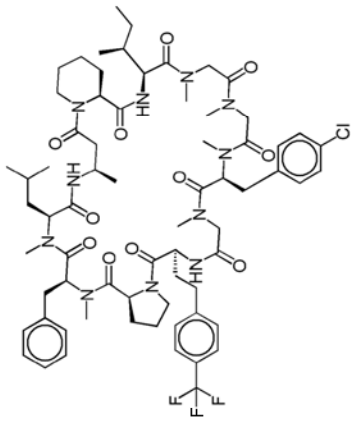
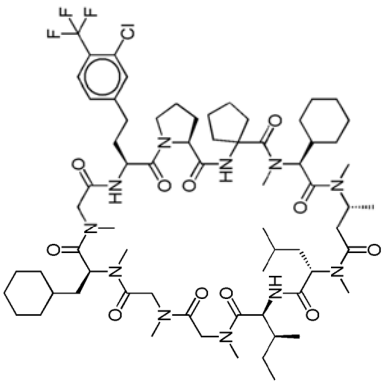
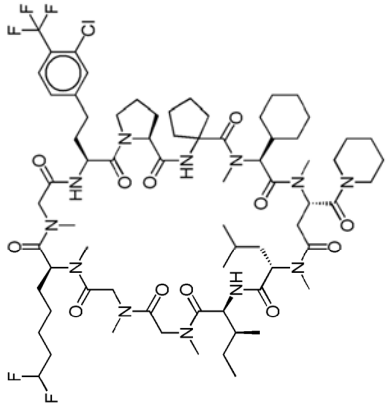
610	612
609	611

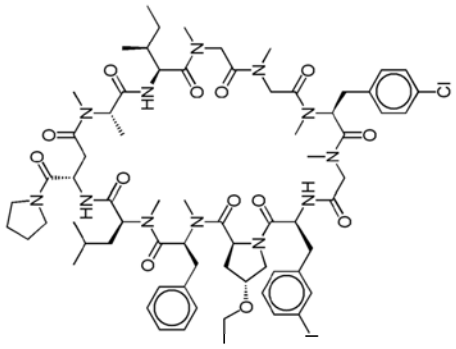
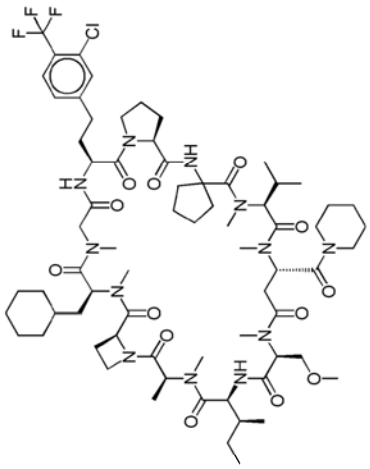
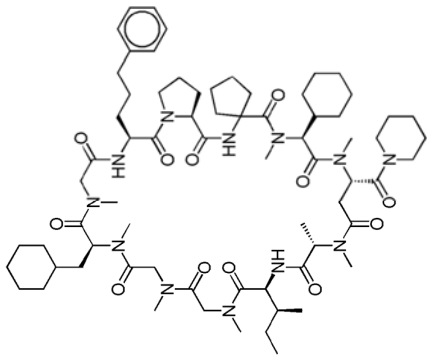
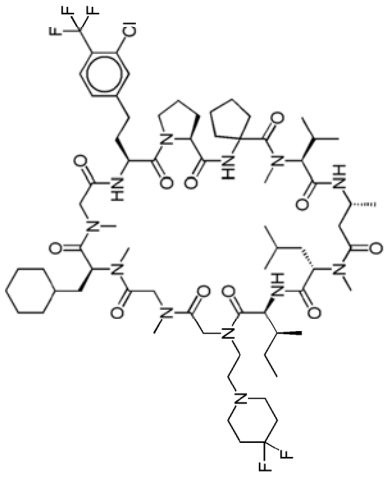
	
614	616
	
613	615

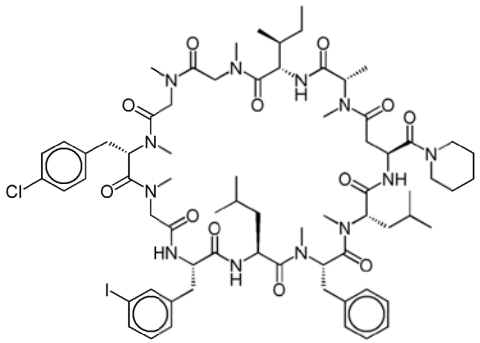
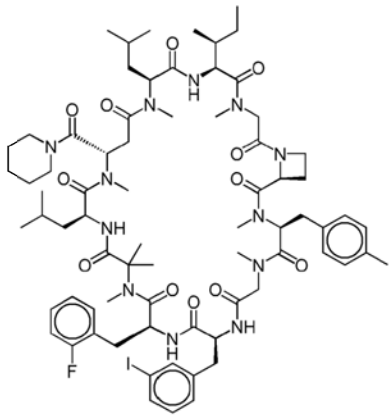
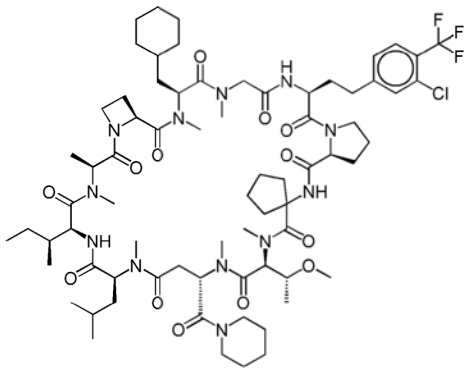
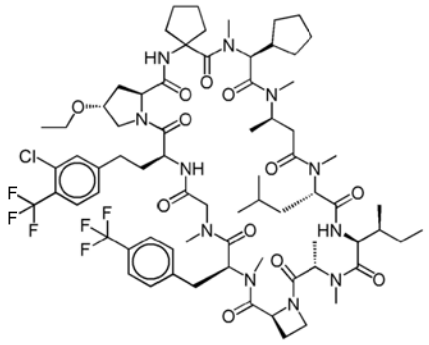
	
618	620
	
617	619

621		622	
623		624	

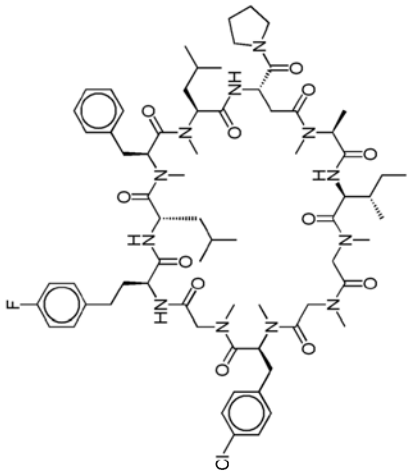
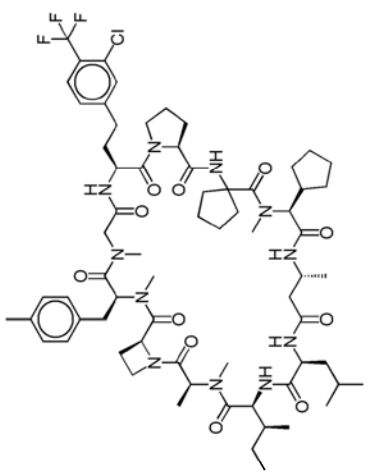
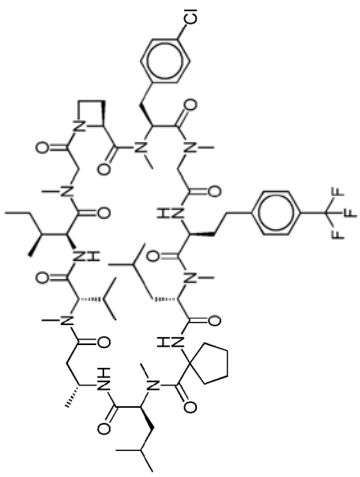
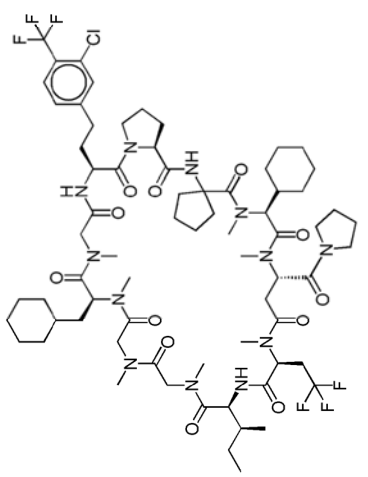
625		626	
627		628	

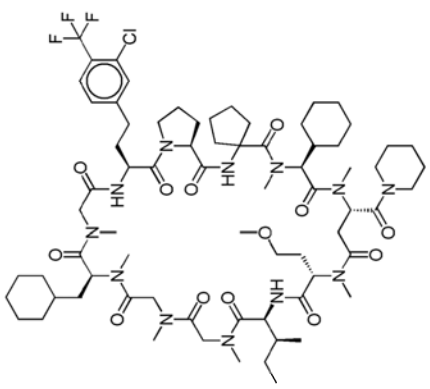
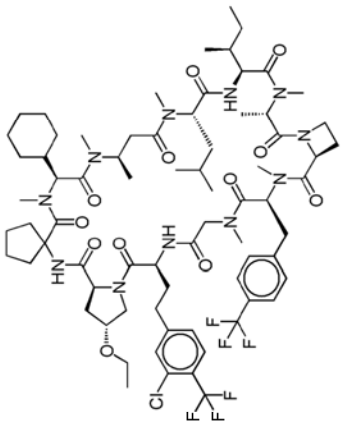
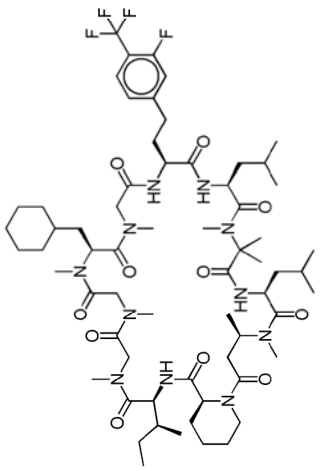
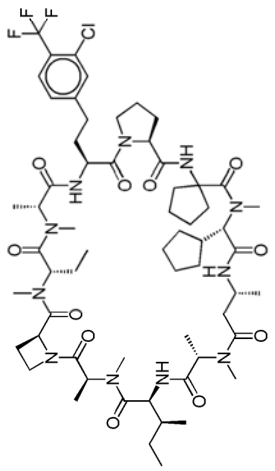
	
630	632
	
629	631

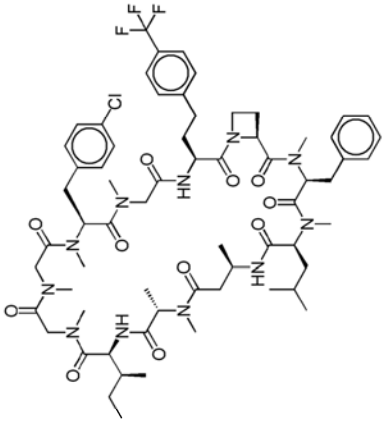
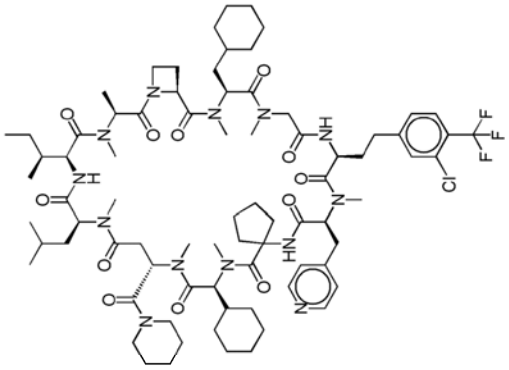
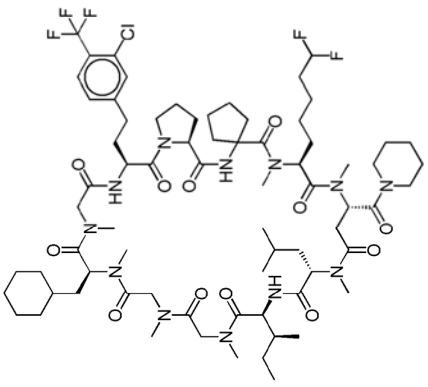
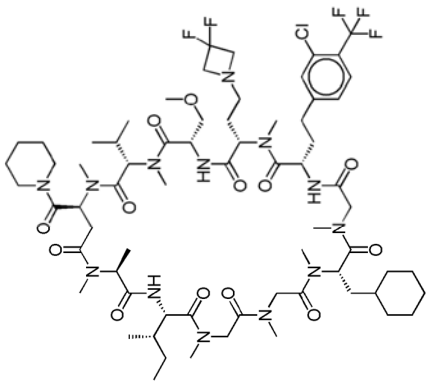
	
634	636
	
633	635

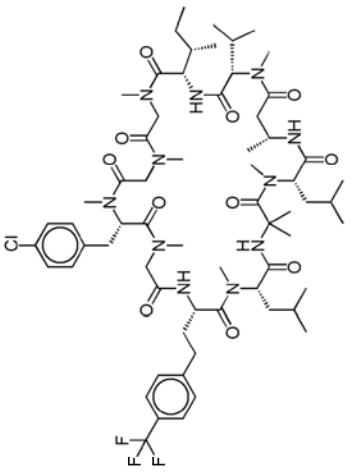
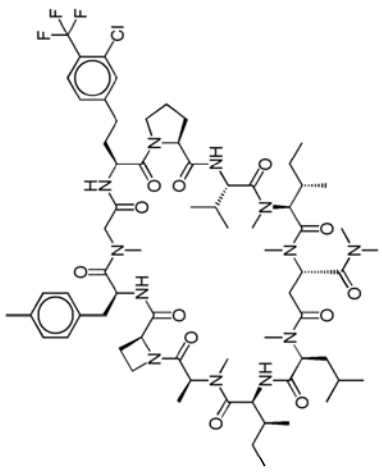
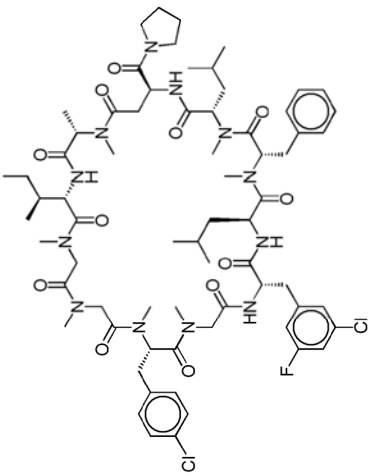
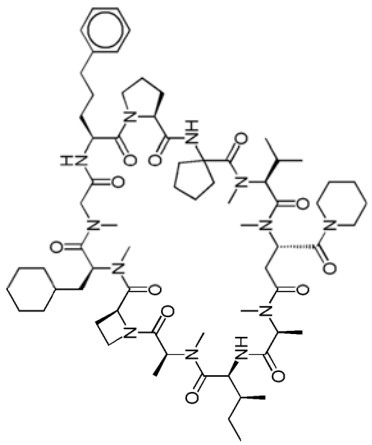
637		638	
639		640	

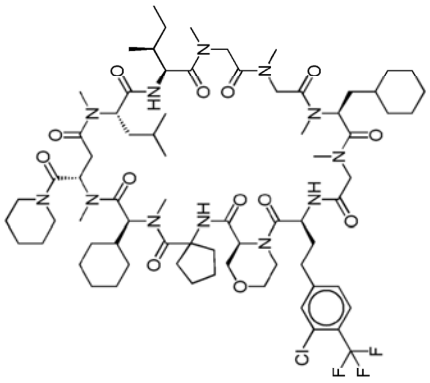
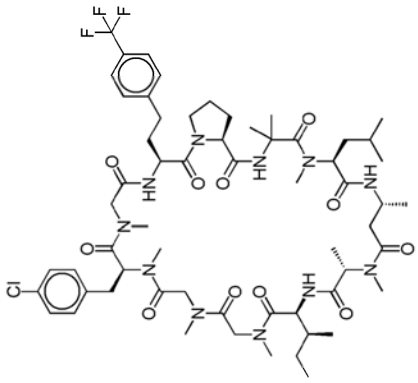
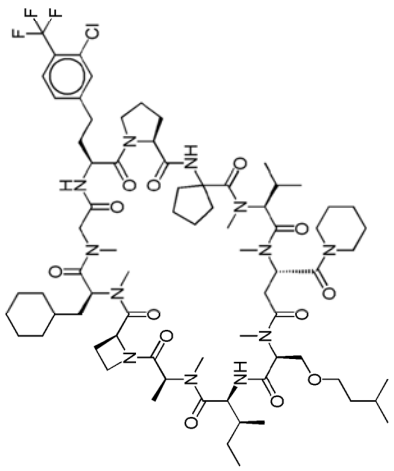
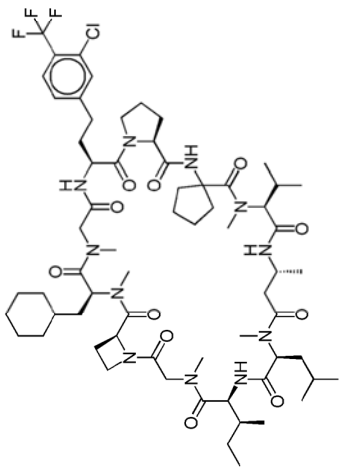
642	644
641	643

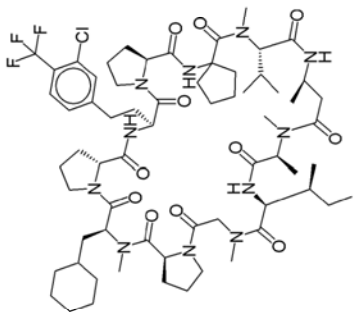
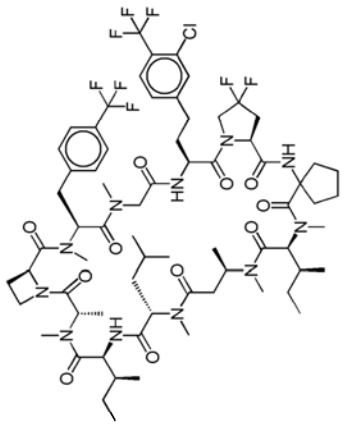
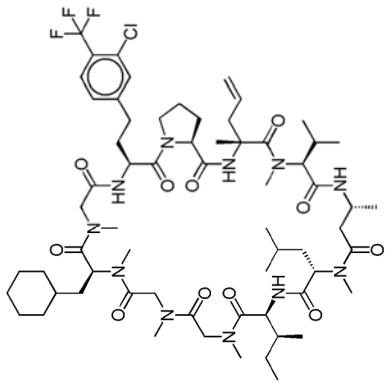
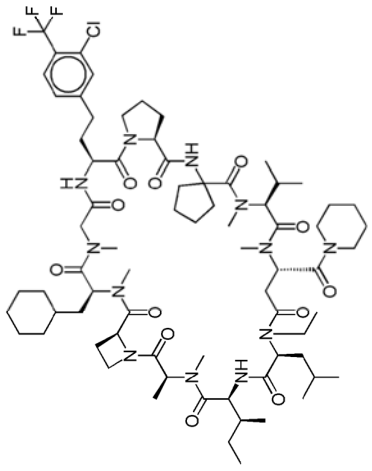
	
646	648
	
645	647

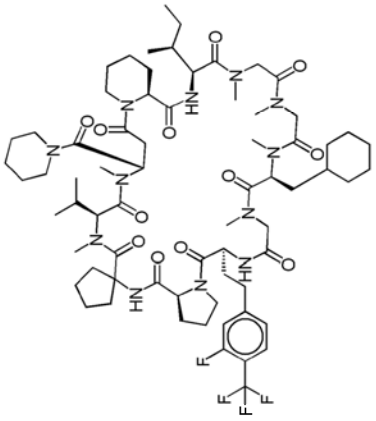
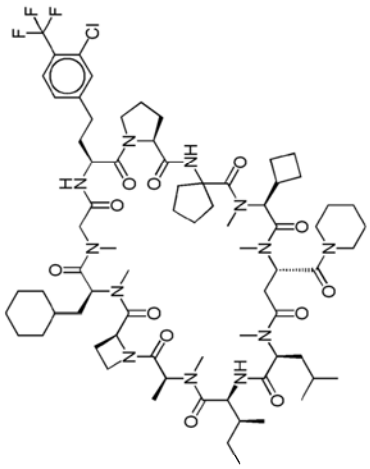
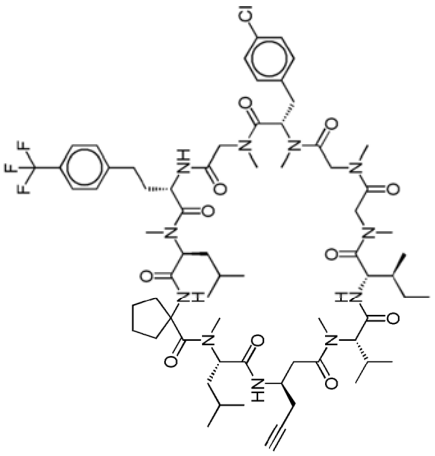
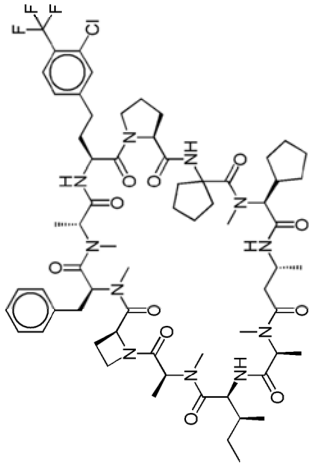
	
650	652
	
649	651

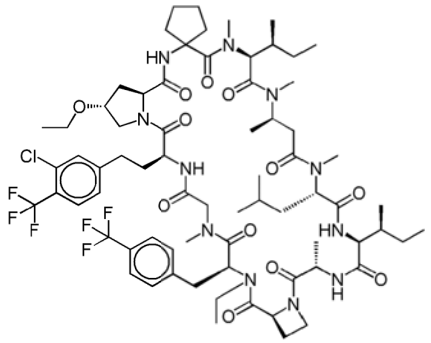
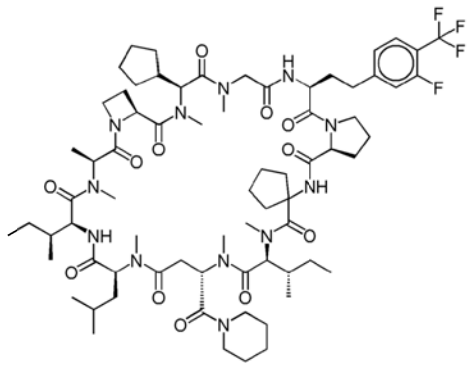
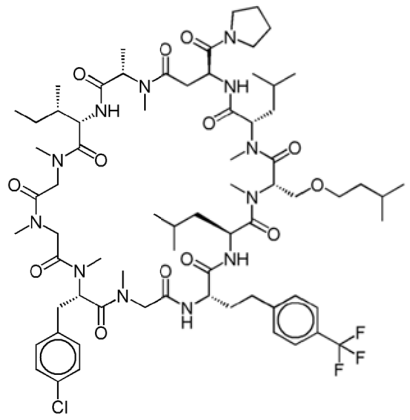
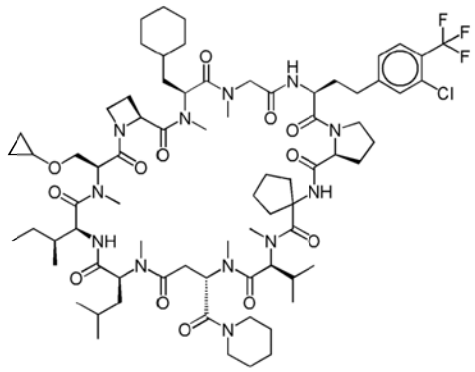
	
654	656
	
653	655

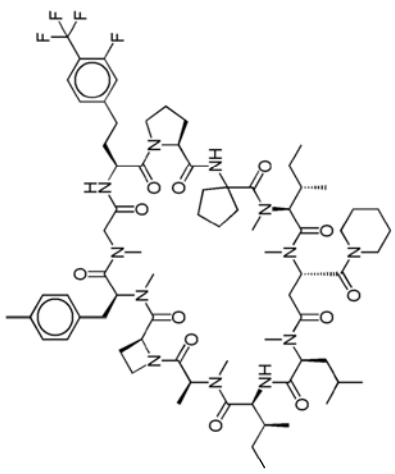
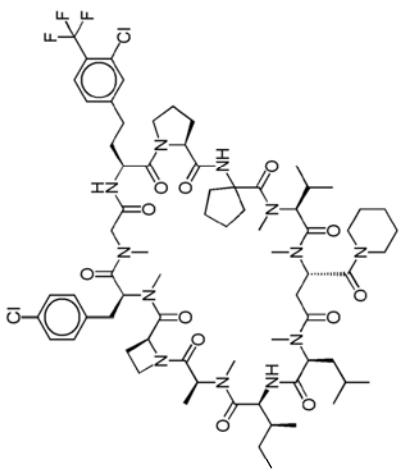
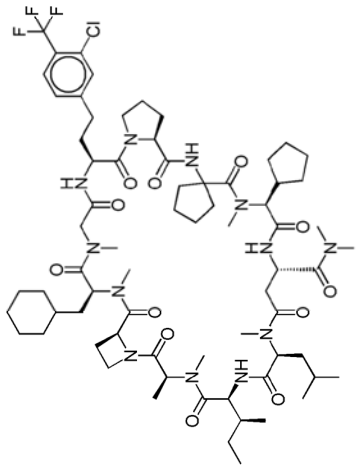
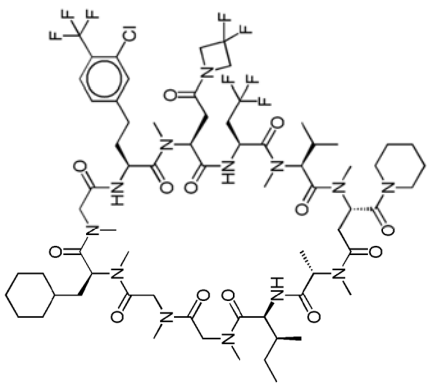
	
658	660
	
657	659

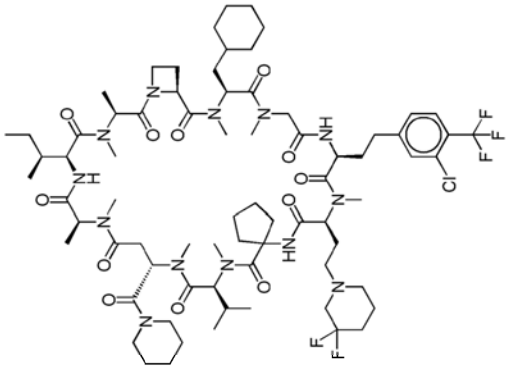
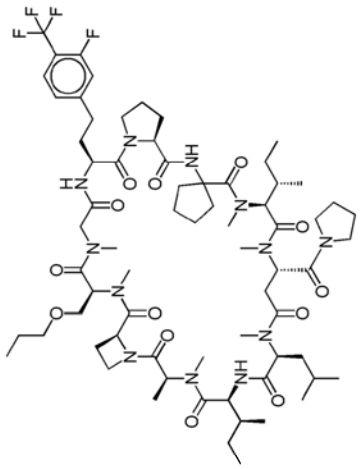
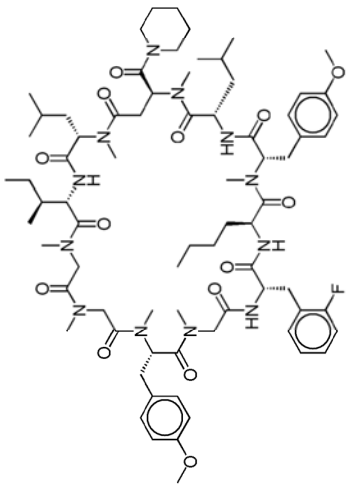
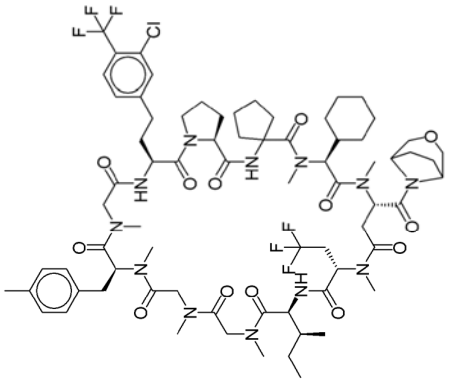
	
662	664
	
661	663

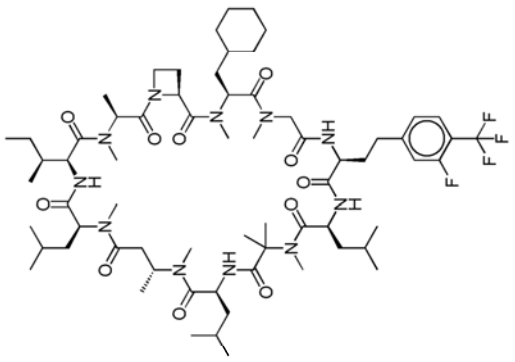
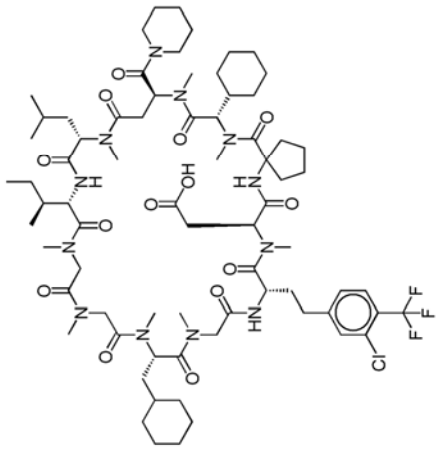
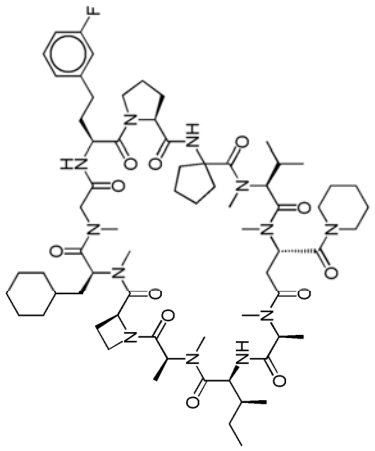
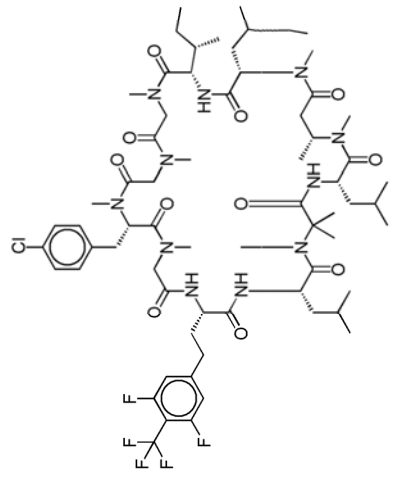
	
666	668
	
665	667

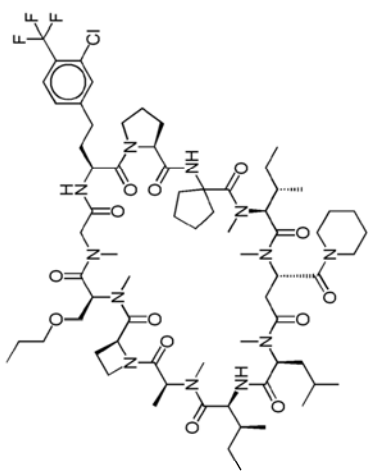
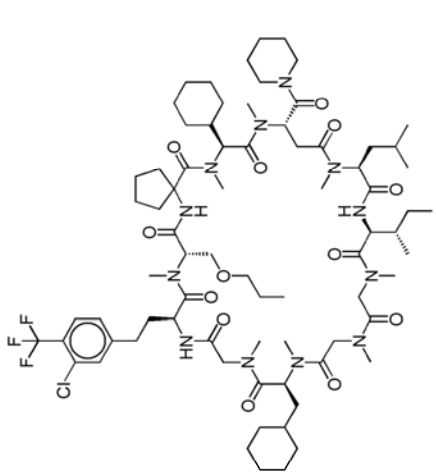
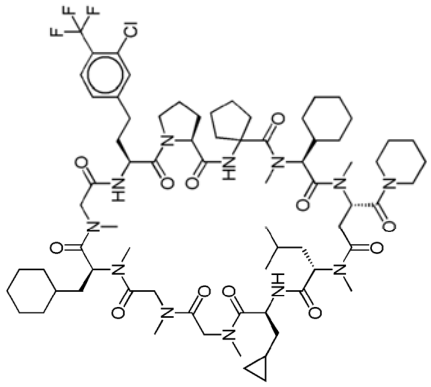
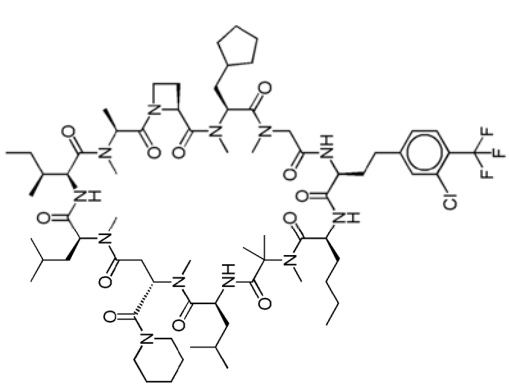
	
670	672
	
669	671

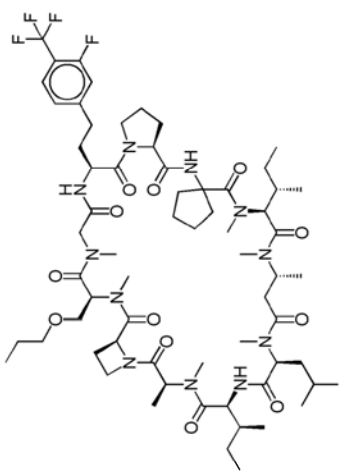
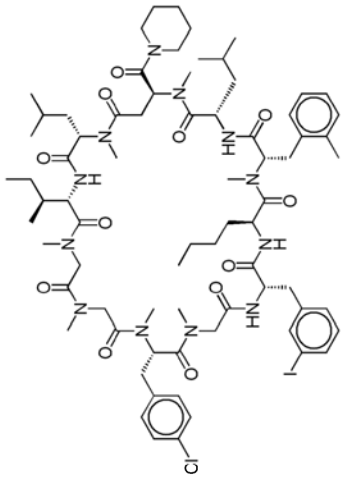
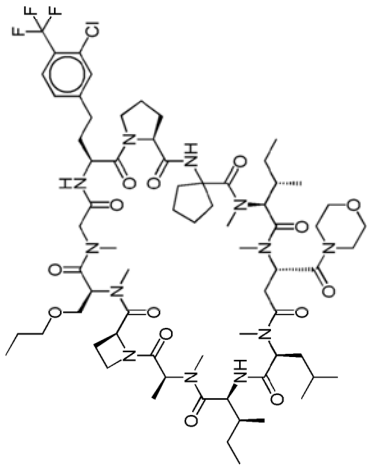
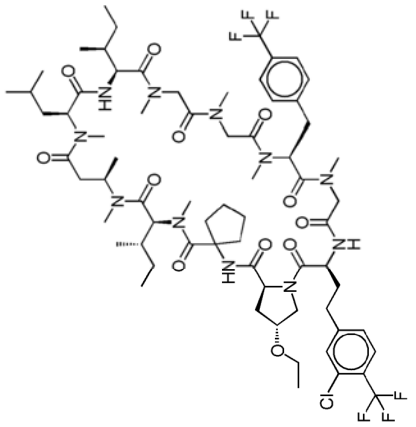
673		674	
675		676	

	
678	680
	
677	679

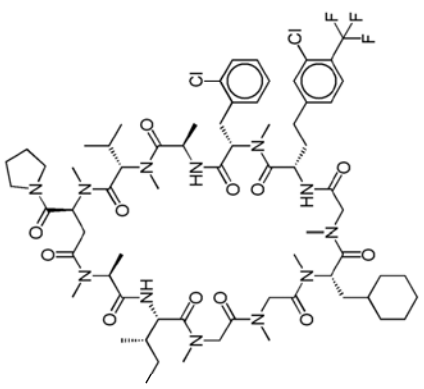
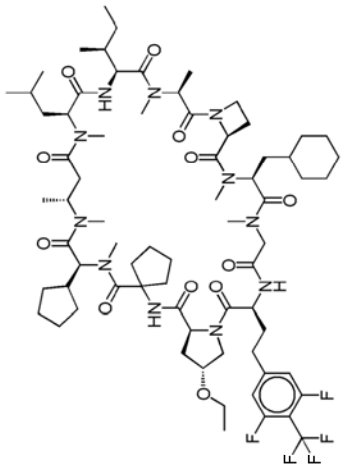
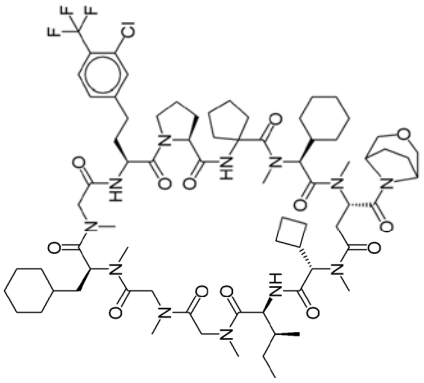
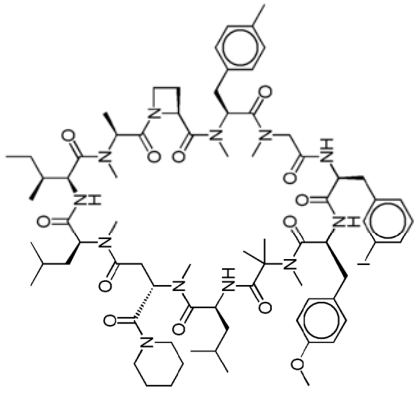
	
682	684
	
681	683

	
686	688
	
685	687

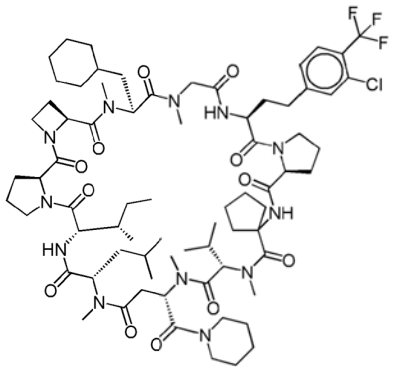
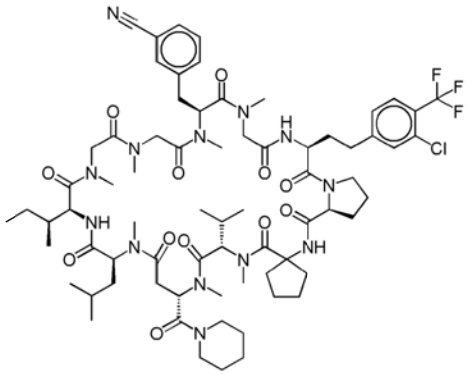
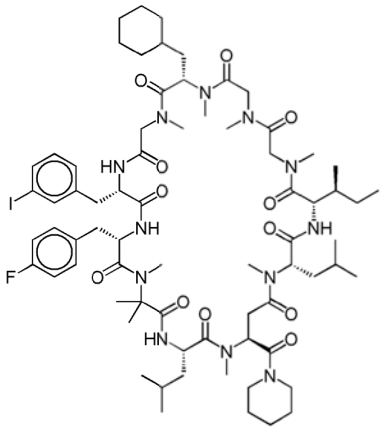
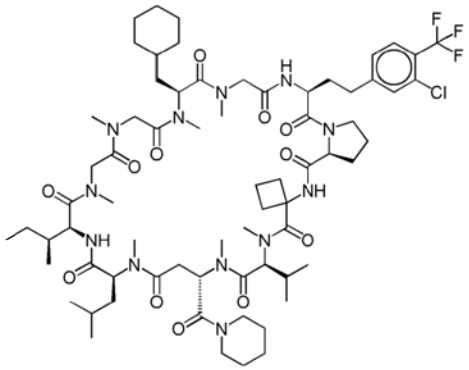
	
690	692
	
689	691

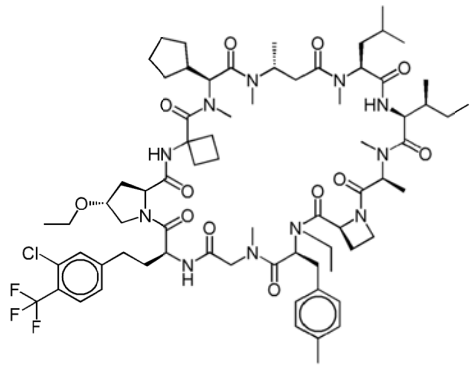
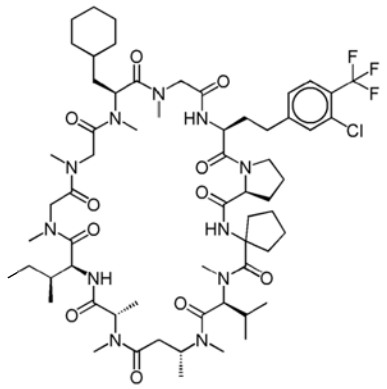
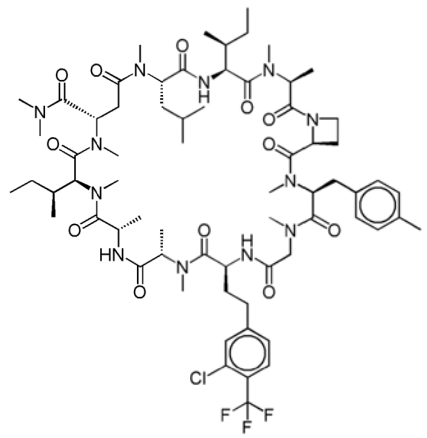
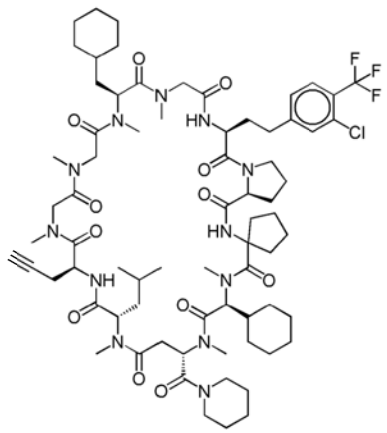
	
694	696
	
693	695

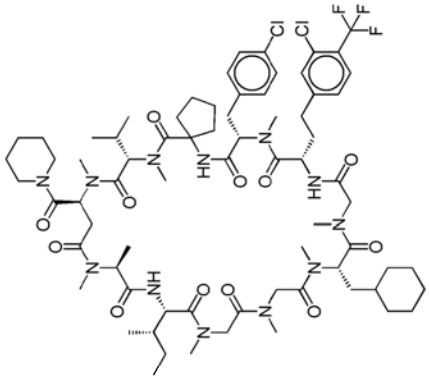
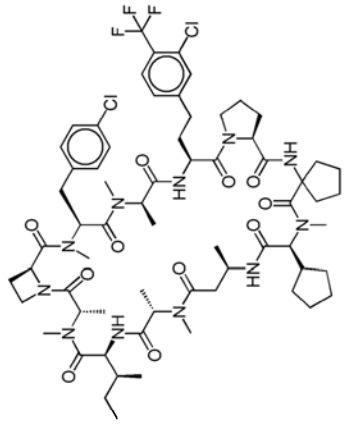
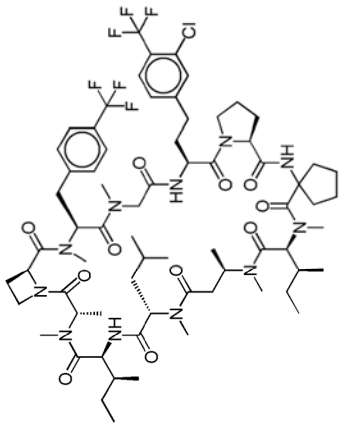
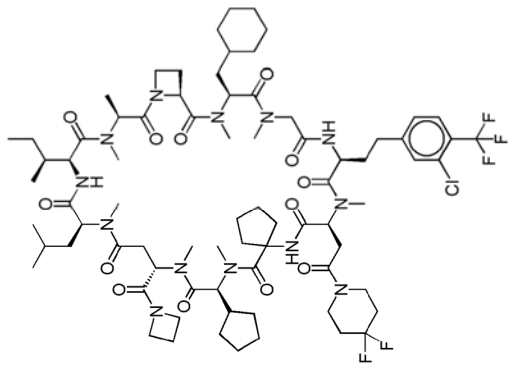
698	700
697	699

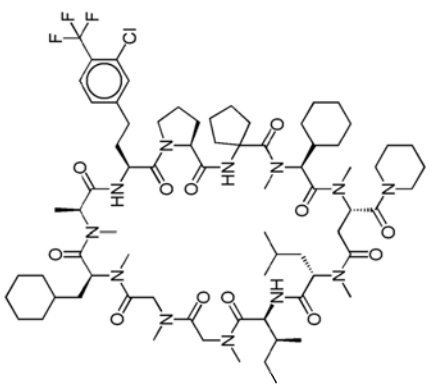
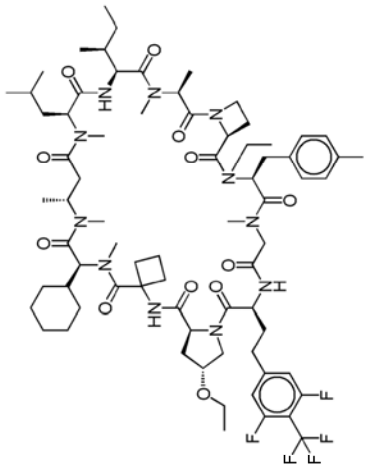
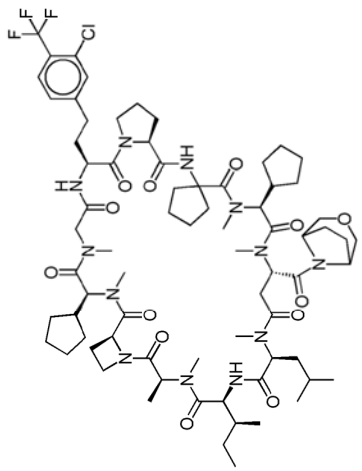
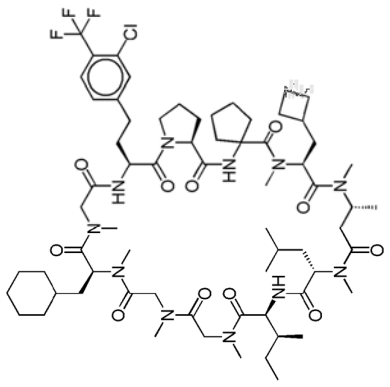
	
702	704
	
701	703

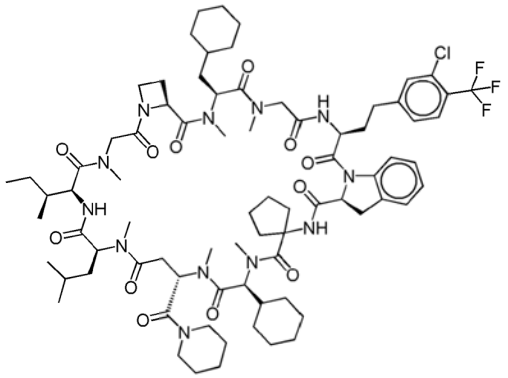
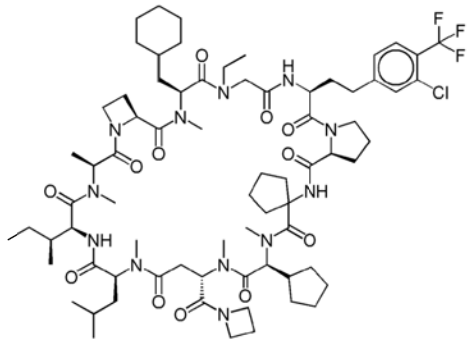
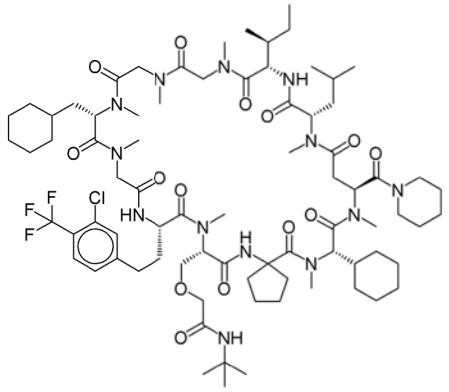
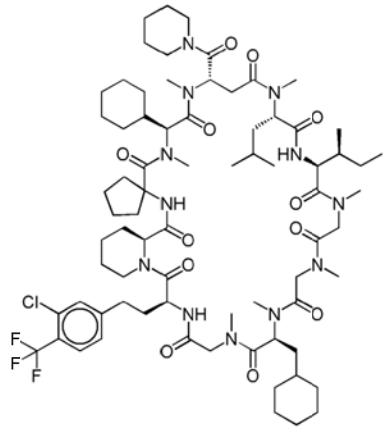
706	708
705	707

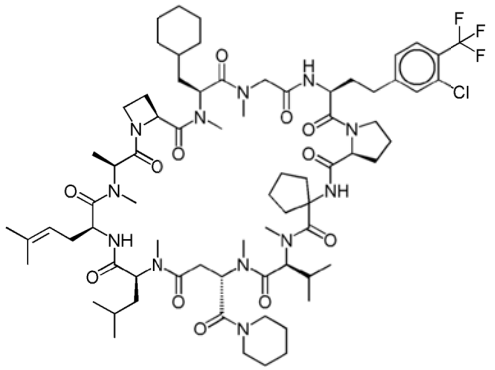
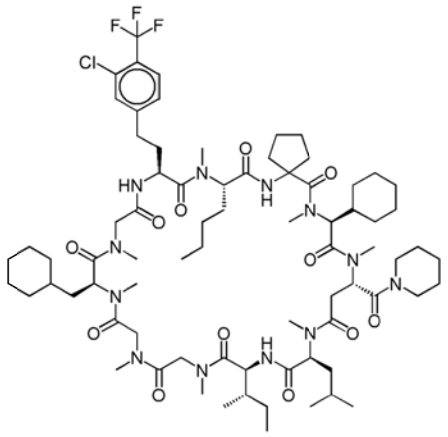
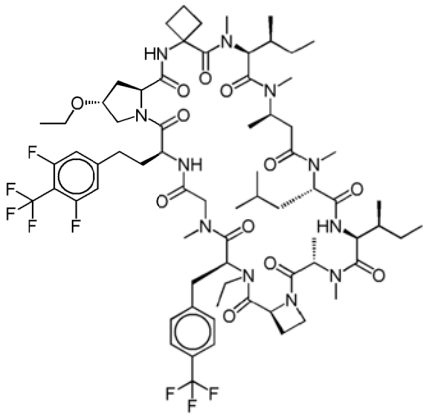
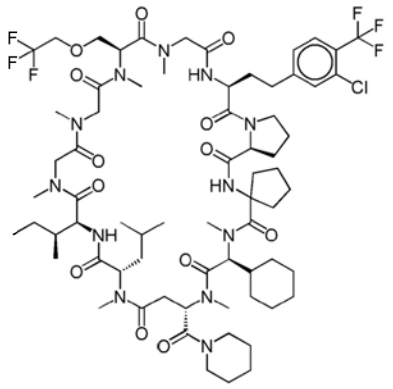
709		710	
711		712	

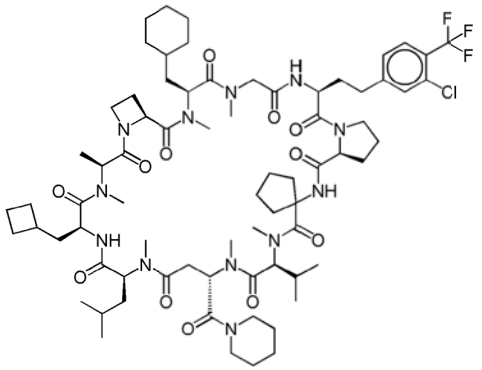
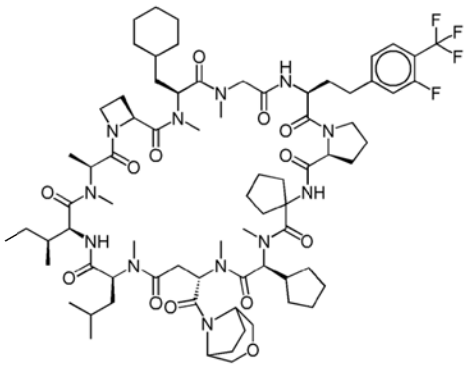
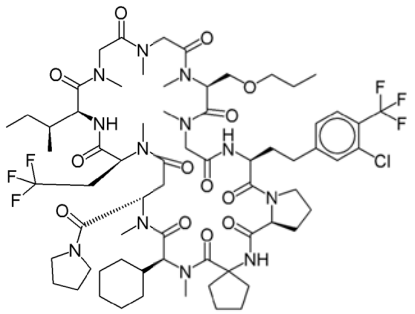
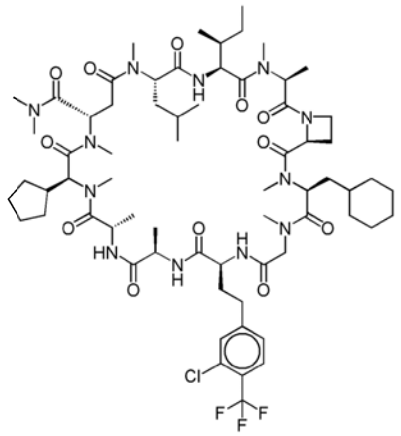
713		714	
715		716	

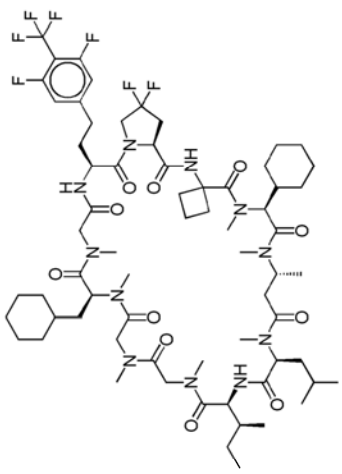
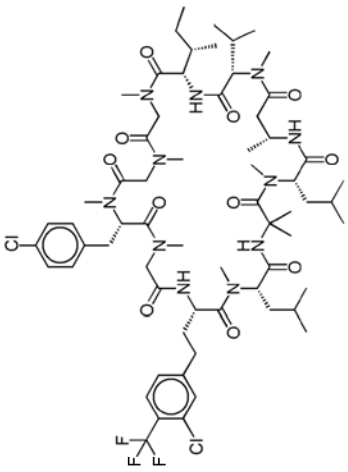
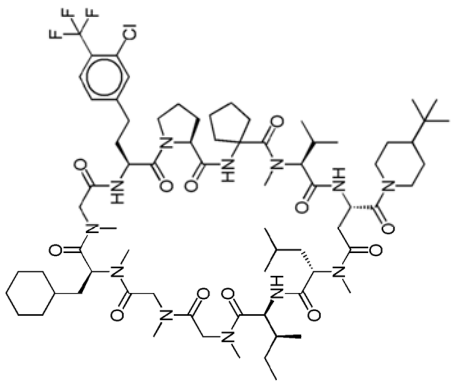
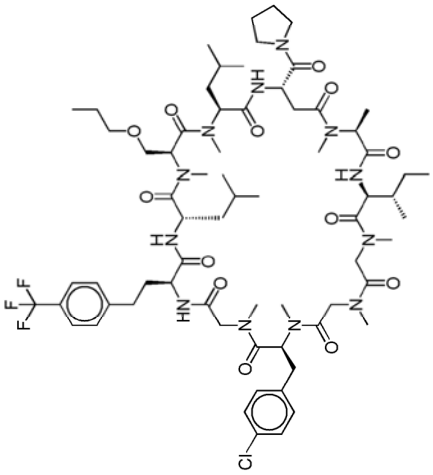
	
718	720
	
717	719

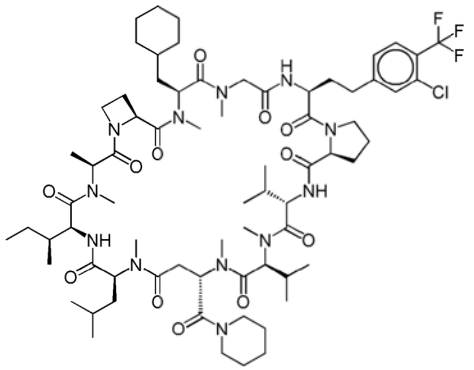
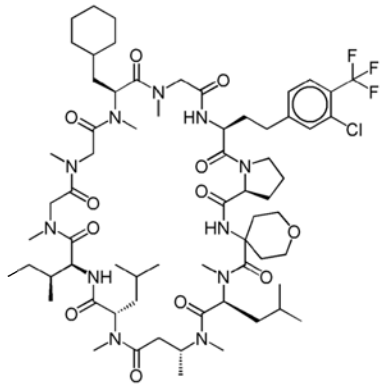
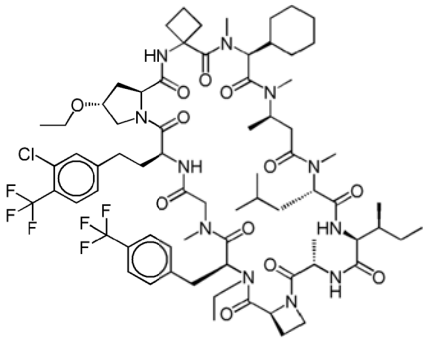
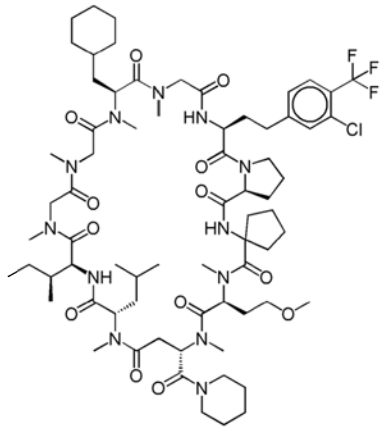
	
722	724
	
721	723

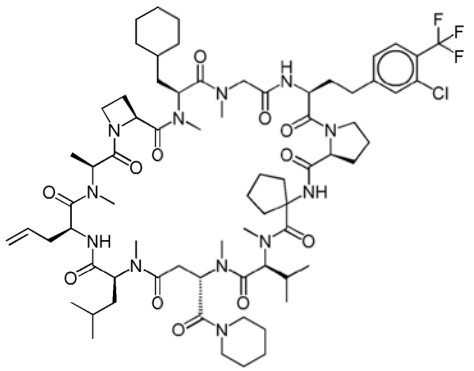
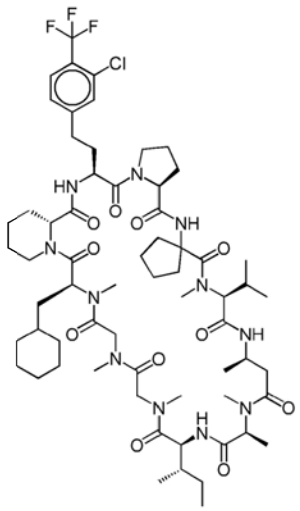
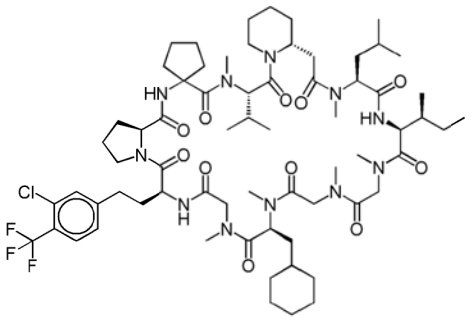
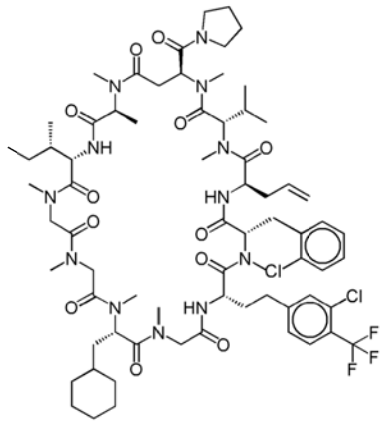
725		726	
727		728	

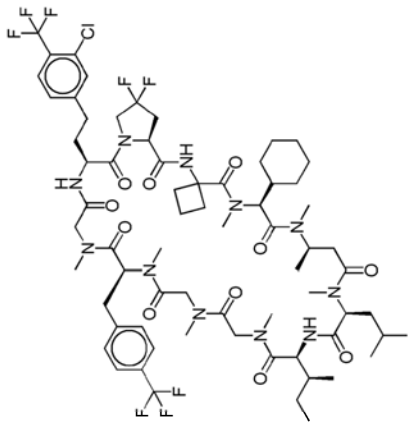
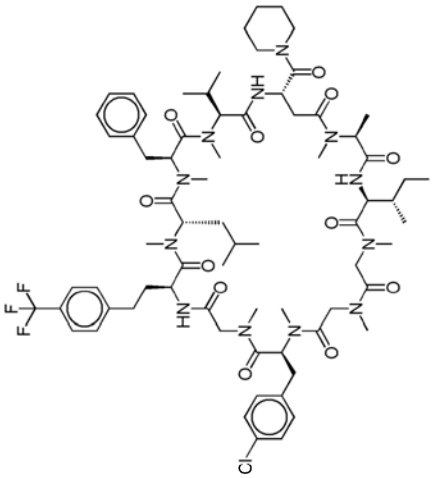
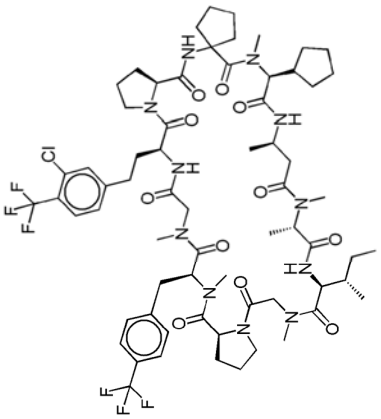
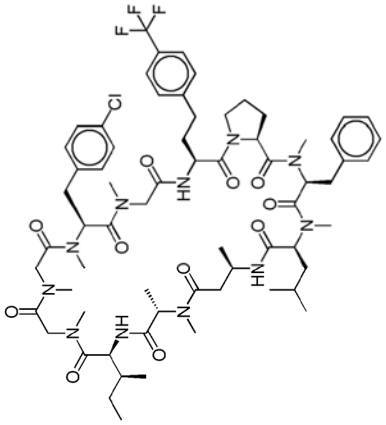
729		730	
731		732	

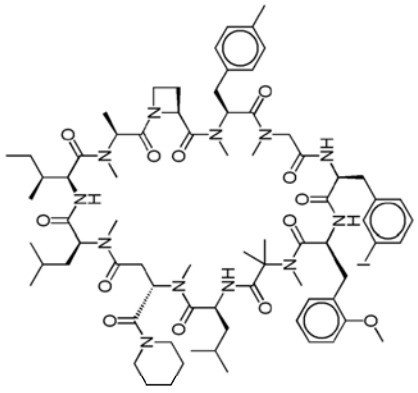
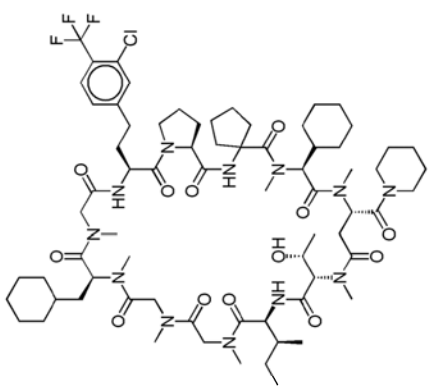
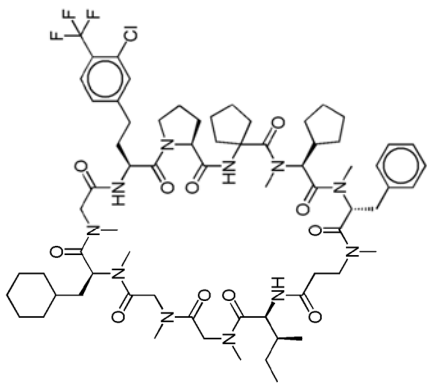
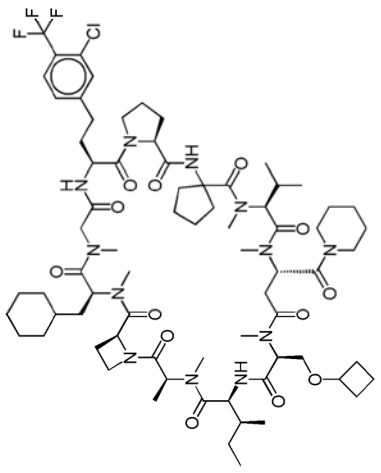
733		734	
735		736	

	
738	740
	
737	739

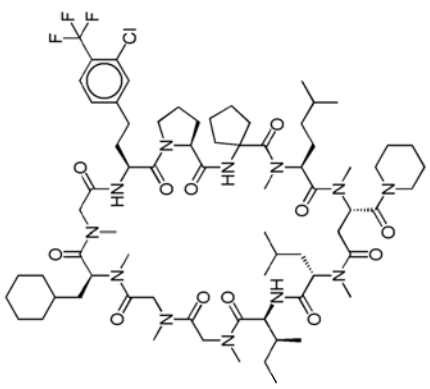
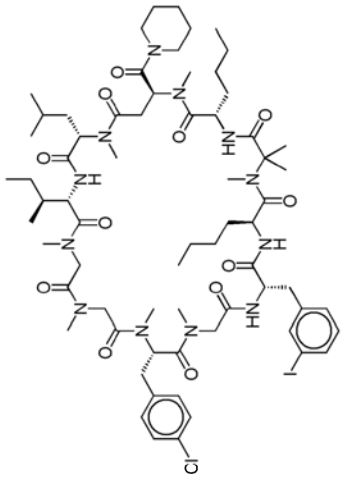
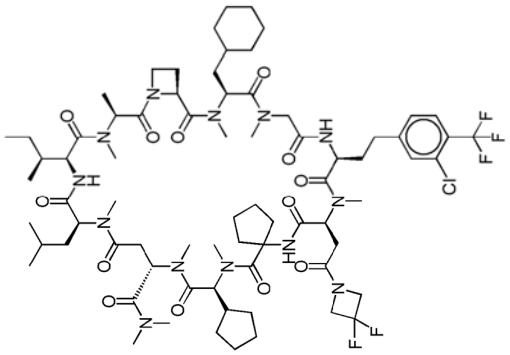
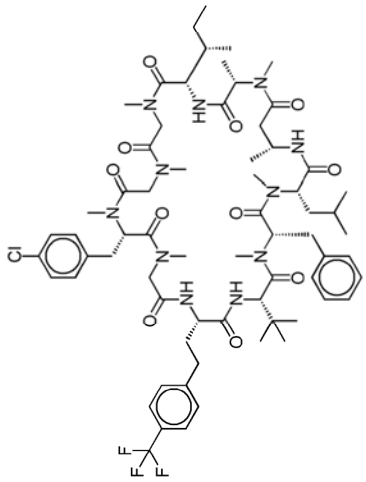
741		742	
743		744	

745		746	
747		748	

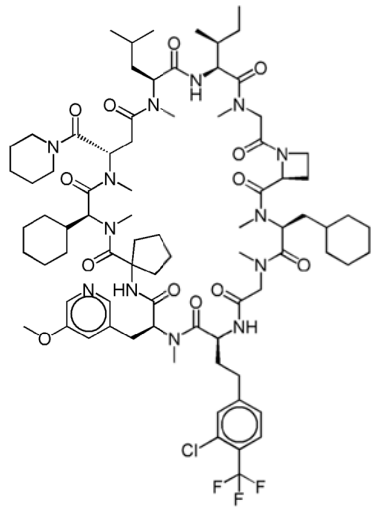
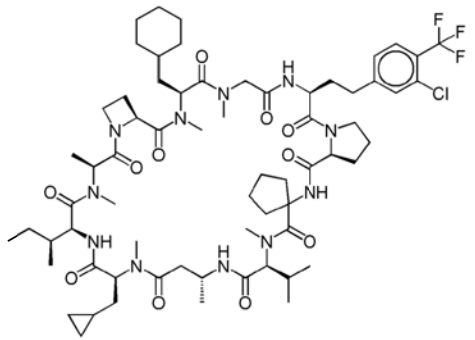
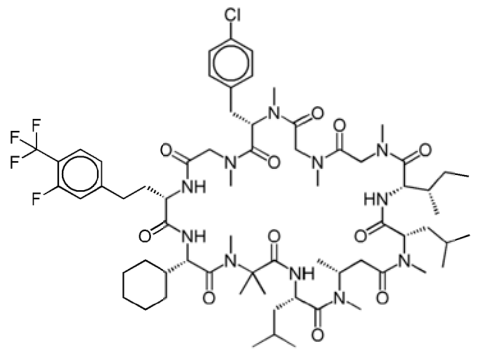
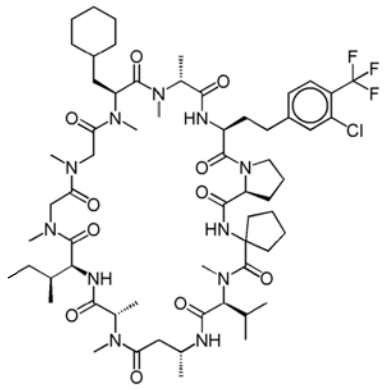
	
750	752
	
749	751

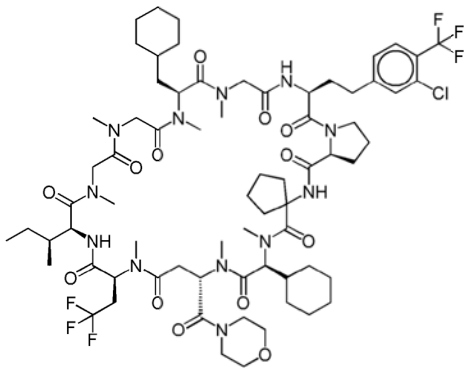
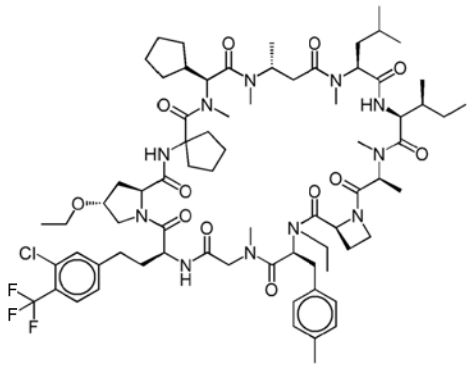
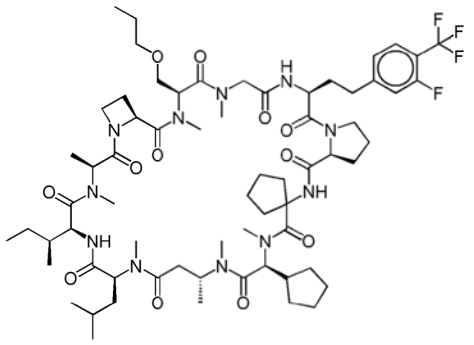
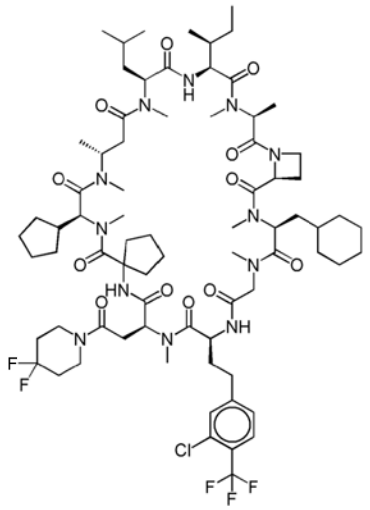
	
754	756
	
753	755

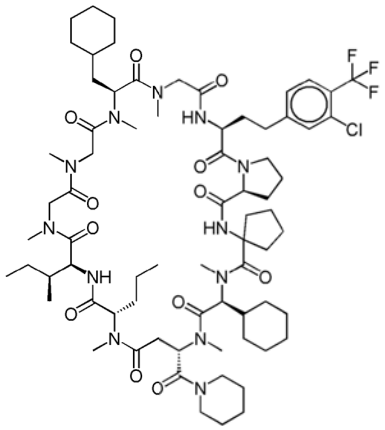
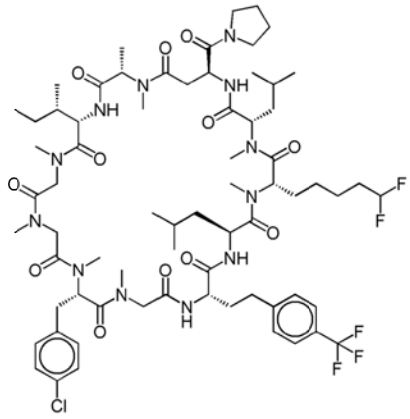
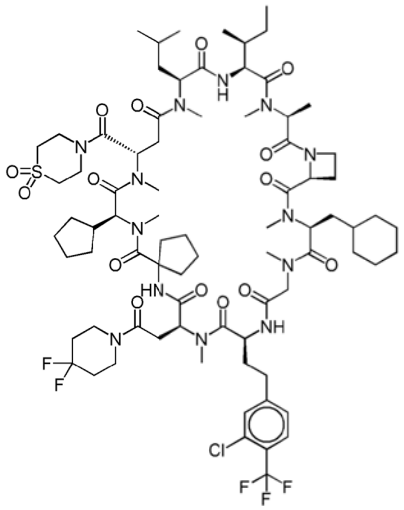
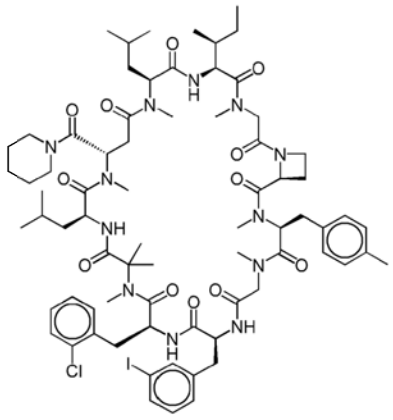
758	760
757	759

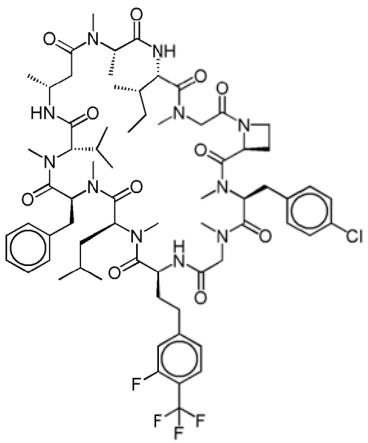
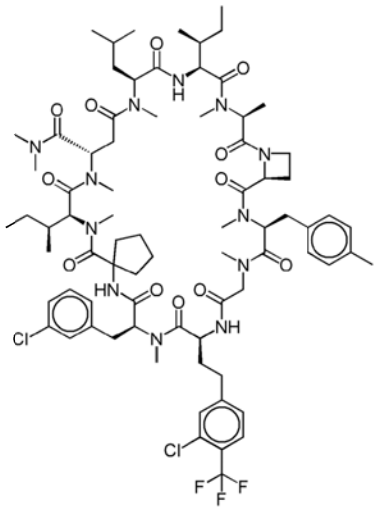
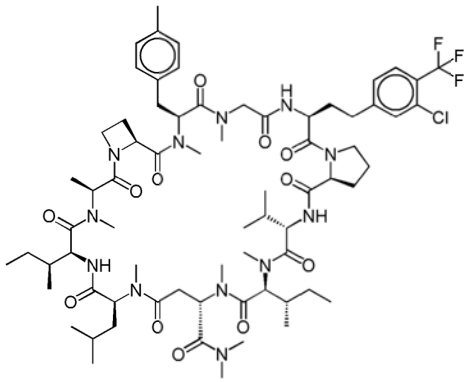
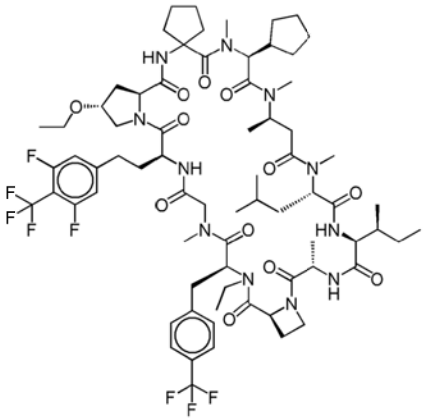
	
762	765
	
761	764

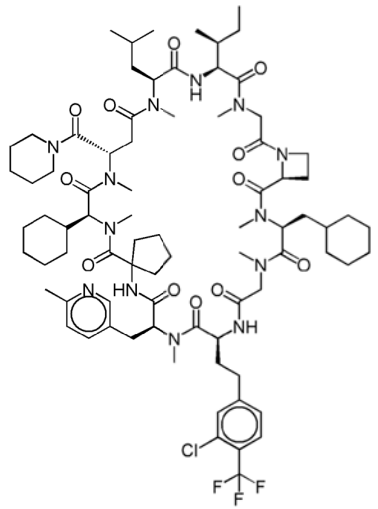
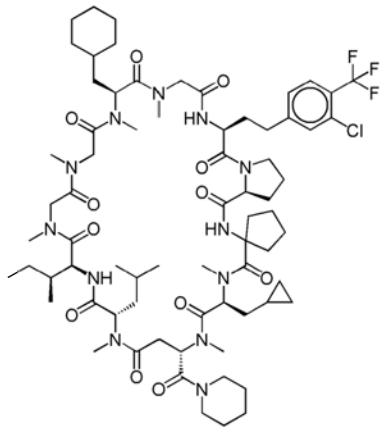
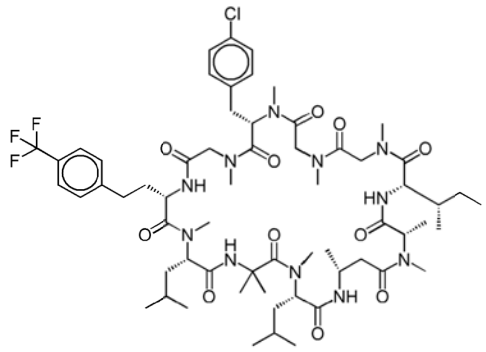
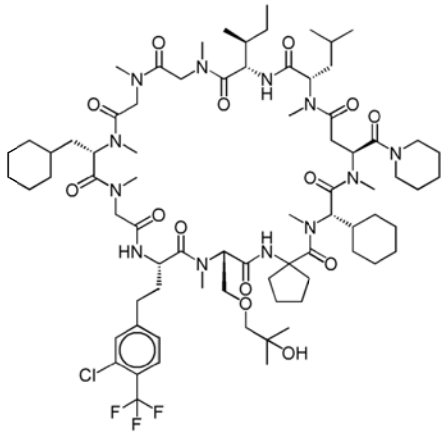
767	769
766	768

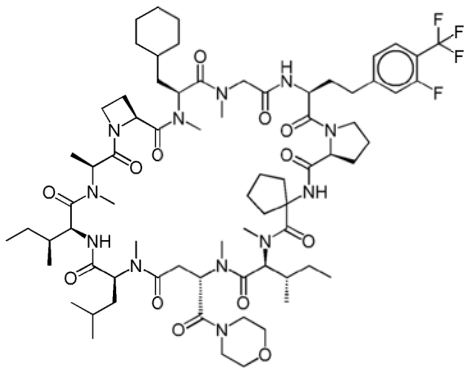
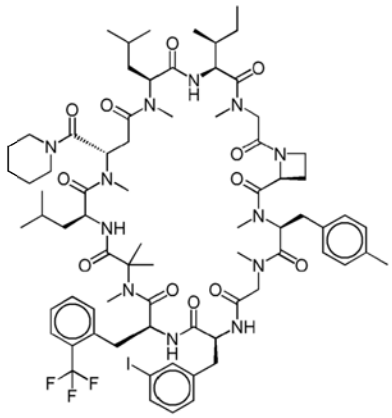
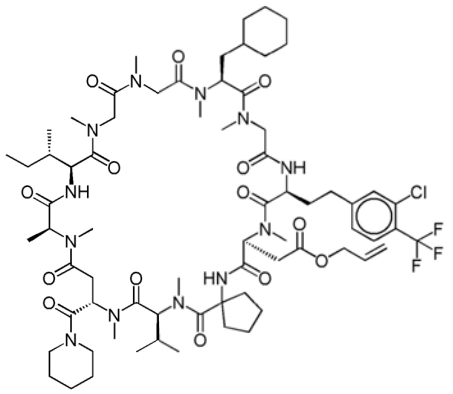
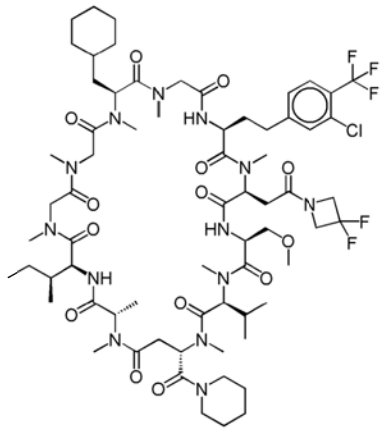
770		771	
772		773	

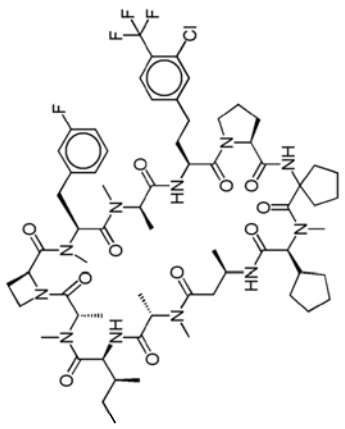
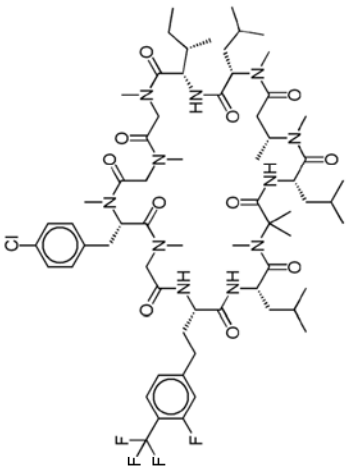
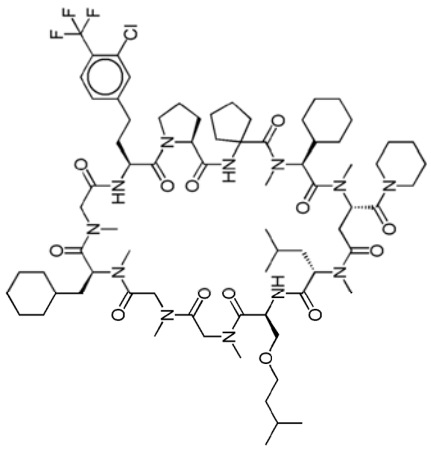
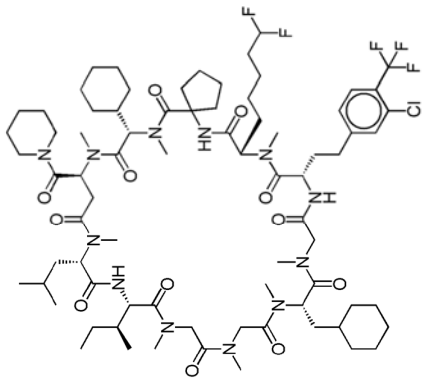
774		775	
776		777	

778		779	
780		781	

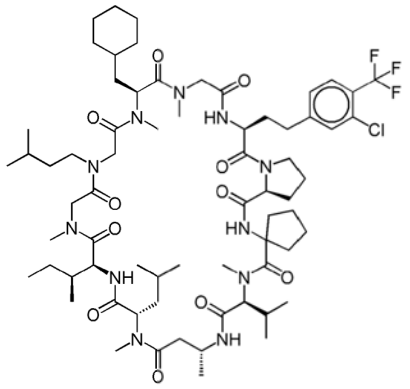
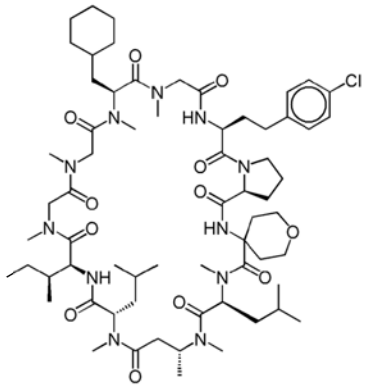
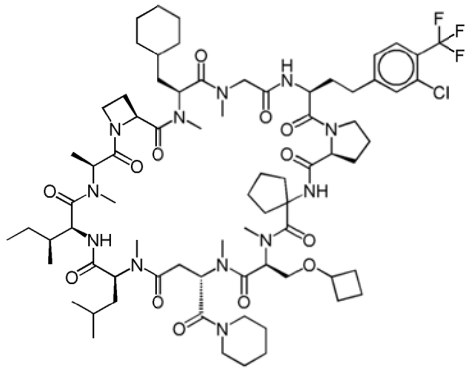
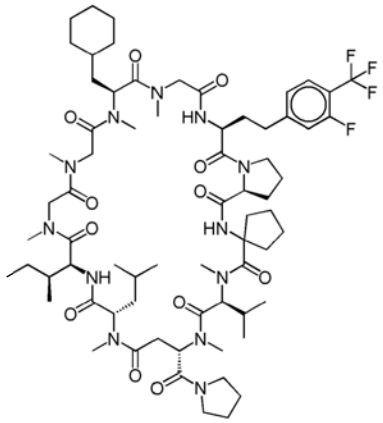
782		783	
784		785	

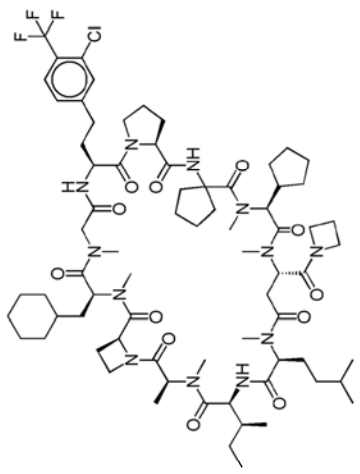
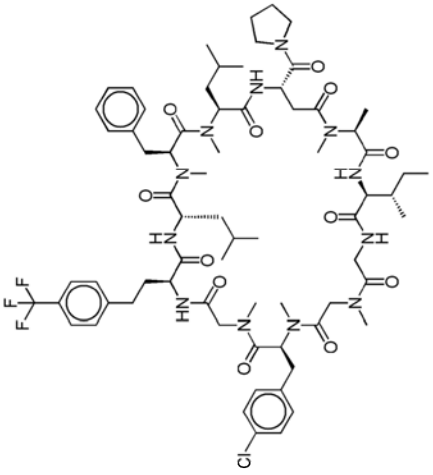
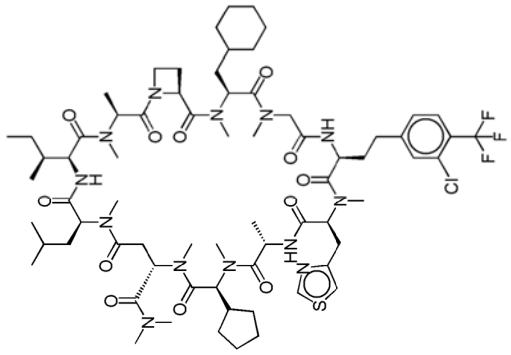
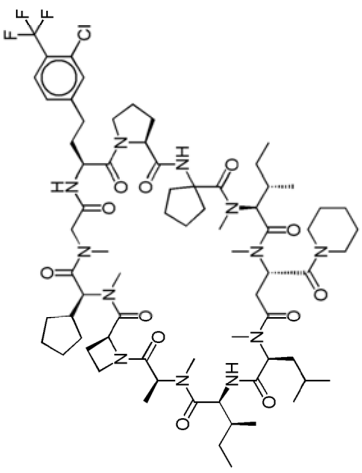
786		787	
788		789	

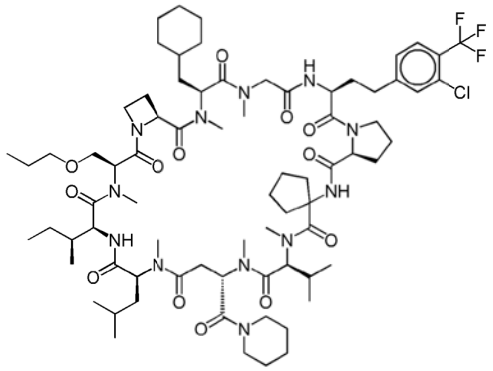
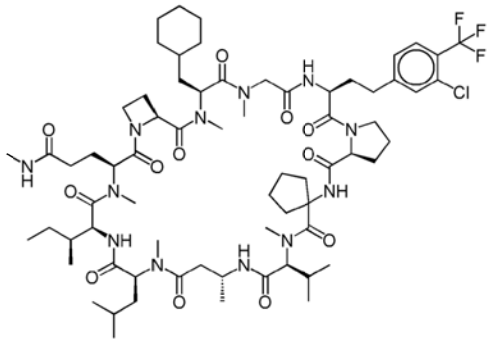
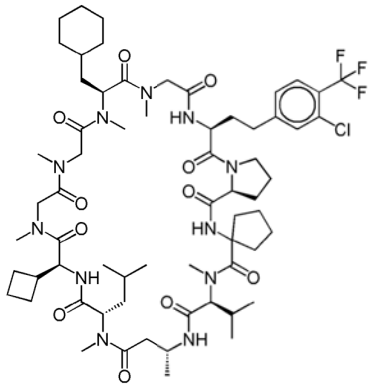
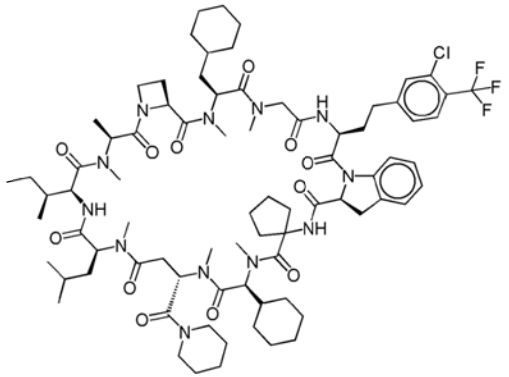
790		791	
792		793	

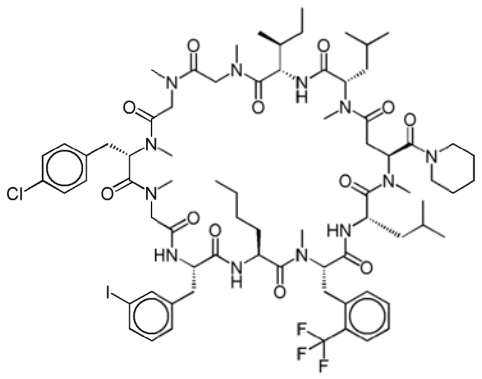
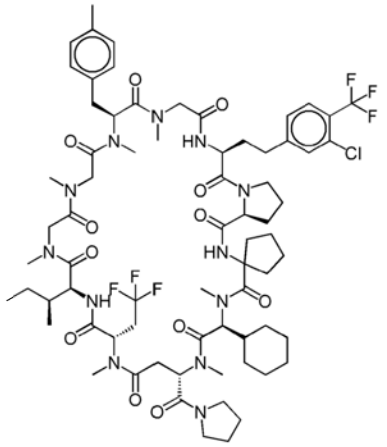
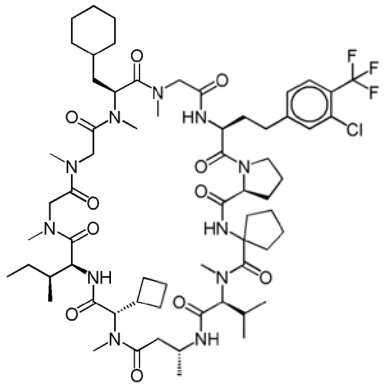
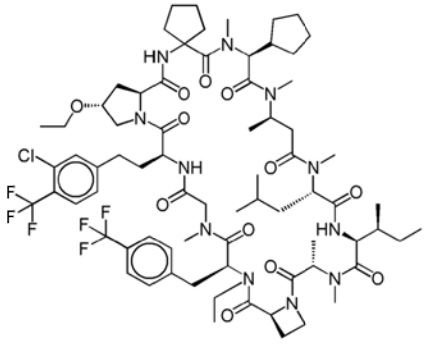
	
795	797
	
794	796

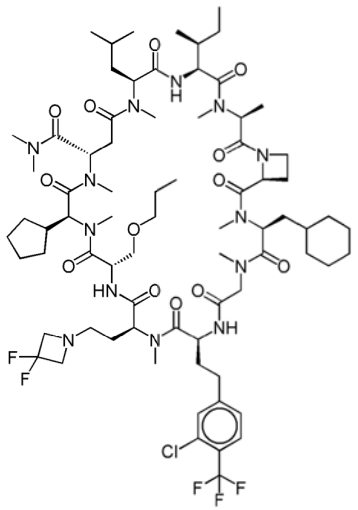
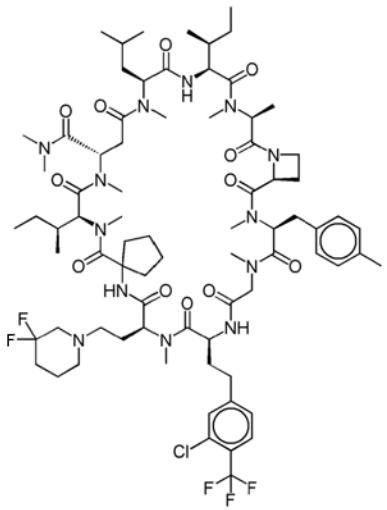
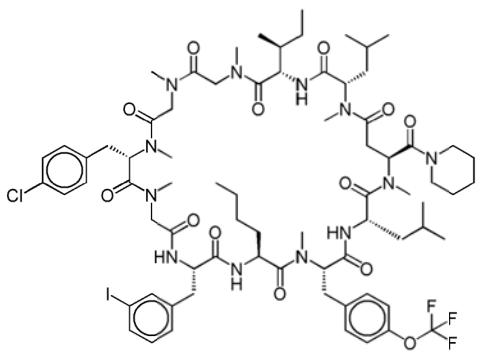
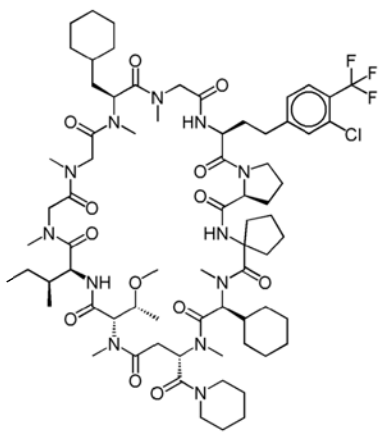
799	800
798	

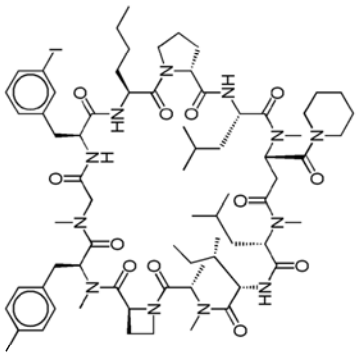
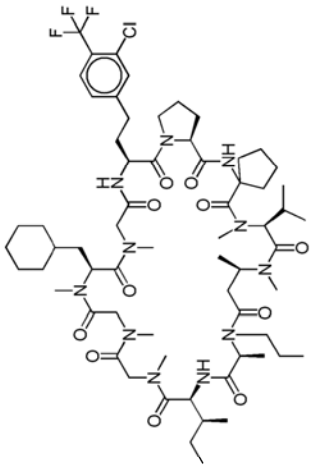
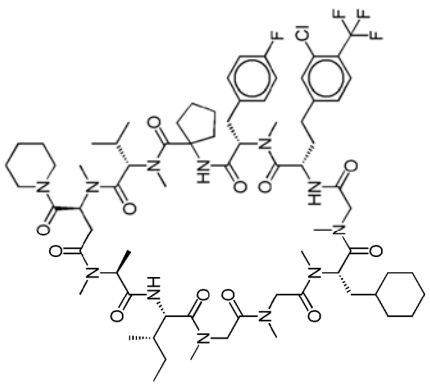
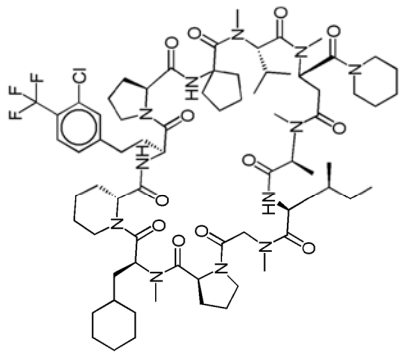
801		802	
803		804	

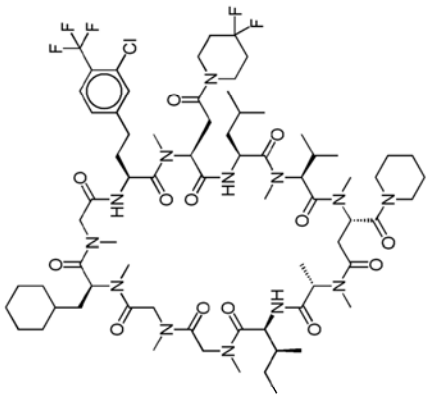
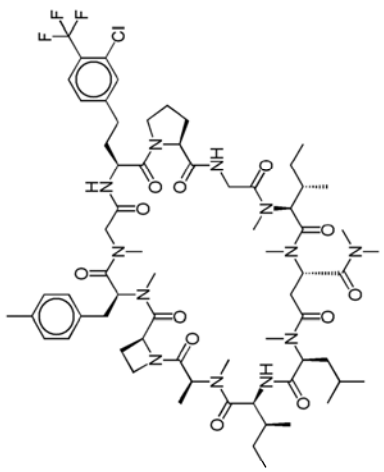
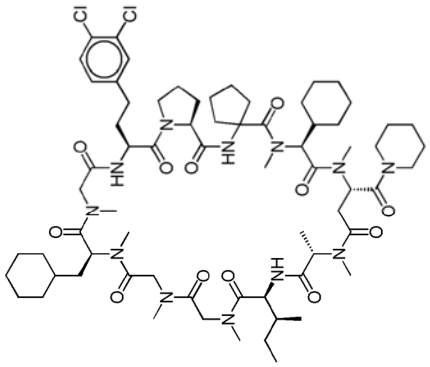
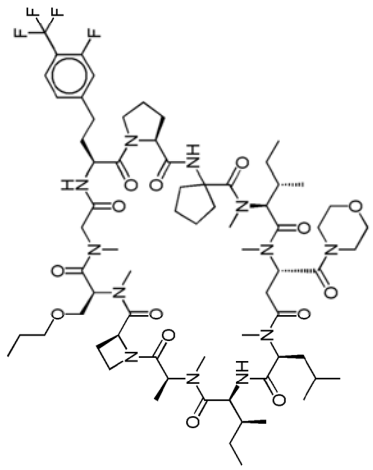
	
806	808
	
805	807

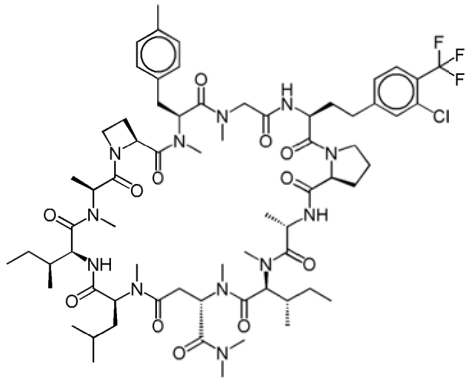
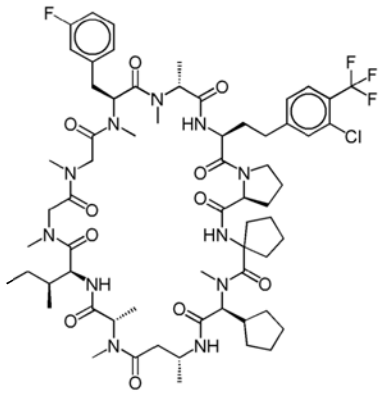
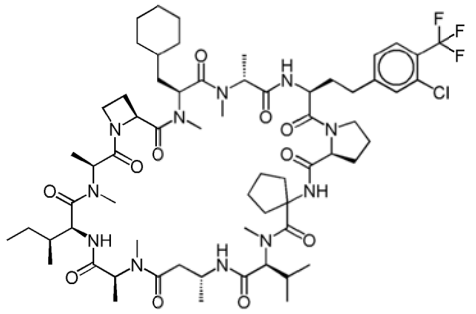
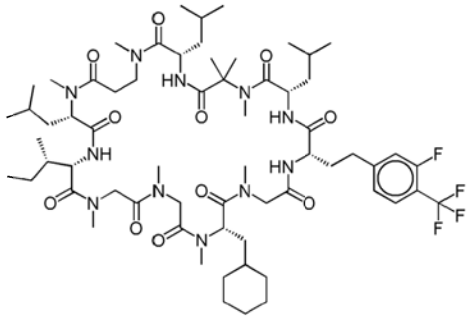
809		810	
811		812	

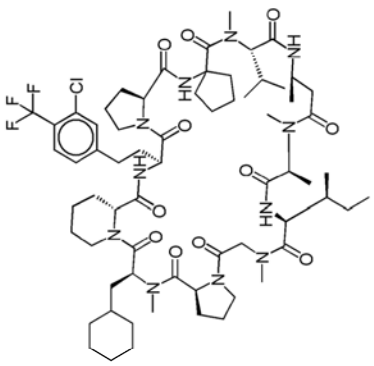
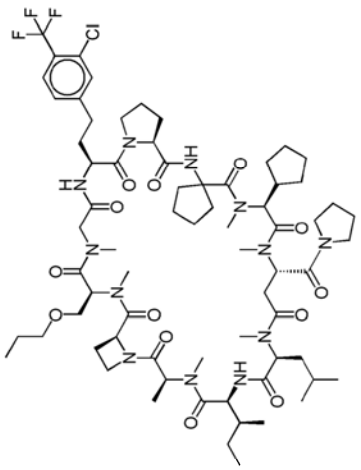
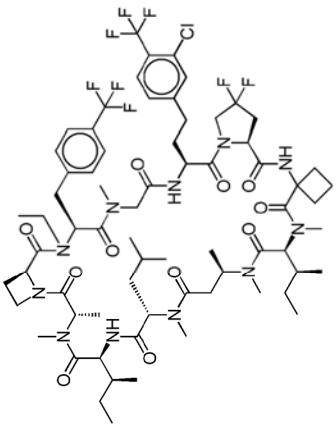
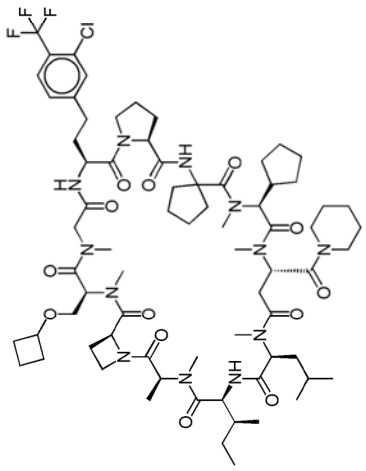
813		814	
815		816	

817		818	
819		820	

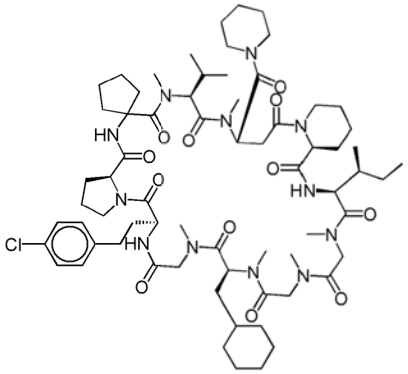
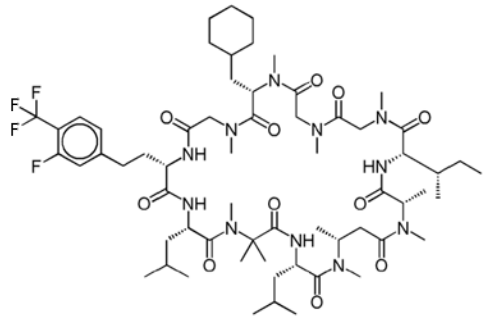
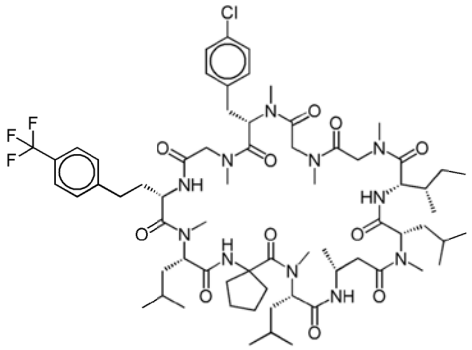
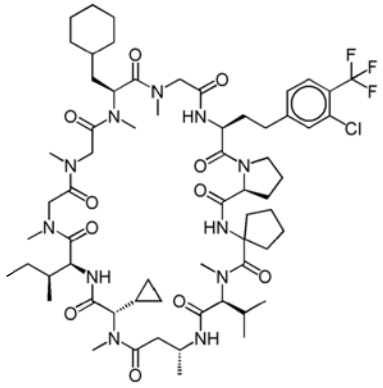
	
822	824
	
821	823

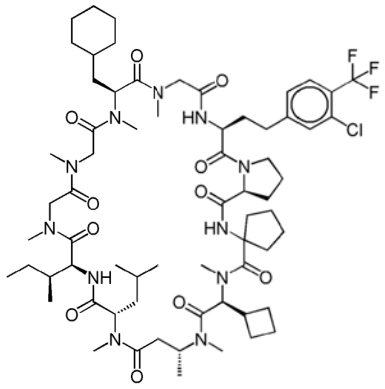
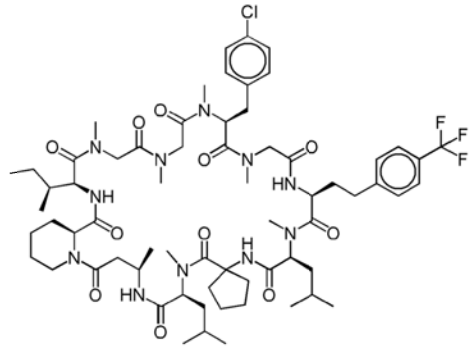
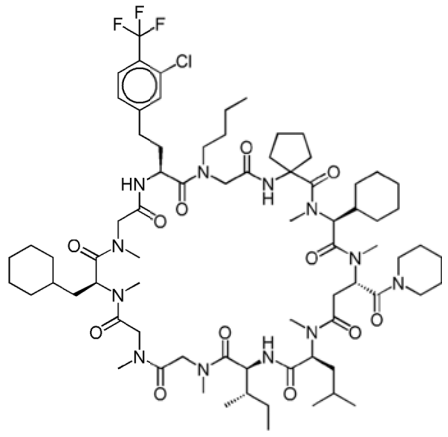
	
826	828
	
825	827

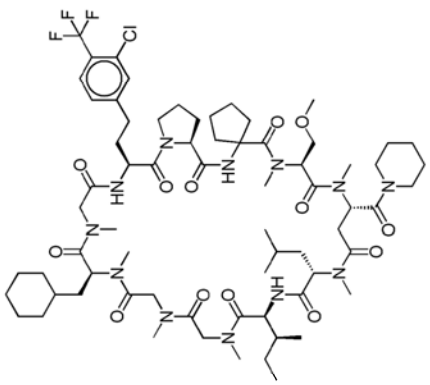
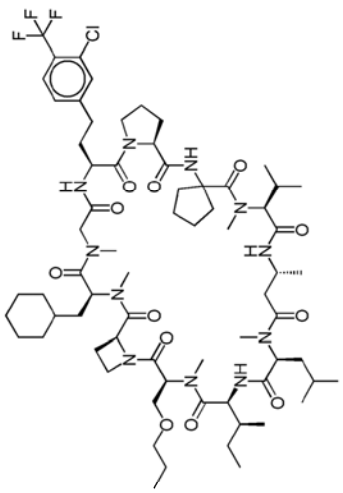
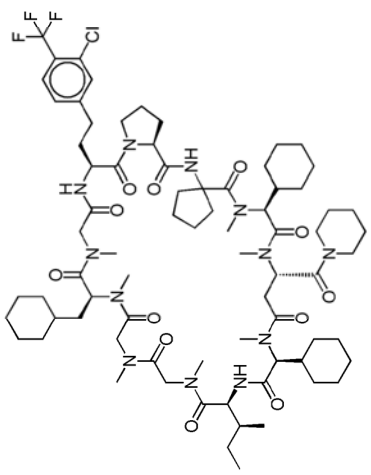
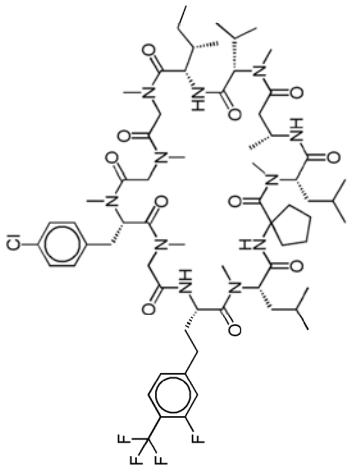
829		830	
831		832	

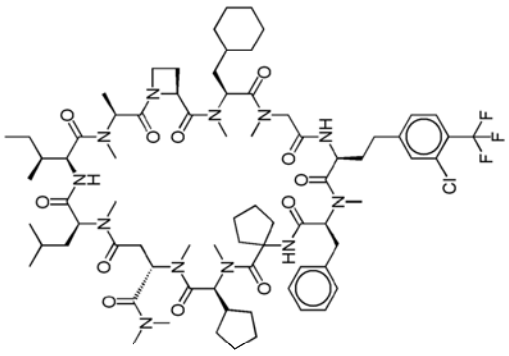
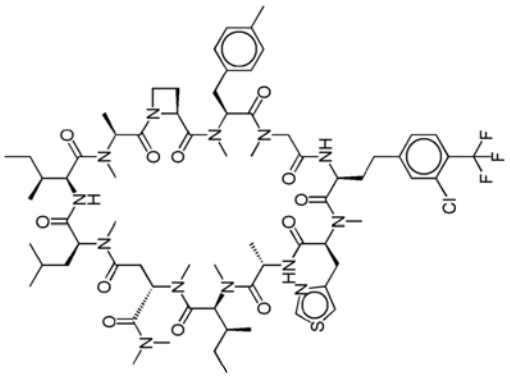
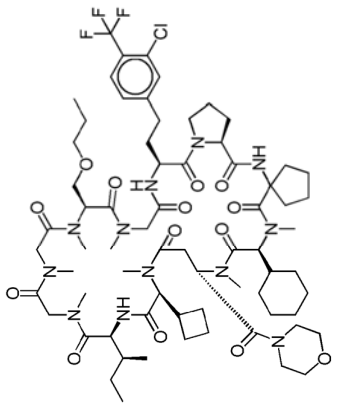
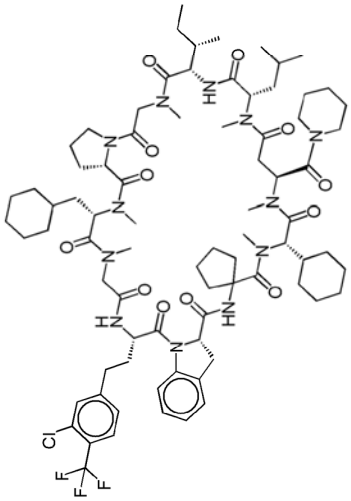
	
834	836
	
833	835

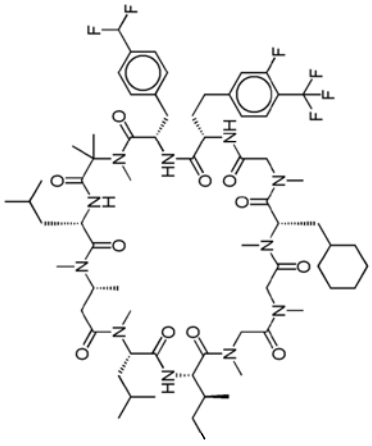
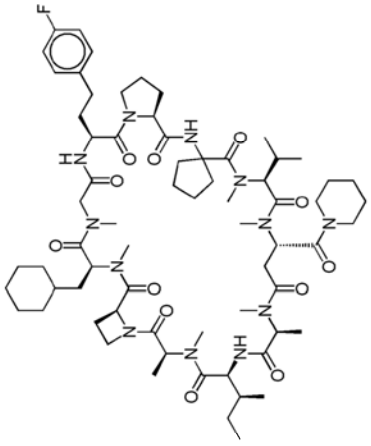
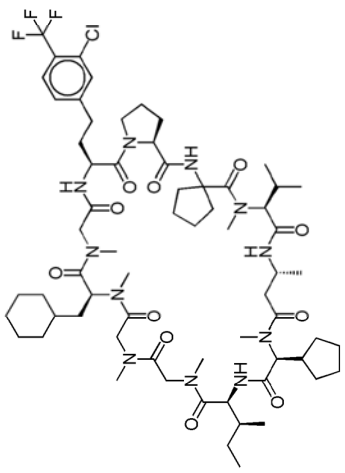
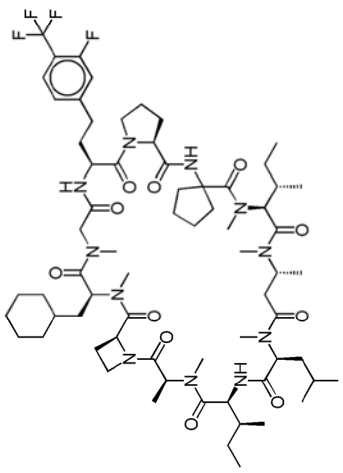
838	840
837	839

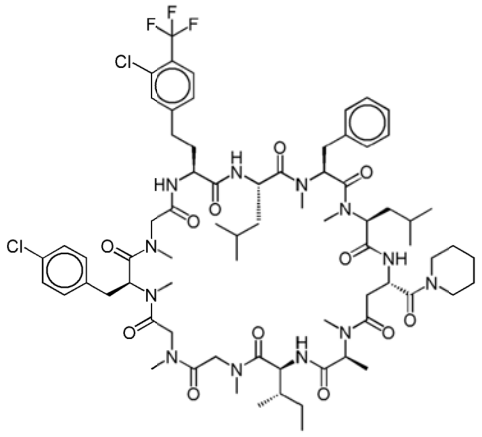
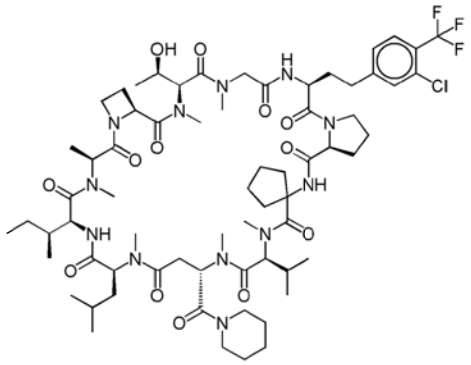
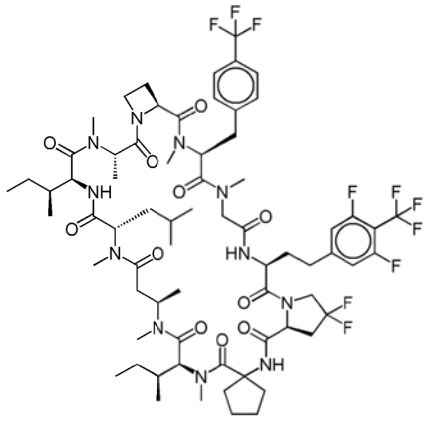
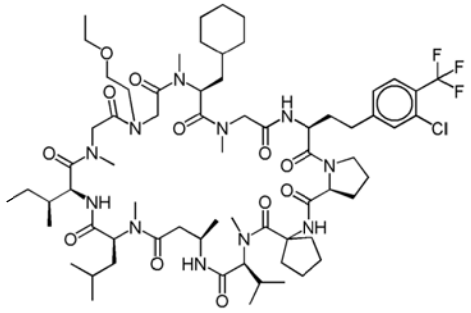
841		842	
843		844	

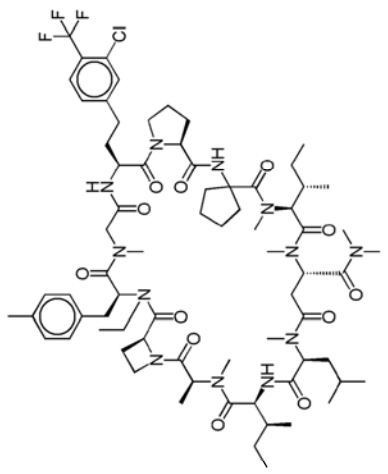
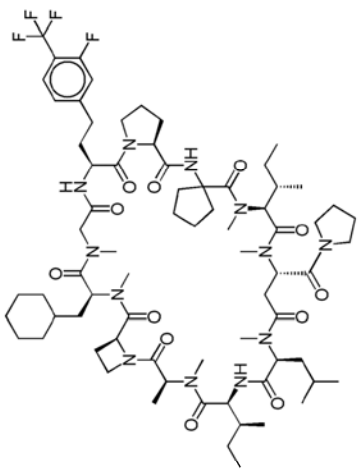
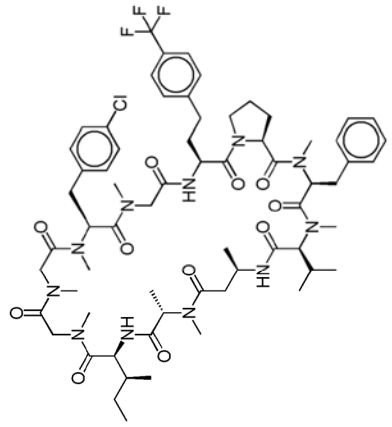
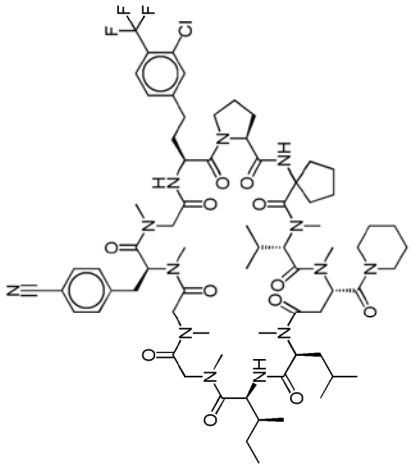
845		847	
848			

	
850	852
	
849	851

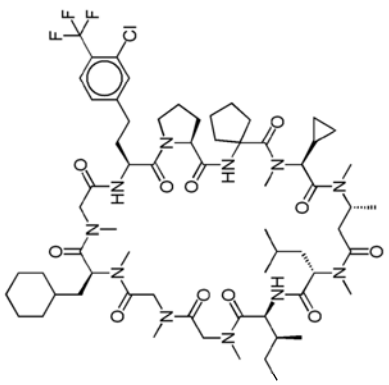
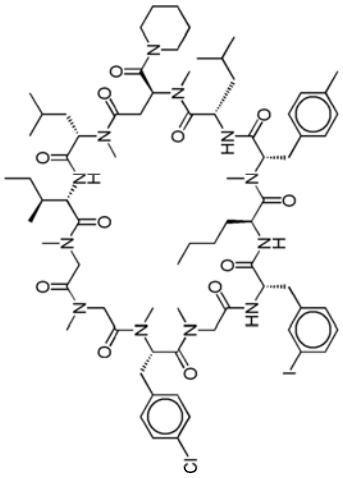
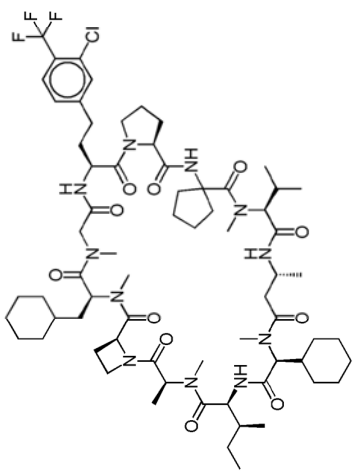
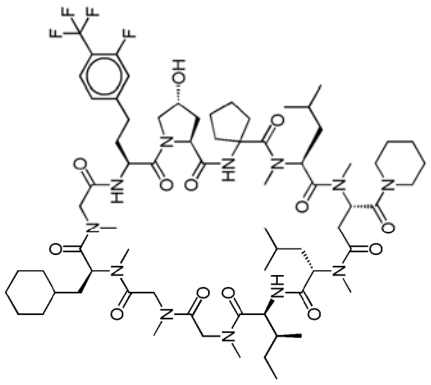
	
854	856
	
853	855

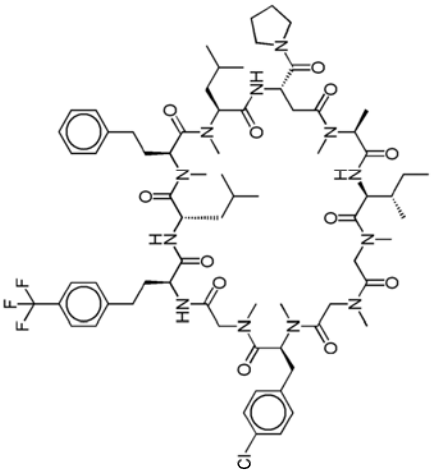
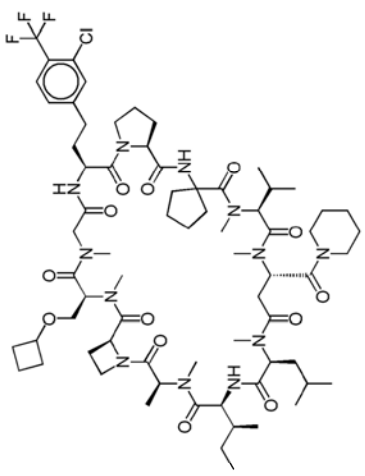
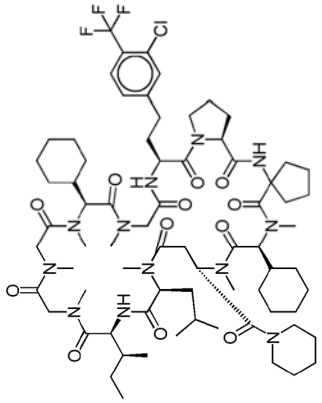
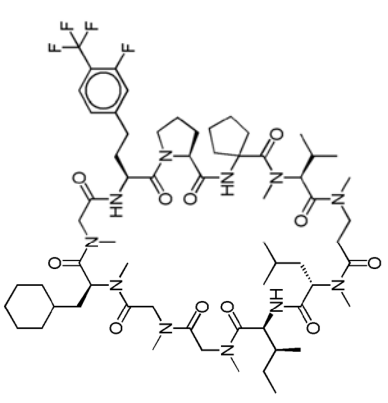
	
858	860
	
857	859

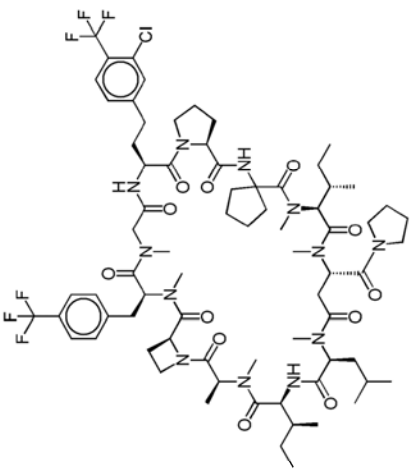
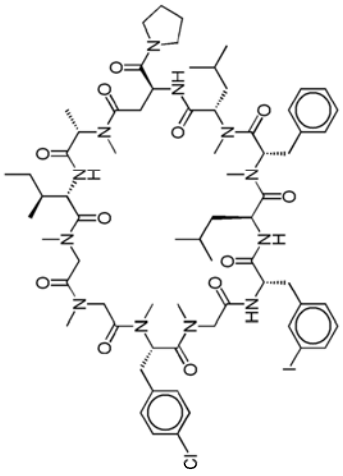
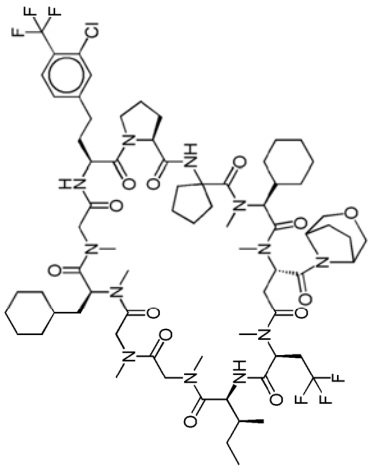
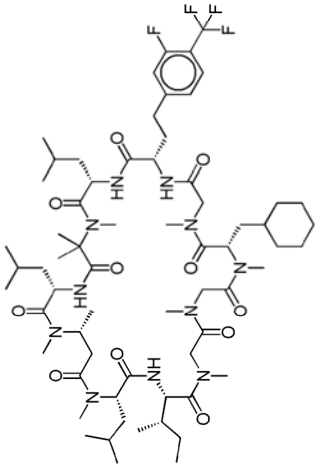
861		862	
863		864	

	
866	868
	
865	867

870	872
869	871

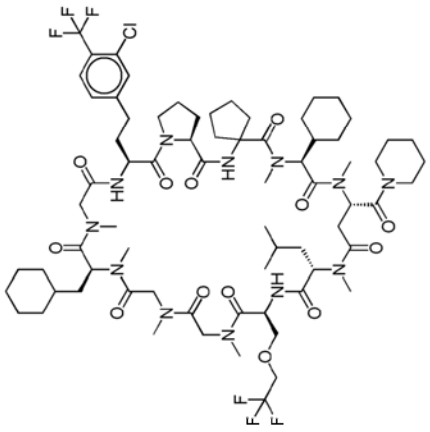
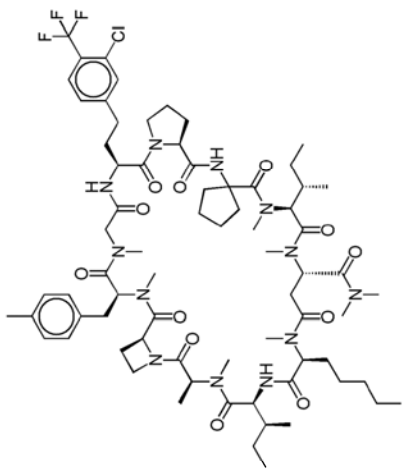
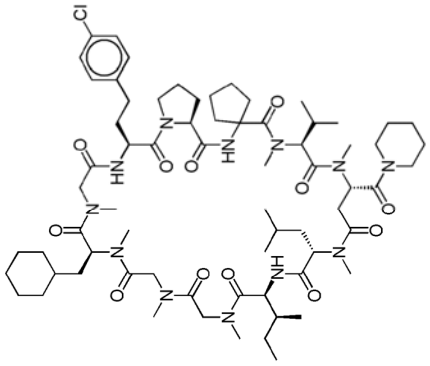
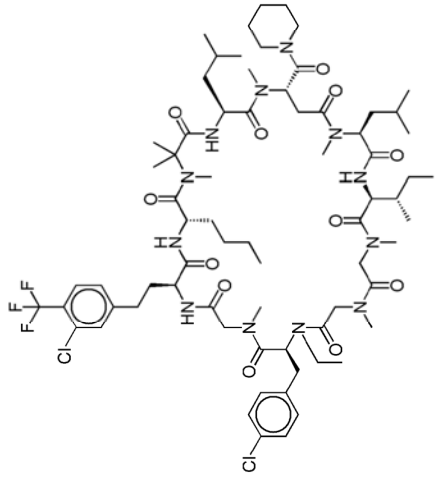
	
874	876
	
873	875

	
878	880
	
877	879

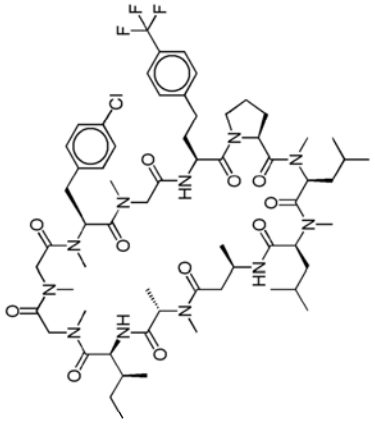
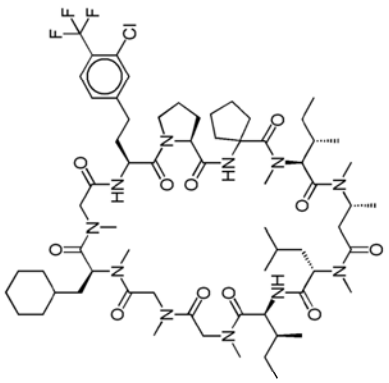
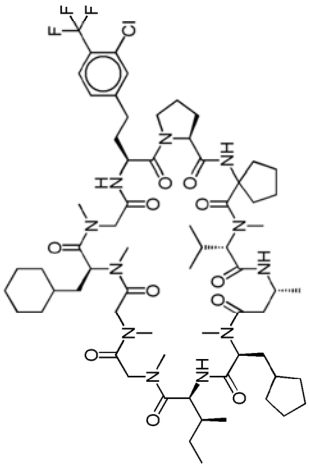
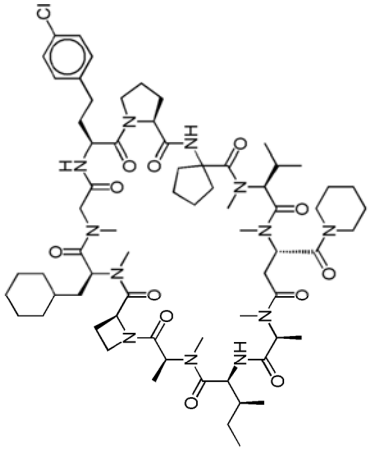
	
882	884
	
881	883

886	888
885	887

890	892
889	891

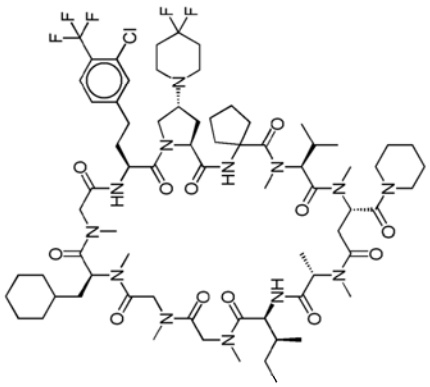
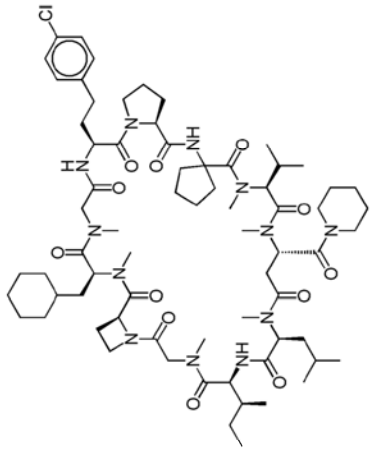
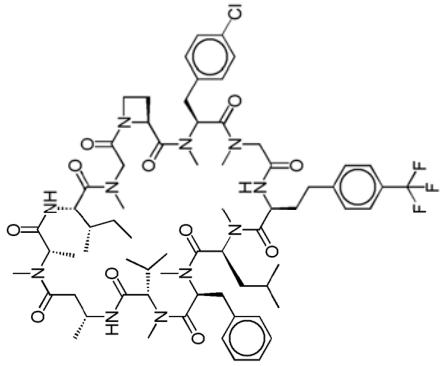
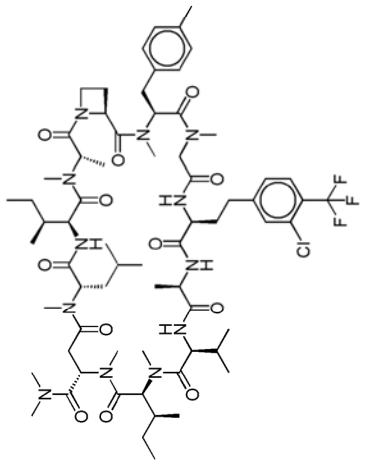
	
894	896
	
893	895

898	900
897	899

	
902	904
	
901	903

906	908
905	907

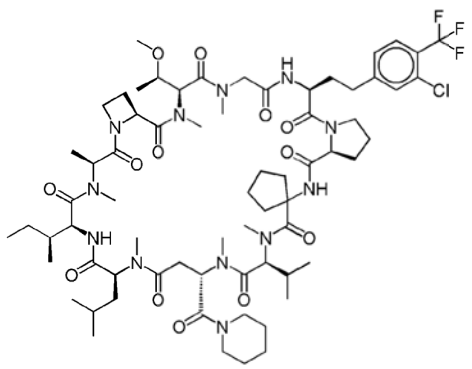
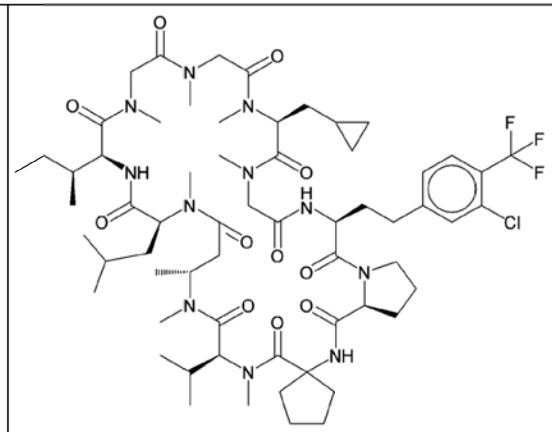
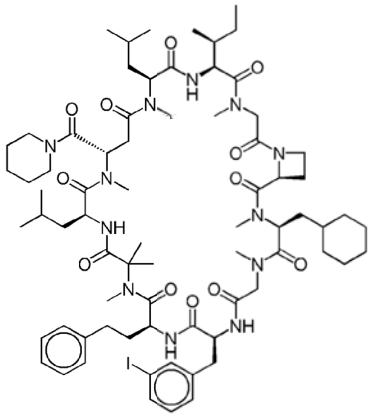
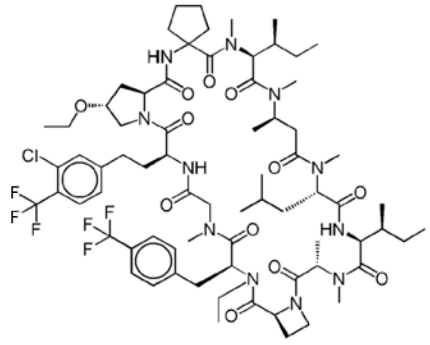
910	912
909	911

	
914	916
	
913	915

918	920
917	919

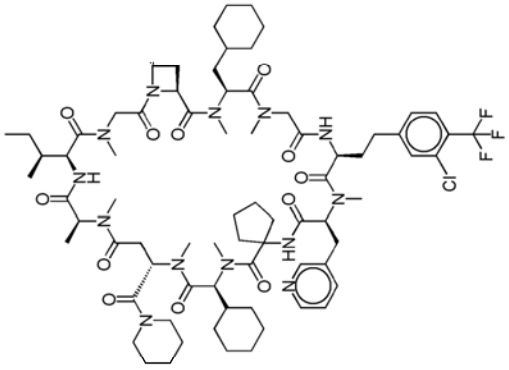
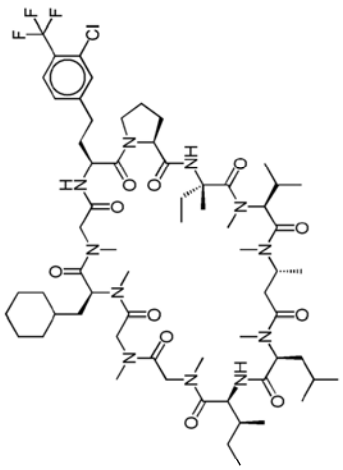
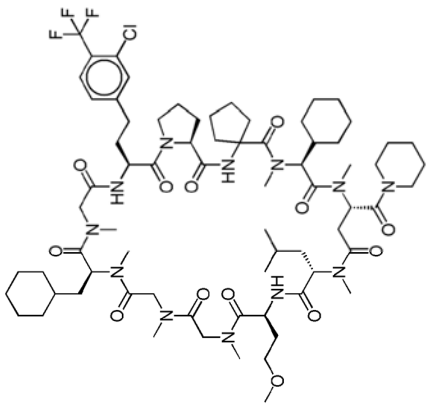
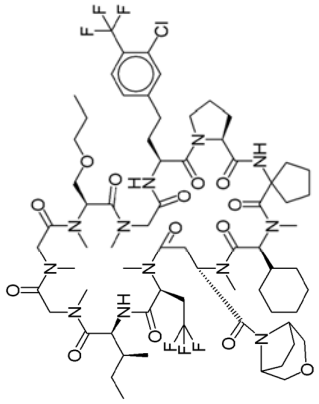
922	924
921	923

926	928
925	927

929		930	
931		932	

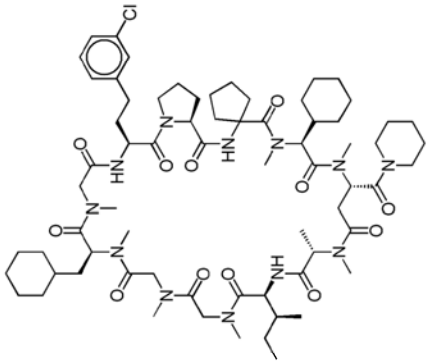
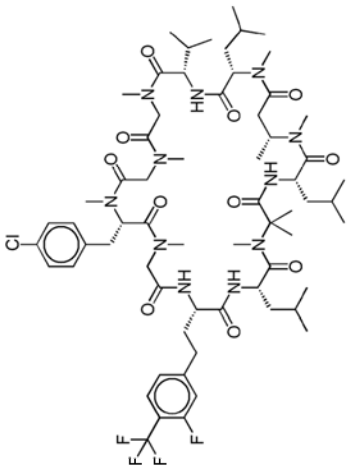
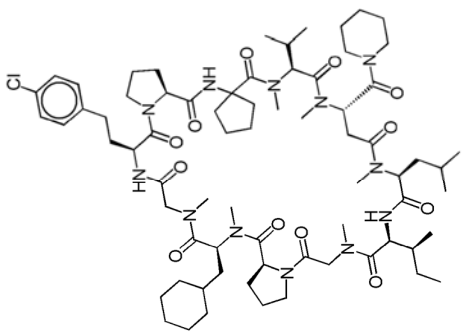
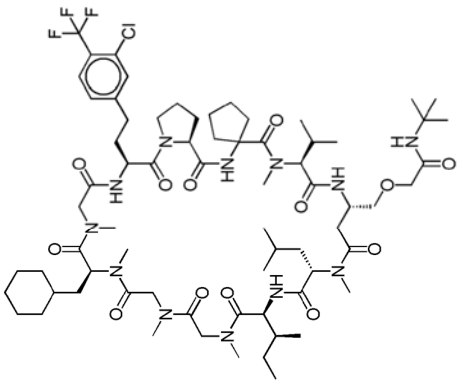
934	936
933	935

938	940
937	939

	
942	944
	
941	943

946	948
945	947

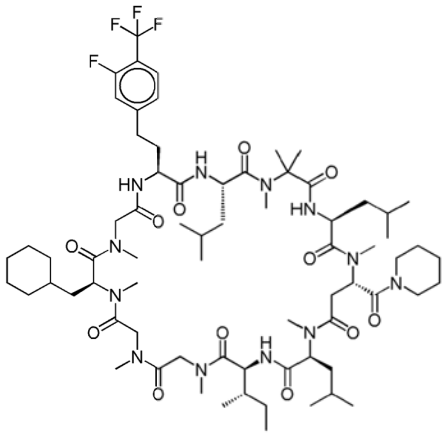
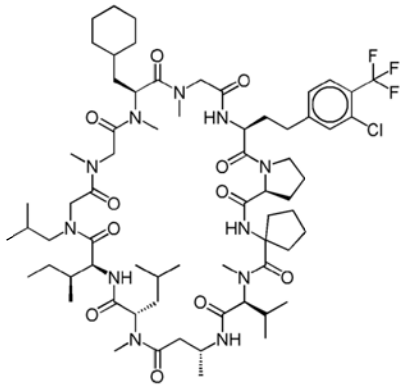
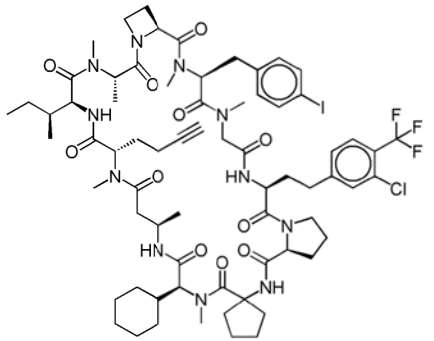
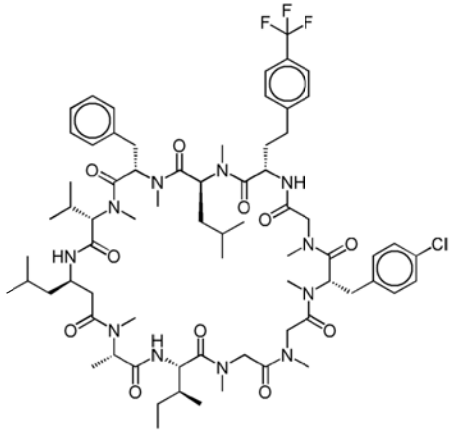
950	952
949	951

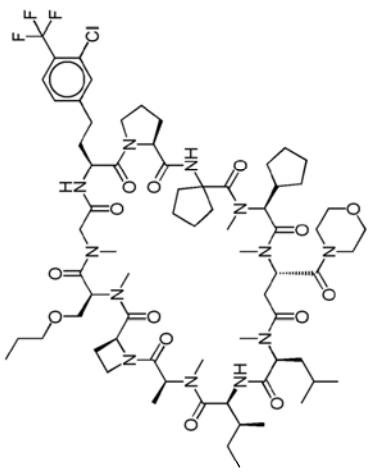
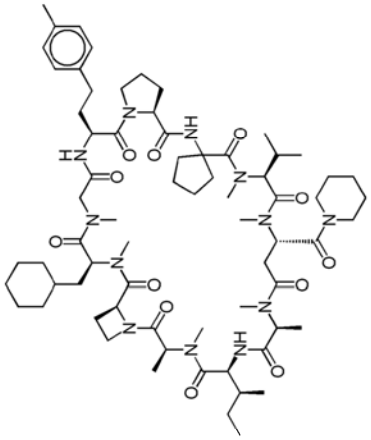
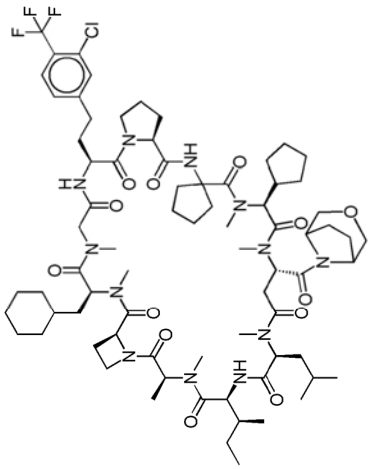
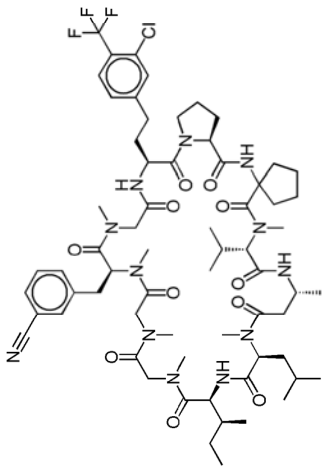
	
954	956
	
953	955

958	960
957	959

962	964
961	963

966	968
965	967

969		970	
971		972	

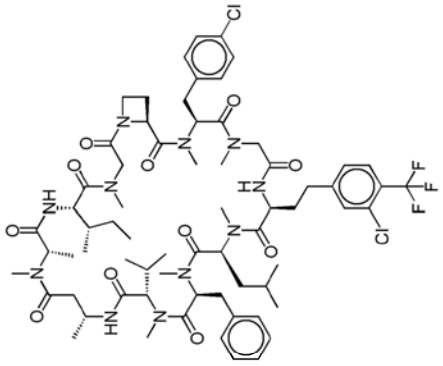
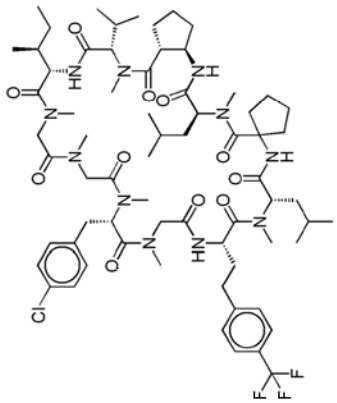
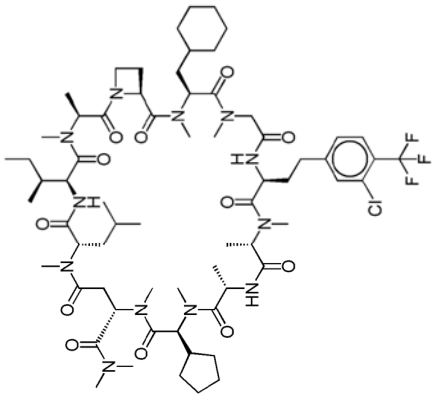
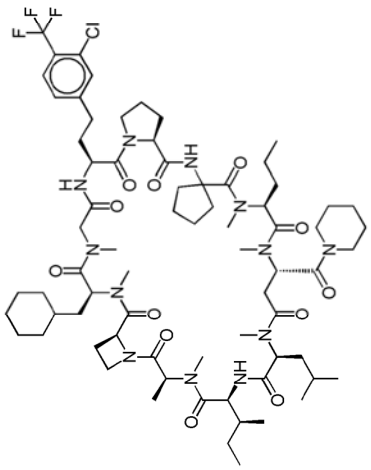
	
974	976
	
973	975

978	980
977	979

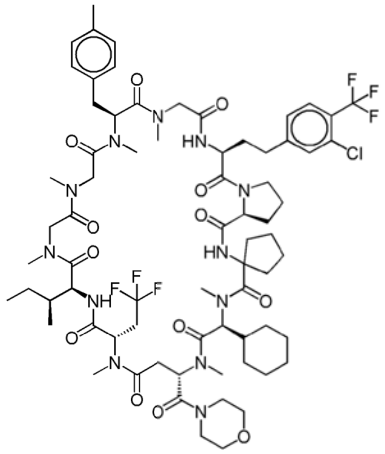
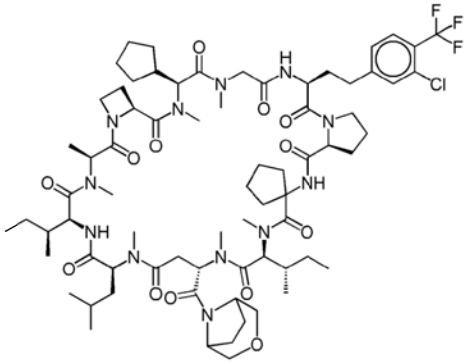
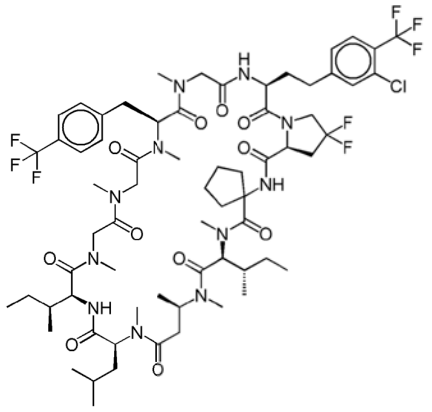
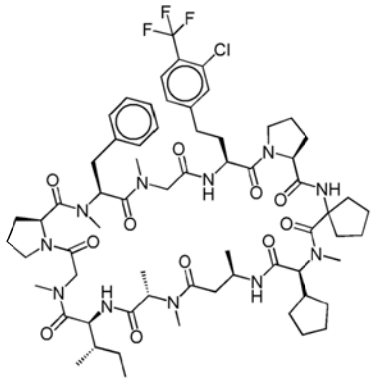
982	984
981	983

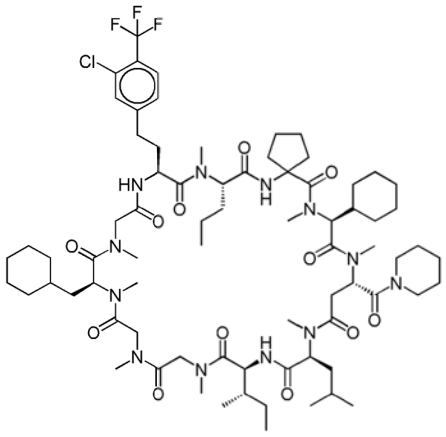
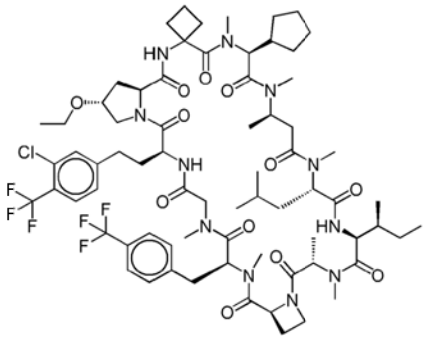
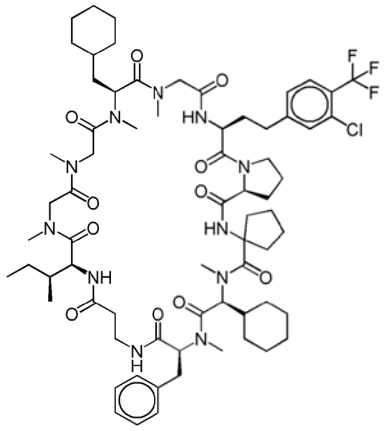
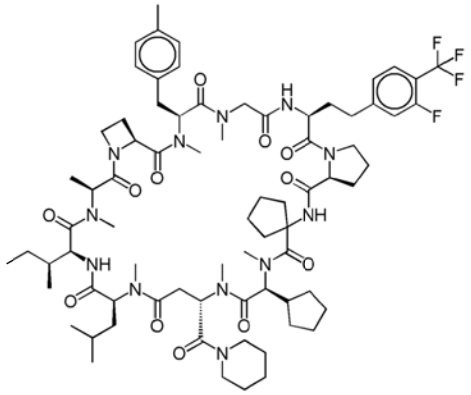
986	988
985	987

990	992
989	991

	
994	996
	
993	995

998	1000
997	999

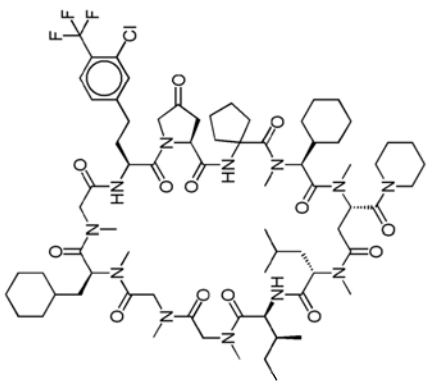
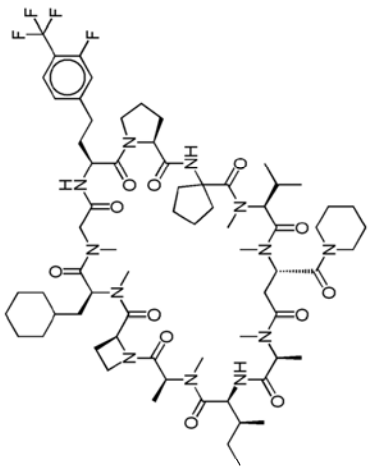
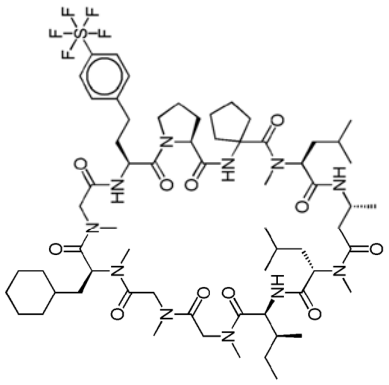
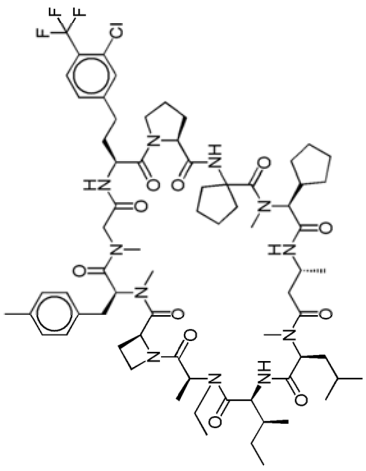
1001		1002	
1003		1004	

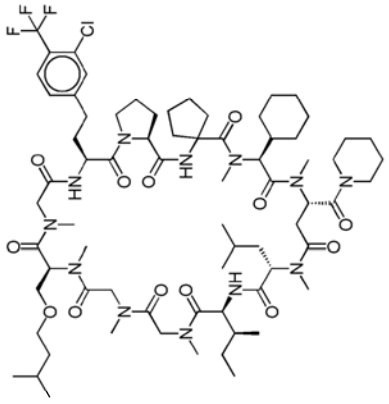
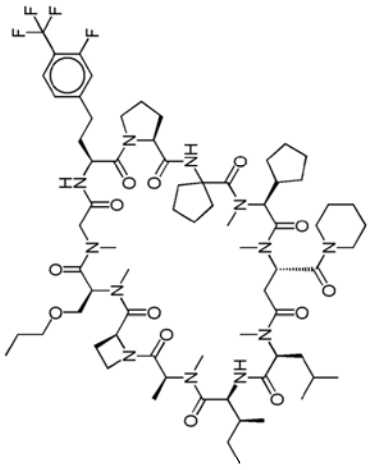
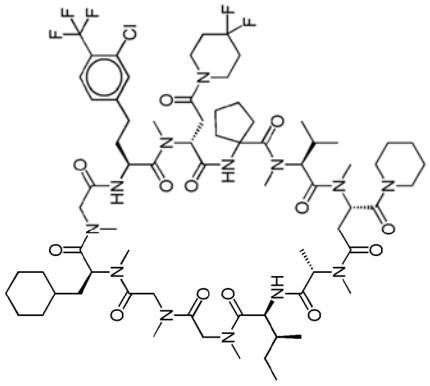
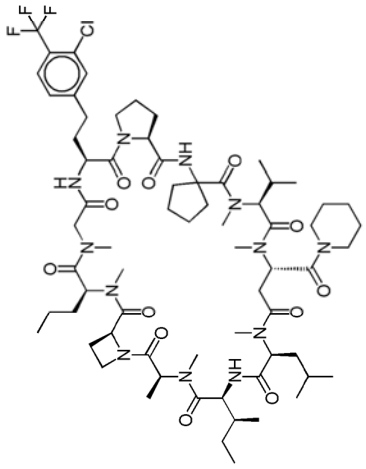
1005		1006	
1007		1008	

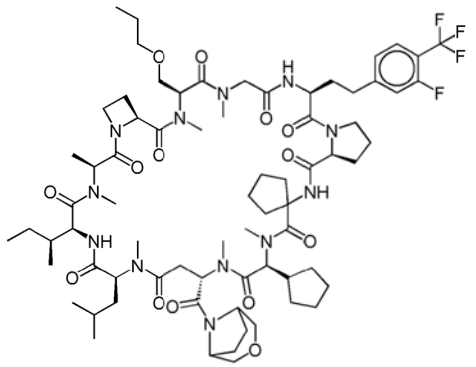
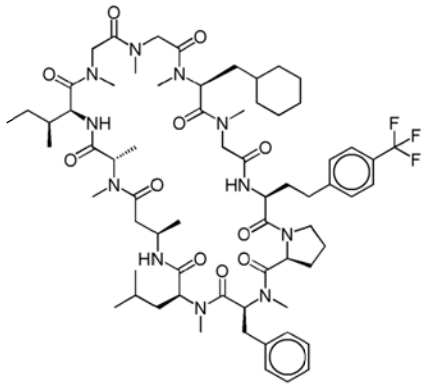
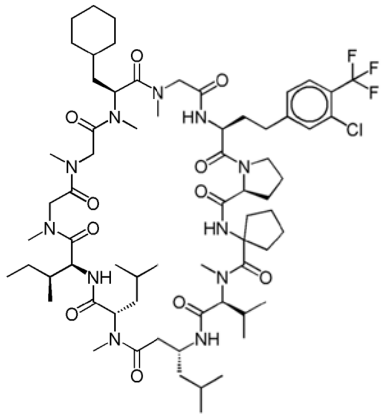
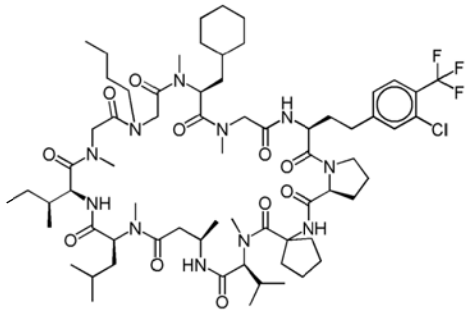
1010	1012
1009	1011

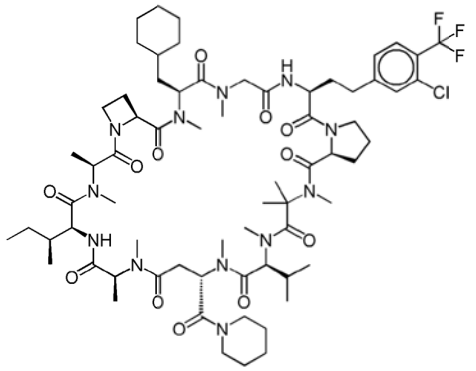
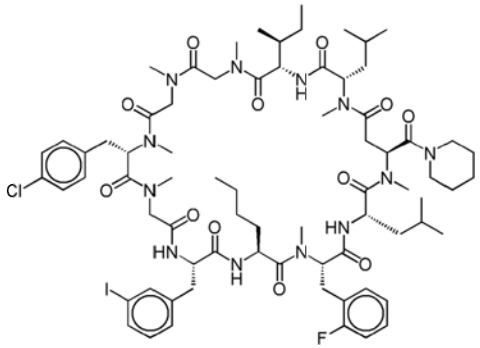
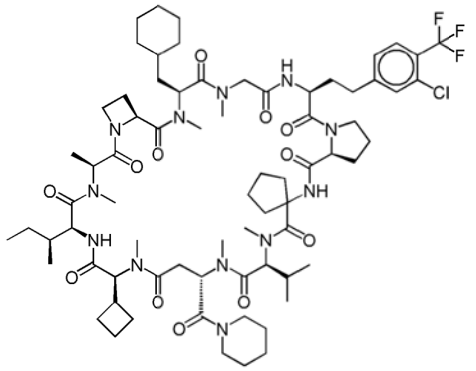
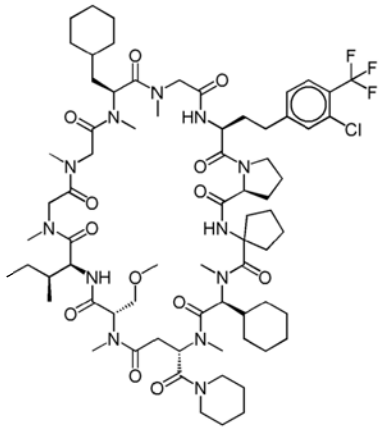
1014	1016
1013	1015

1018	1020
1017	1019

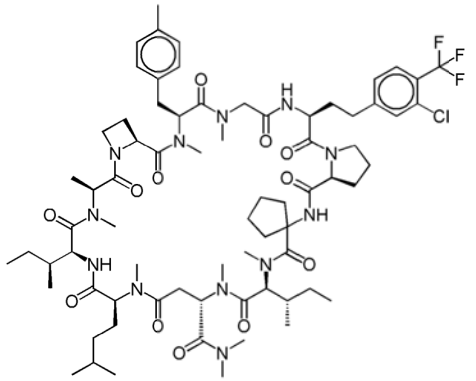
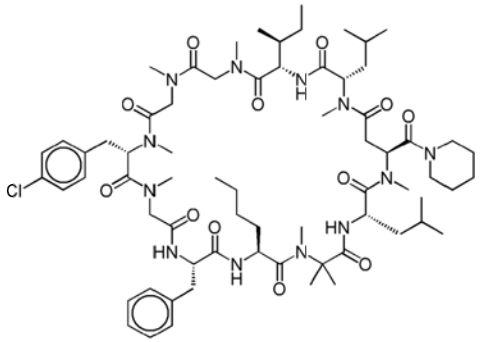
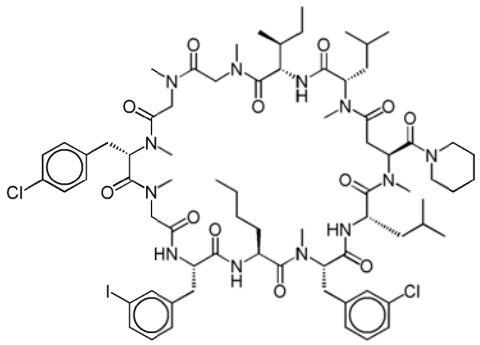
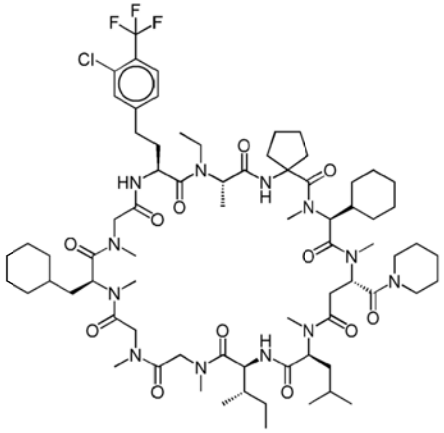
	
1022	1024
	
1021	1023

	
1026	1029
	
1025	1027

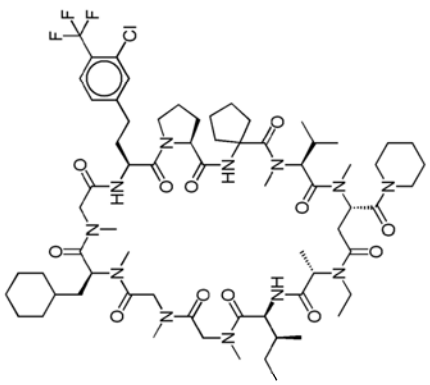
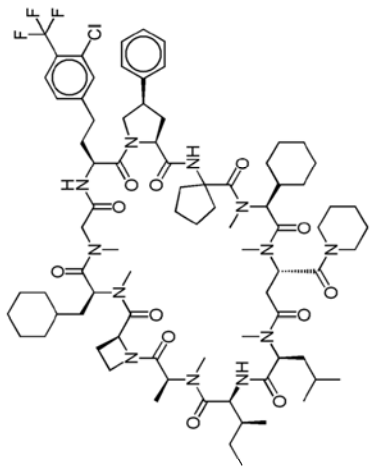
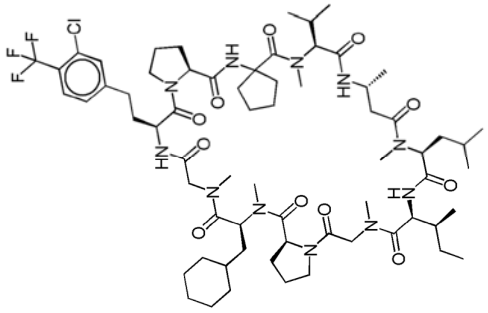
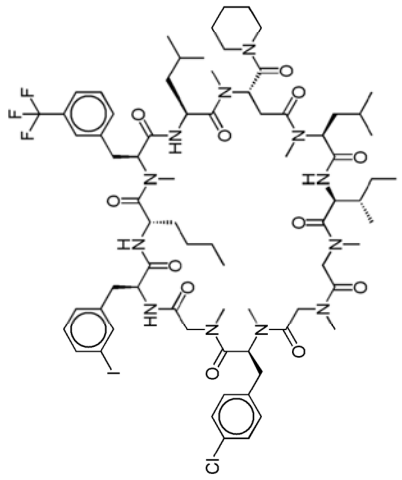
1030		1031	
1032		1033	

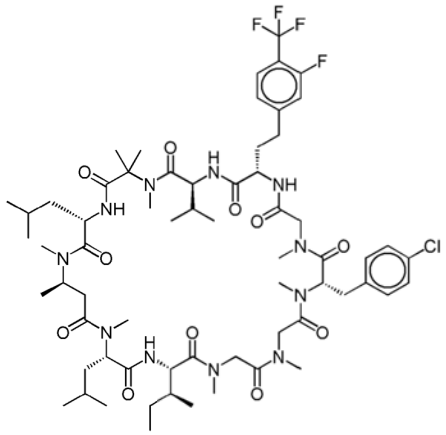
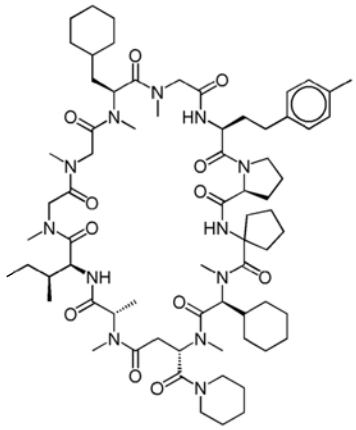
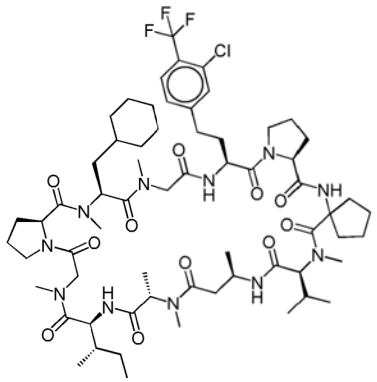
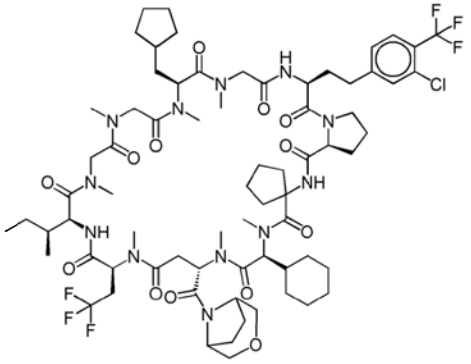
1034		1035	
1036		1037	

1039	1041
1038	1040

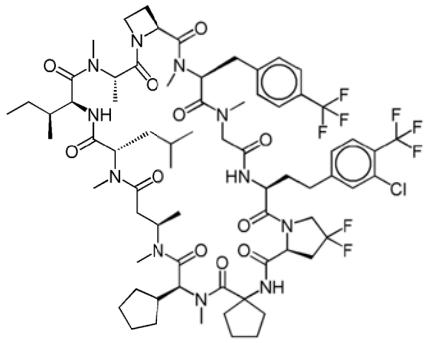
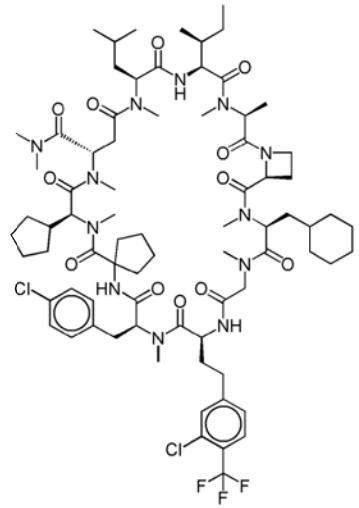
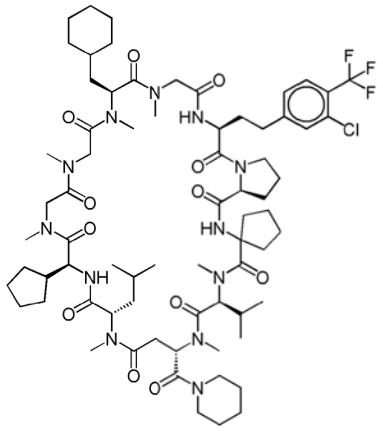
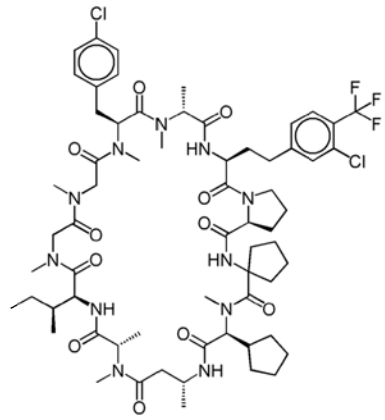
1042		1043	
1044		1045	

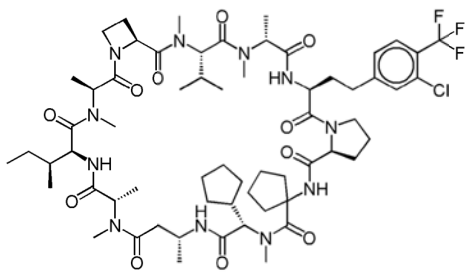
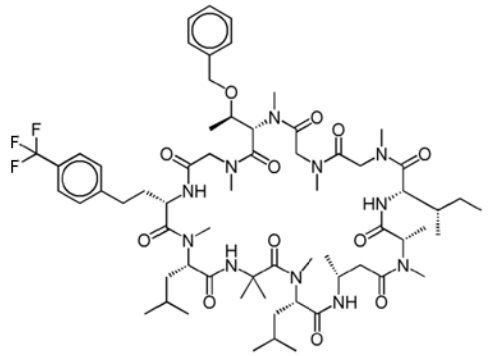
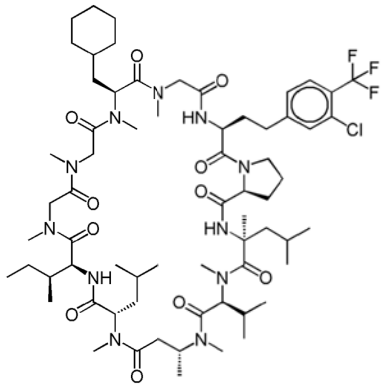
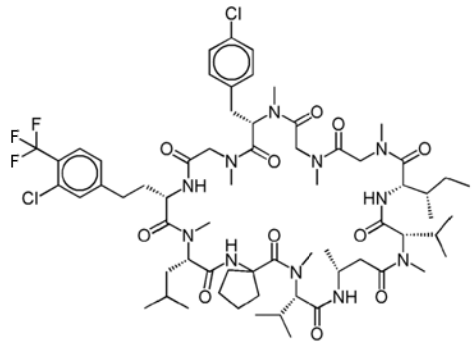
1047	1049
1046	1048

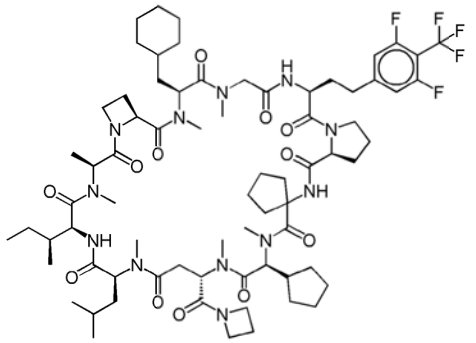
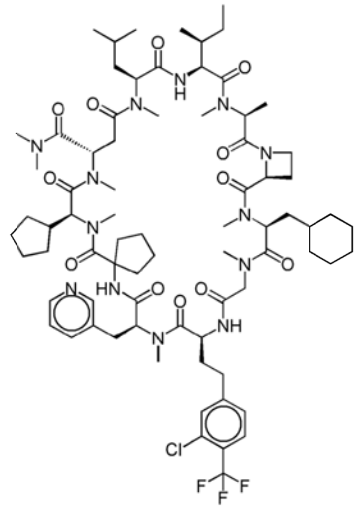
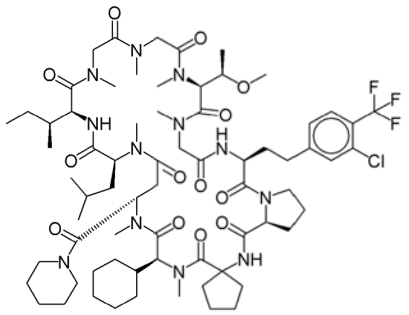
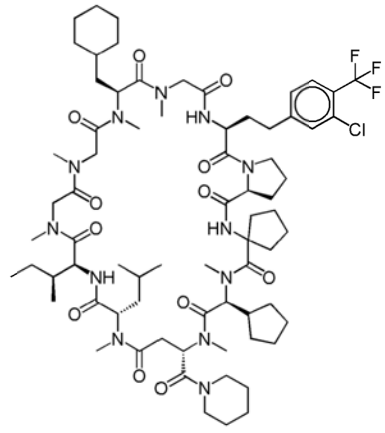
	
1051	1053
	
1050	1052

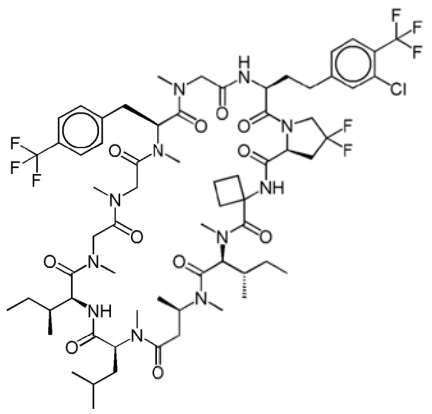
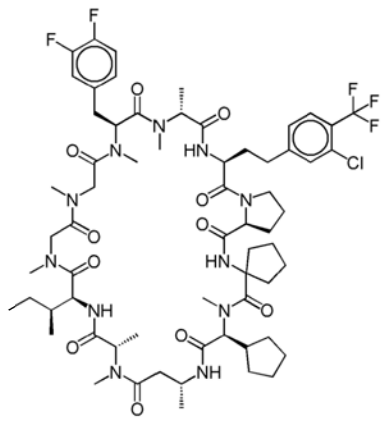
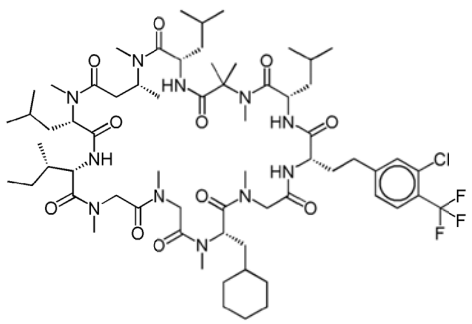
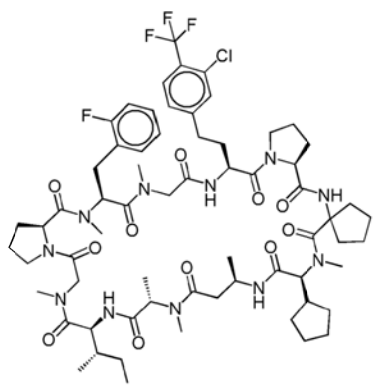
1054		1055	
1056		1057	

1059	1061
1058	1060

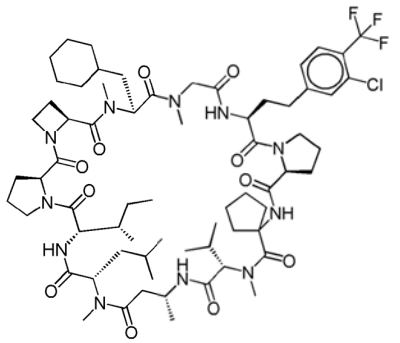
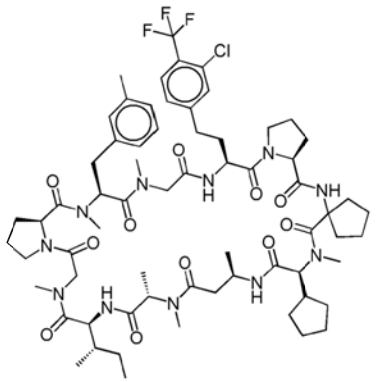
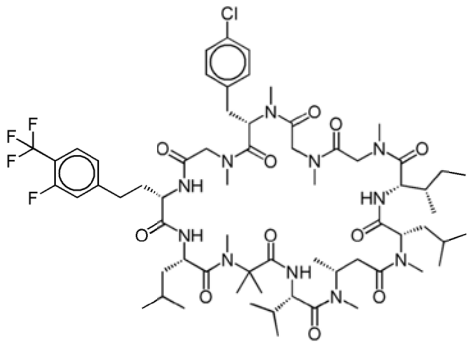
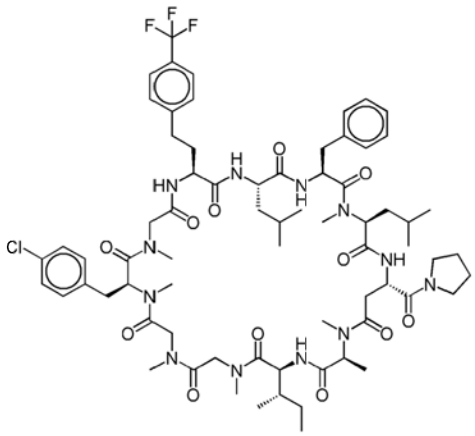
1062		1063	
1064		1065	

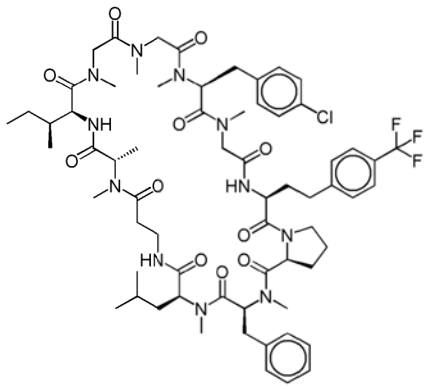
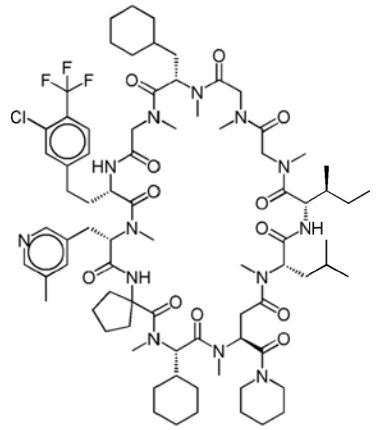
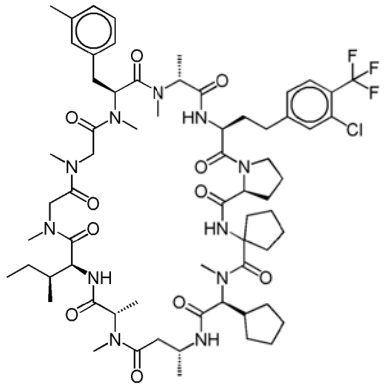
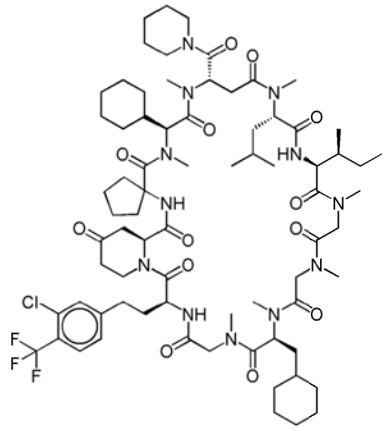
1066		1067	
1068		1069	

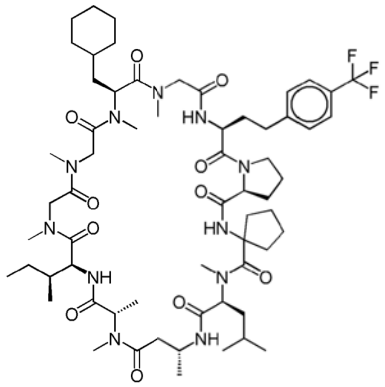
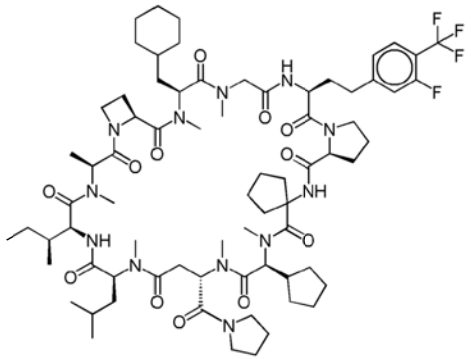
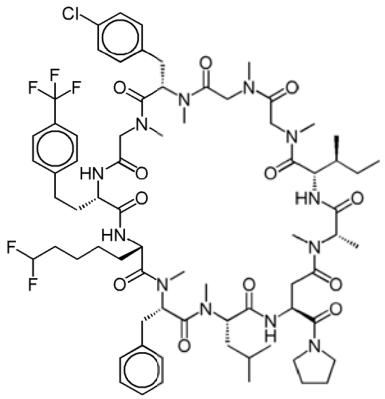
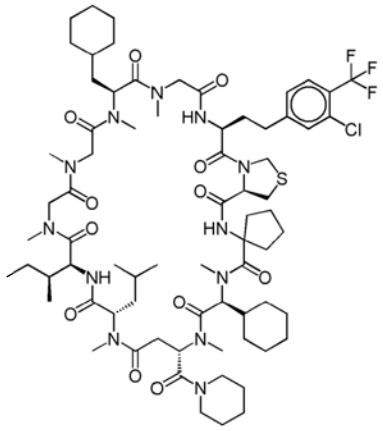
1070		1071	
1072		1073	

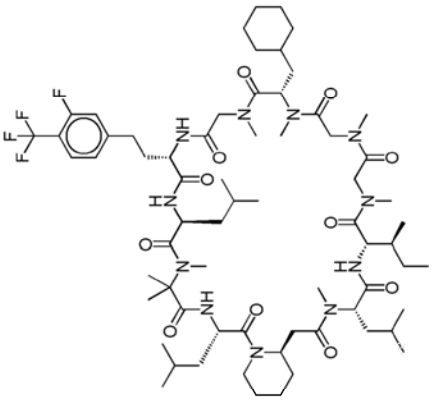
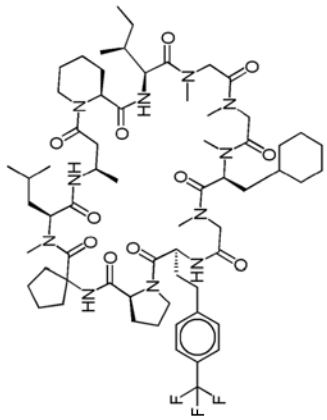
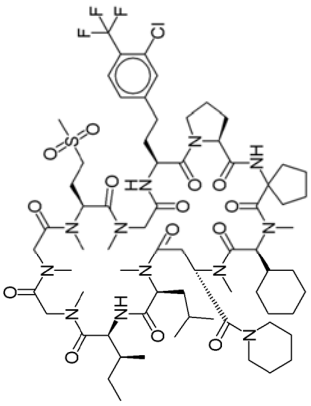
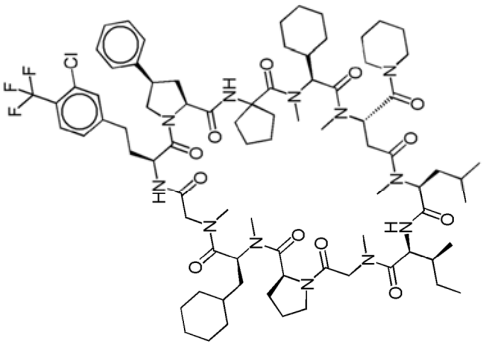
1074		1075	
1076		1077	

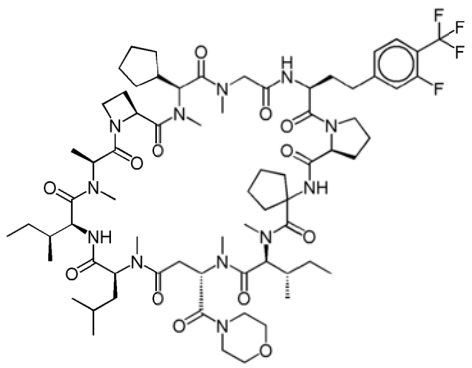
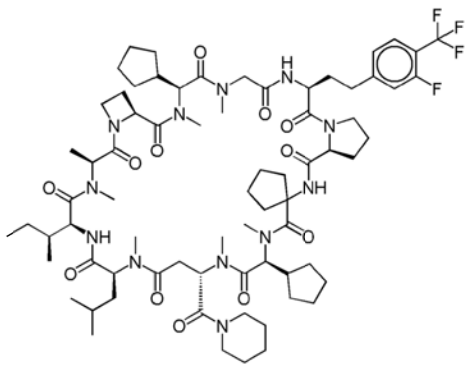
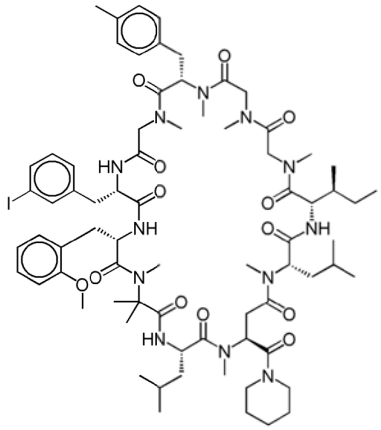
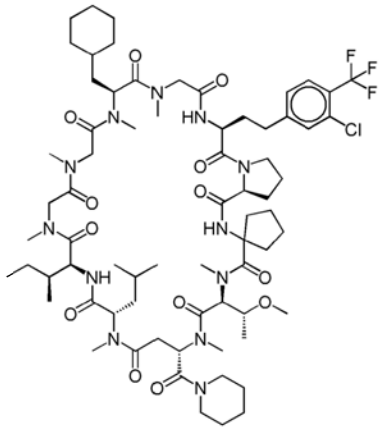
1079	1081
1078	1080

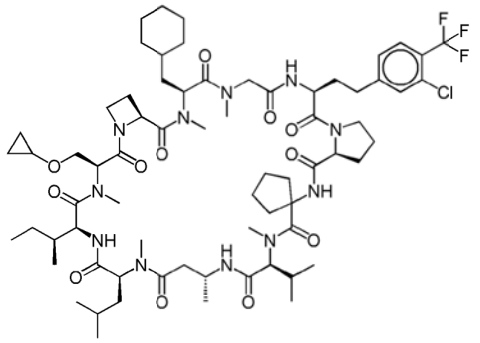
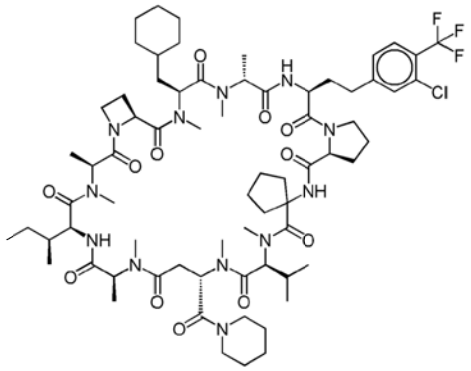
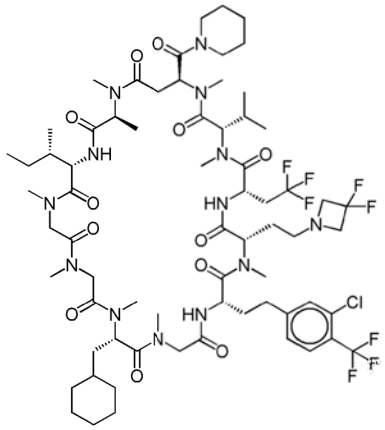
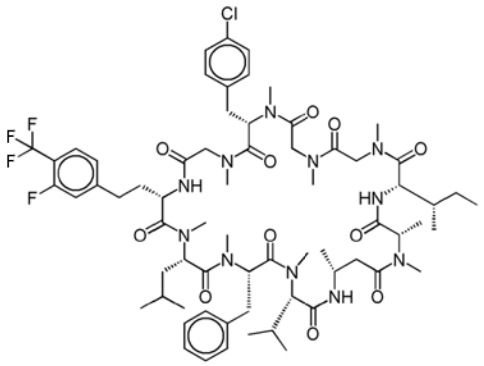
1082		1083	
1084		1085	

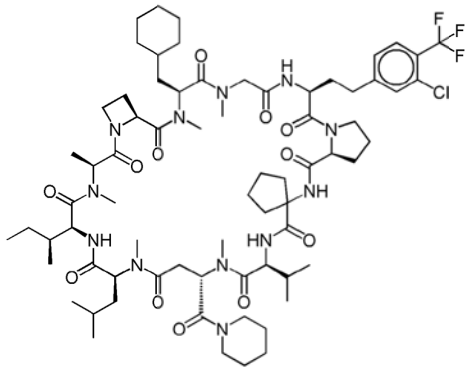
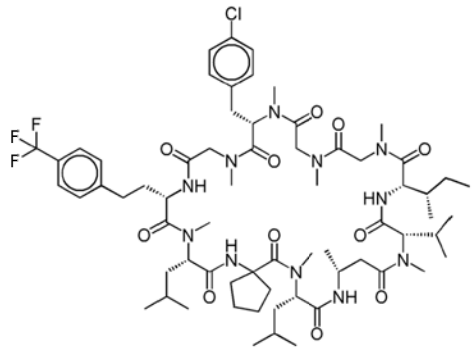
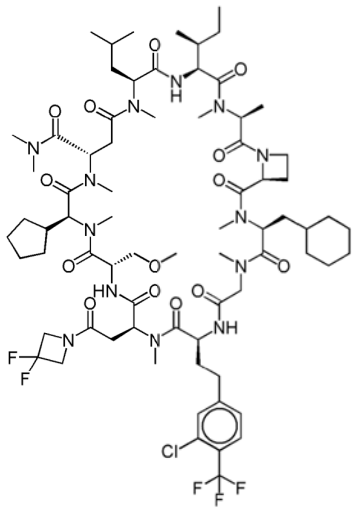
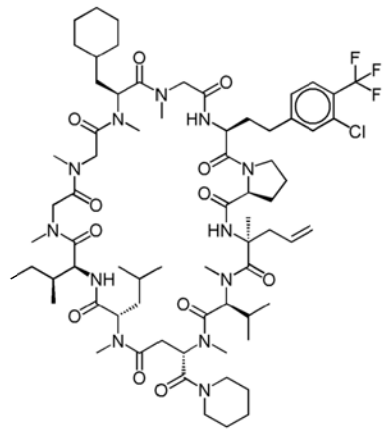
1086		1087	
1088		1089	

1090		1091	
1092		1093	

	
1095	1097
	
1094	1096

1098		1099	
1100		1101	

1102		1103	
1104		1105	

1106		1107	
1108		1109	

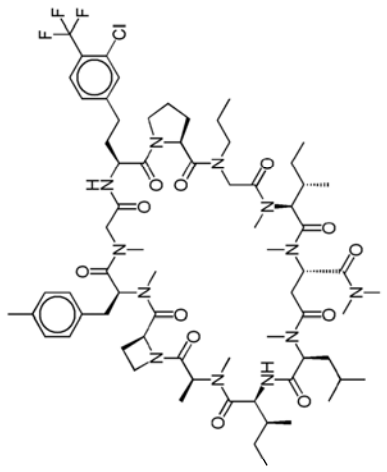
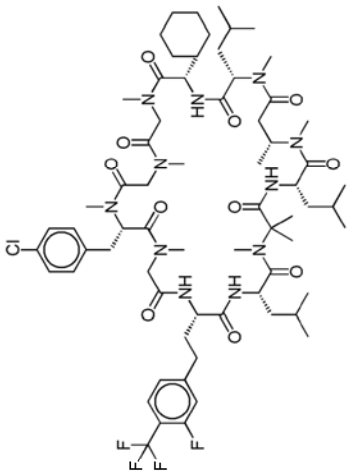
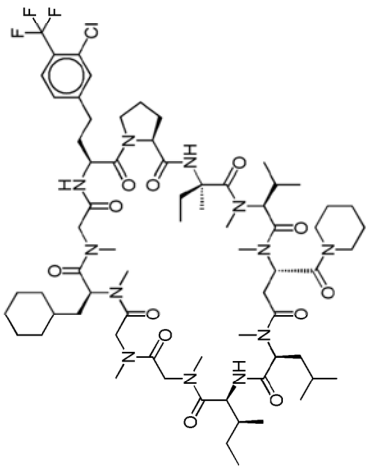
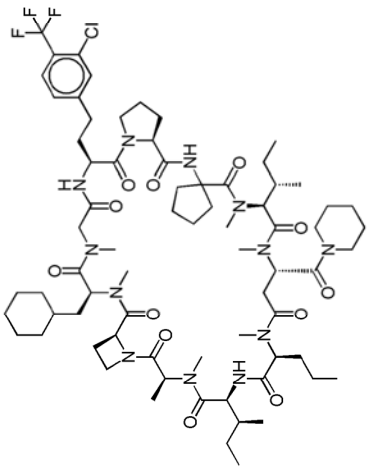
1111	1113
1110	1112

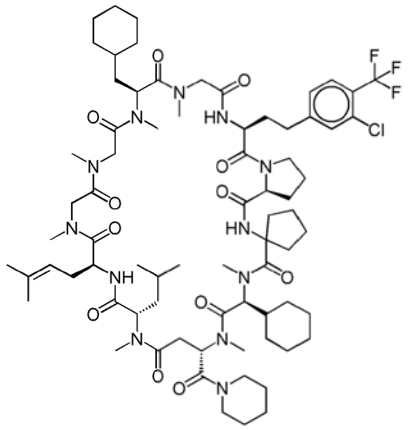
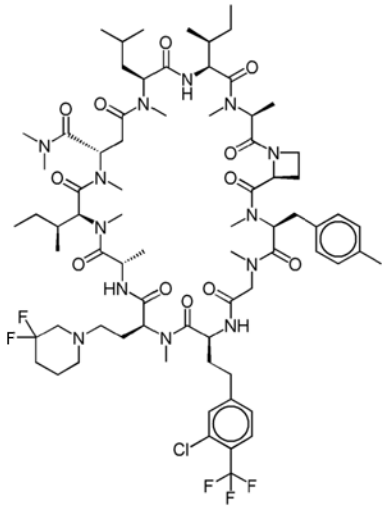
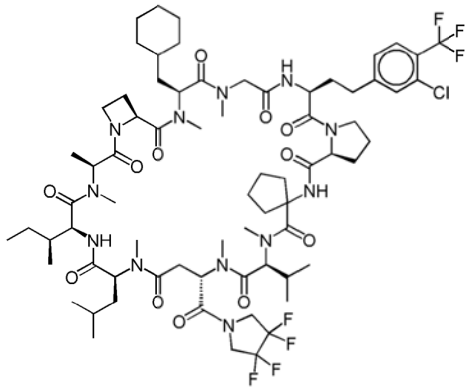
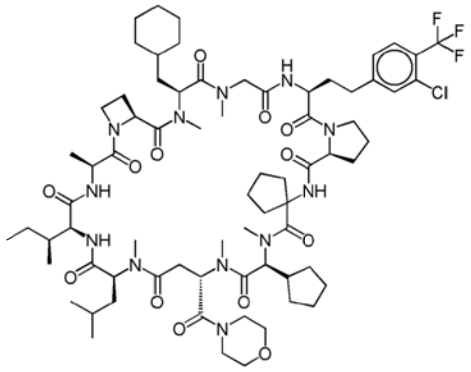
1115	1117
1114	1116

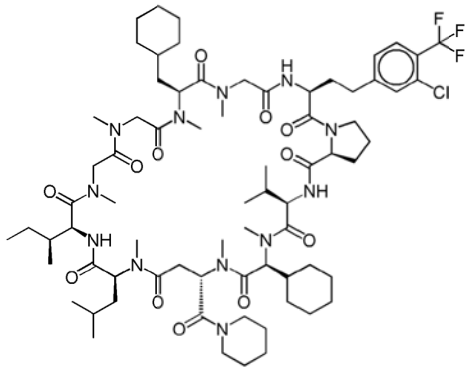
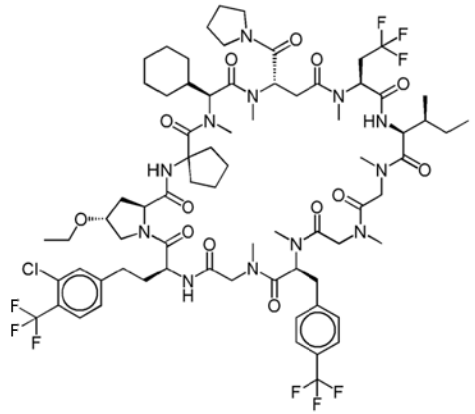
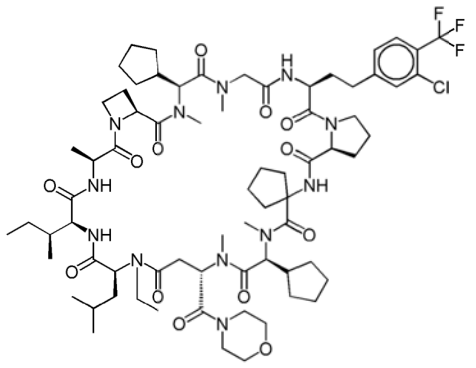
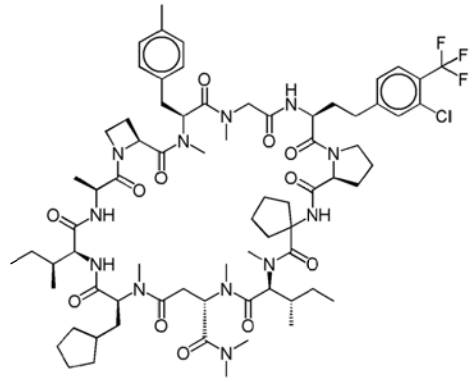
1119	1121
1118	1120

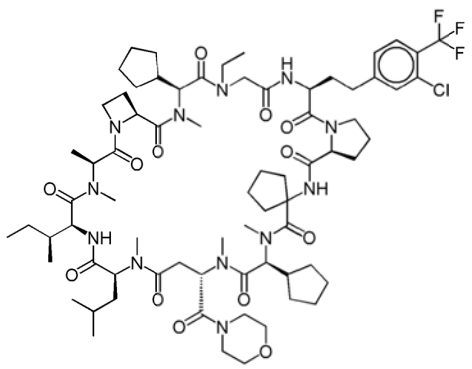
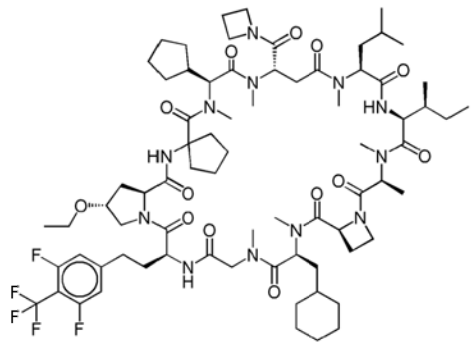
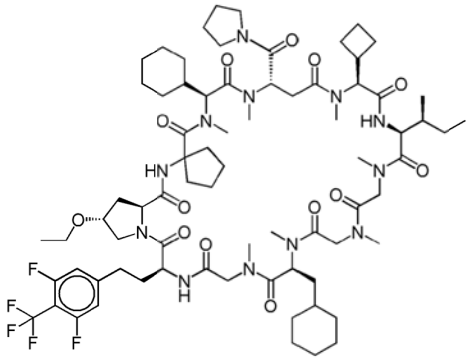
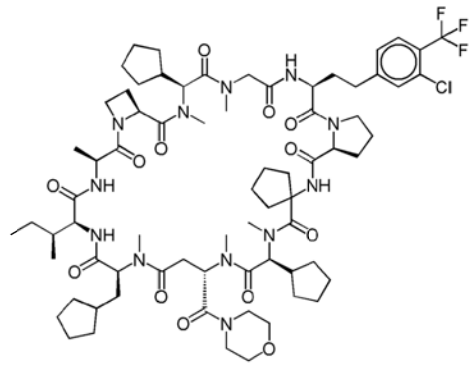
1123	1125
1122	1124

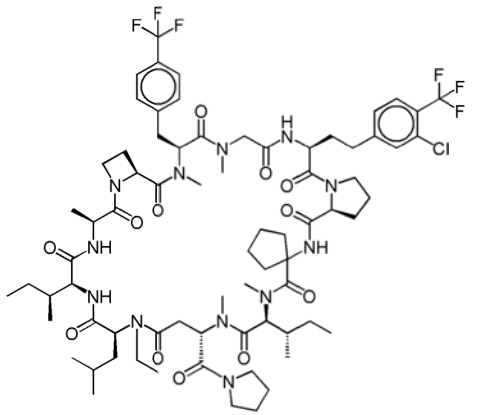
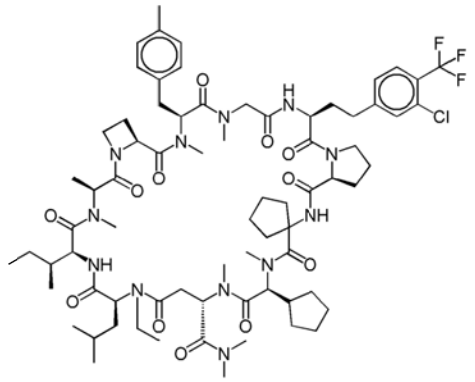
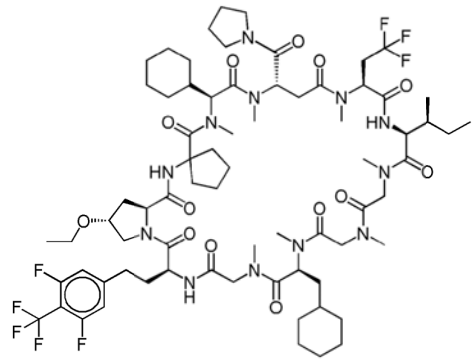
1127	1129
1126	1128

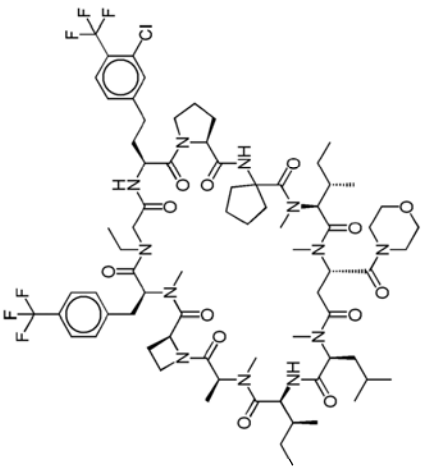
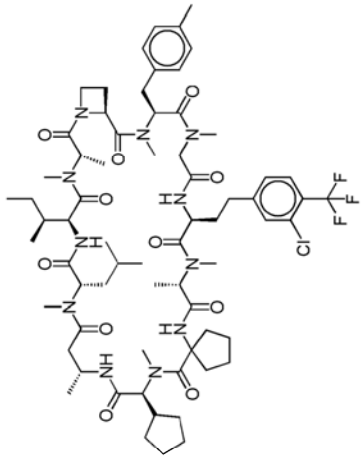
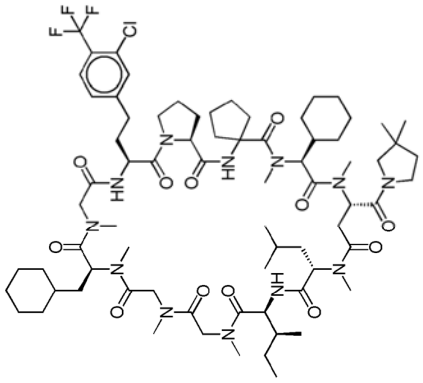
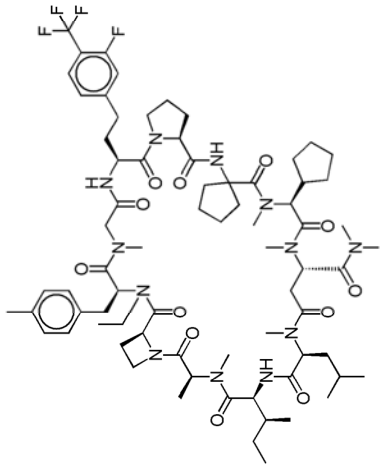
	
1131	1133
	
1130	1132

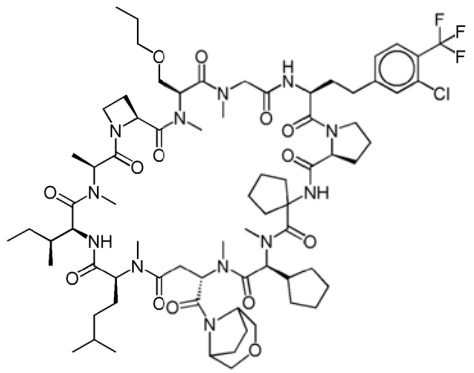
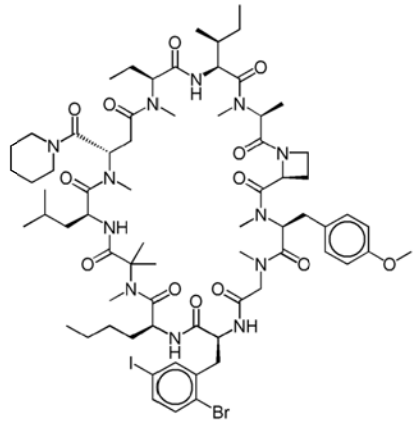
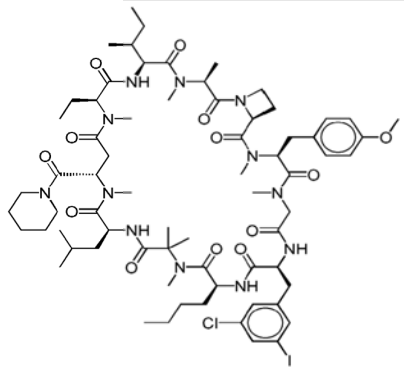
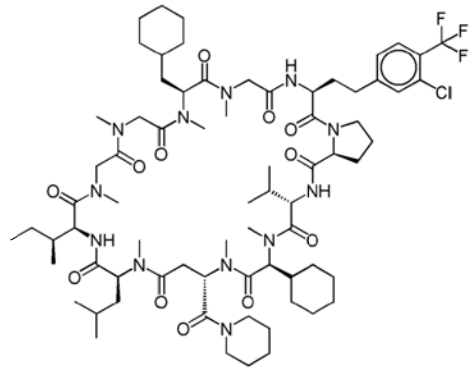
1134		1135	
1136		1137	

1138		1139	
1140		1141	

1142		1143	
1144		1145	

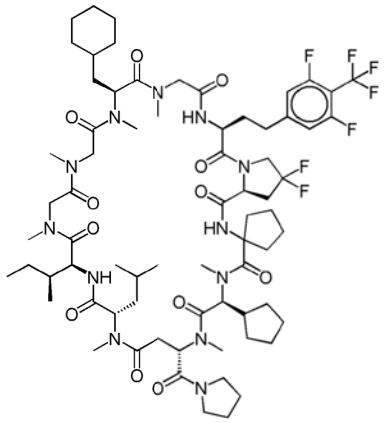
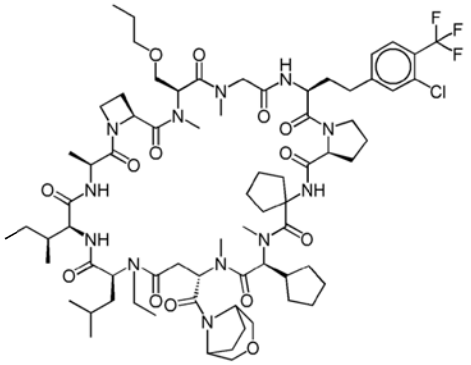
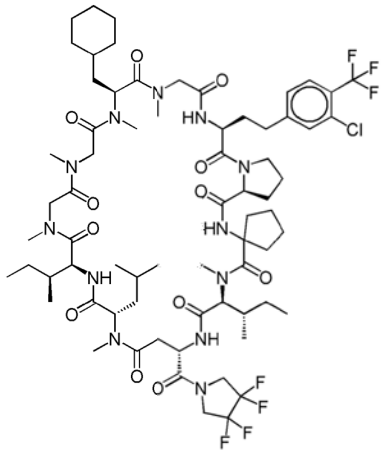
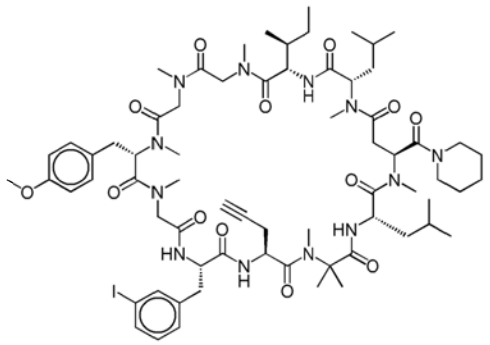
1146		1148	
1149			

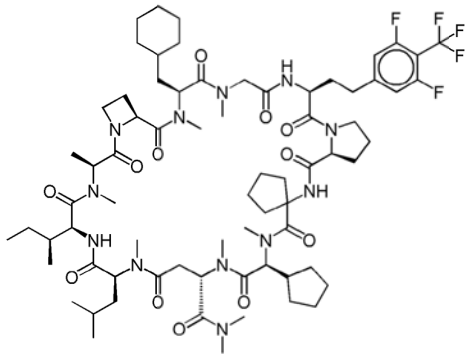
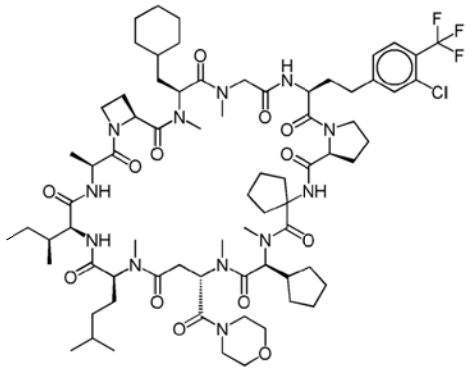
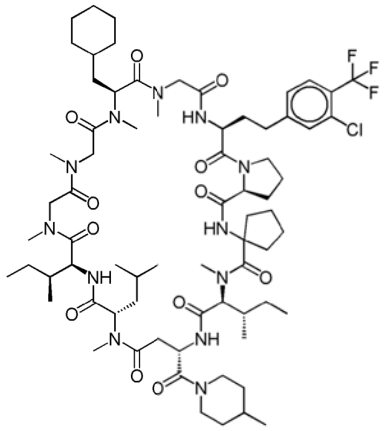
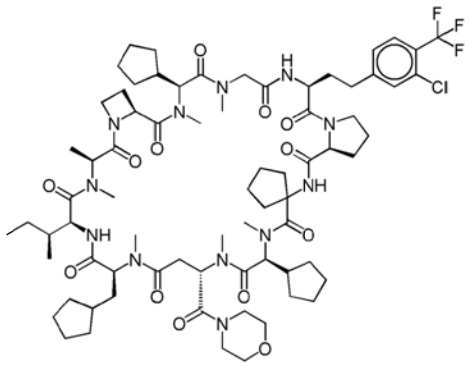
	
1151	1153
	
1150	1152

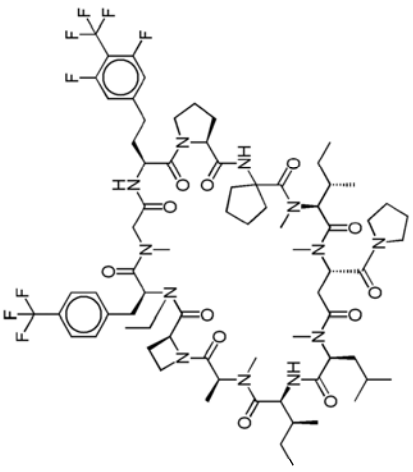
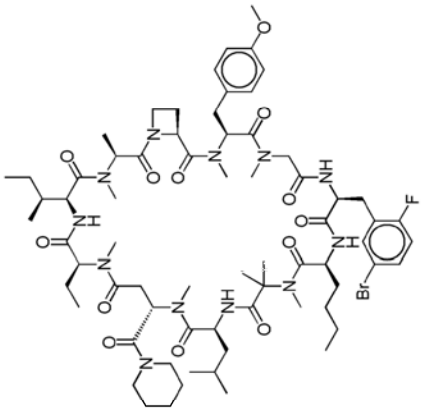
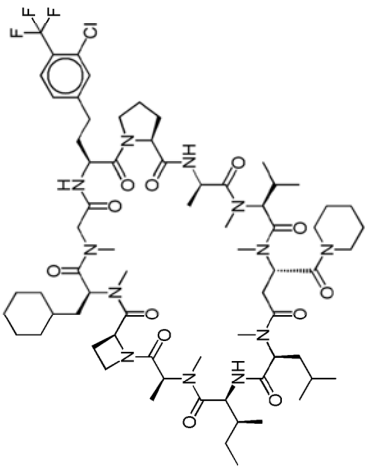
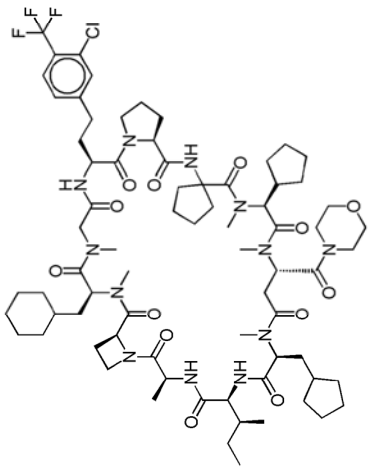
1154		1155	
1156		1157	

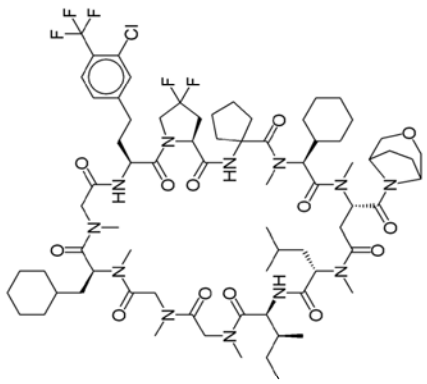
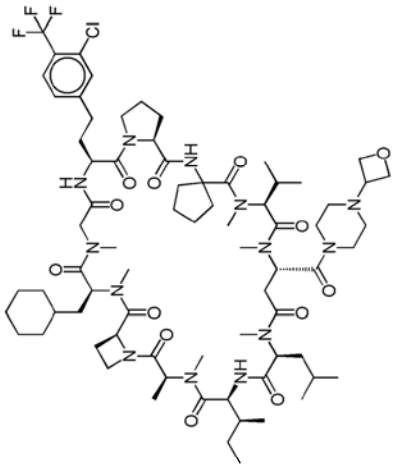
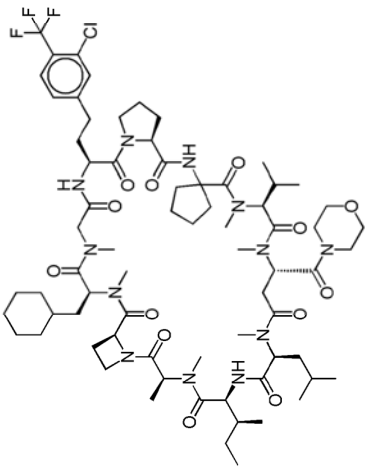
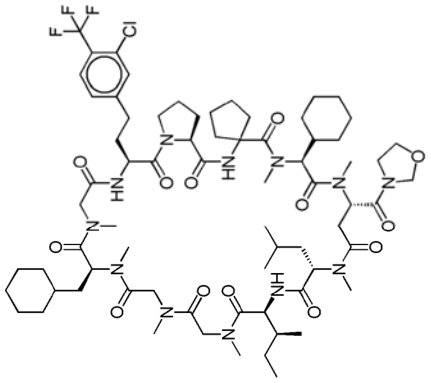
1159	1161
1158	1160

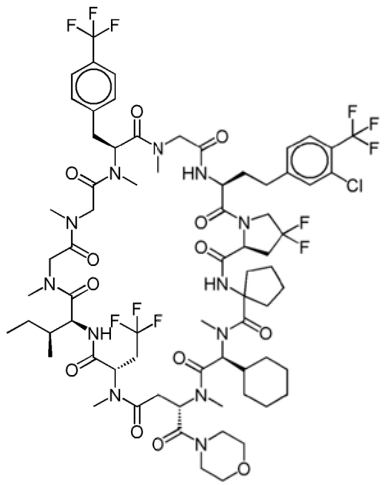
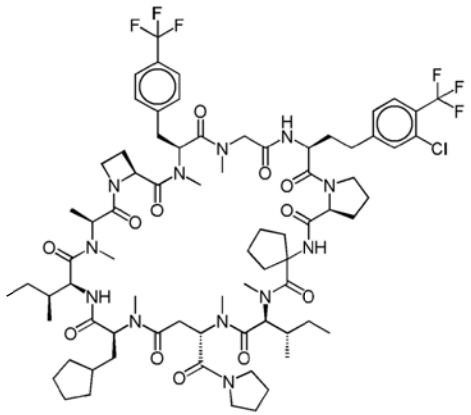
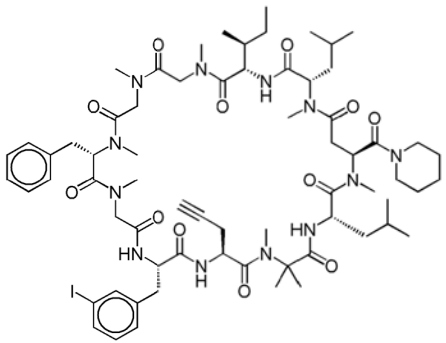
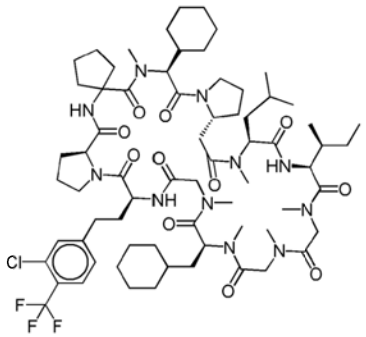
1163	1165
1162	1164

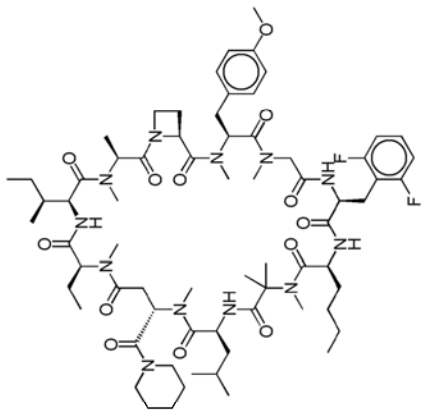
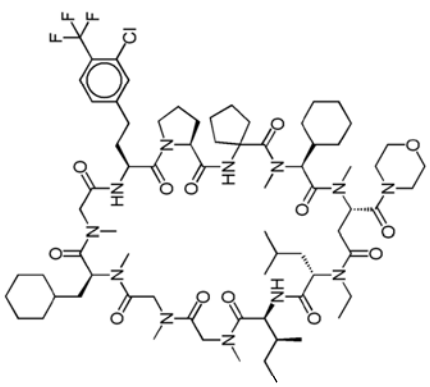
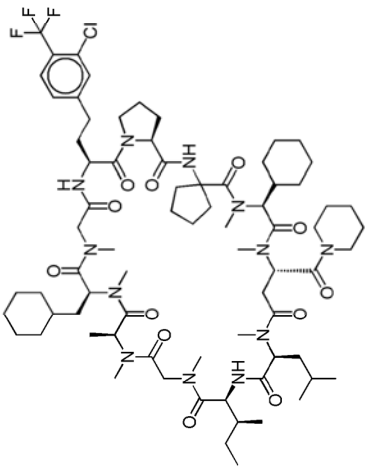
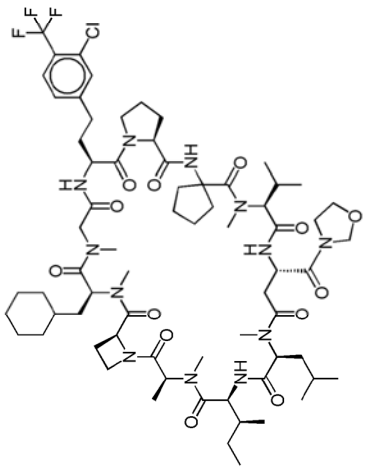
1166		1167	
1168		1169	

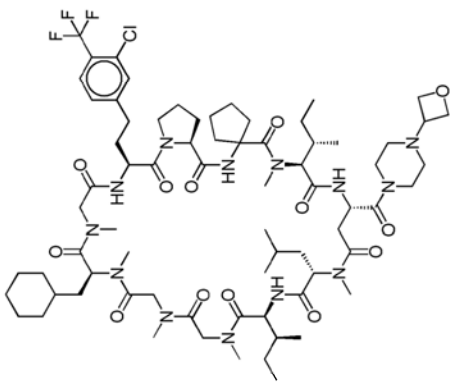
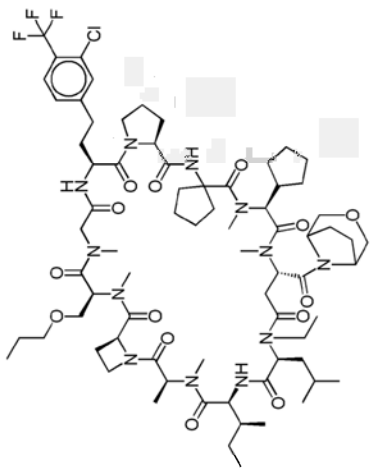
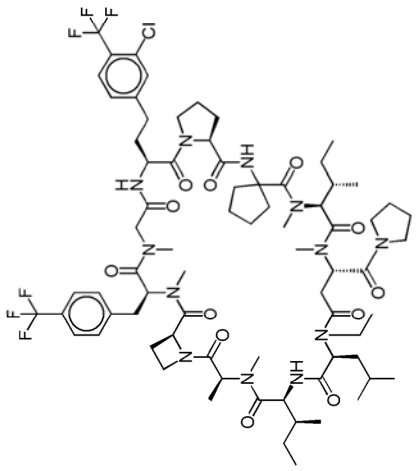
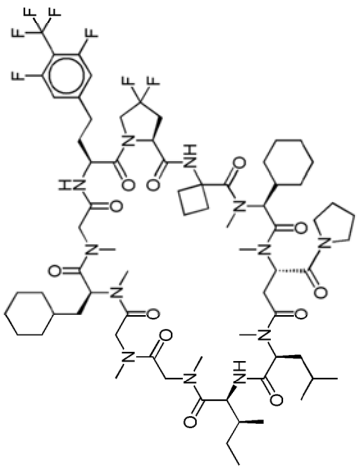
1170		1171	
1172		1173	

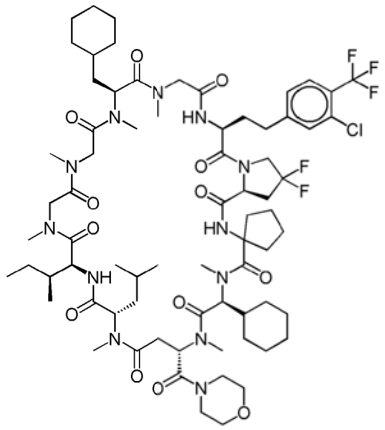
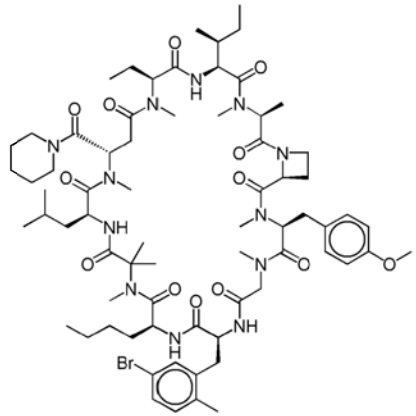
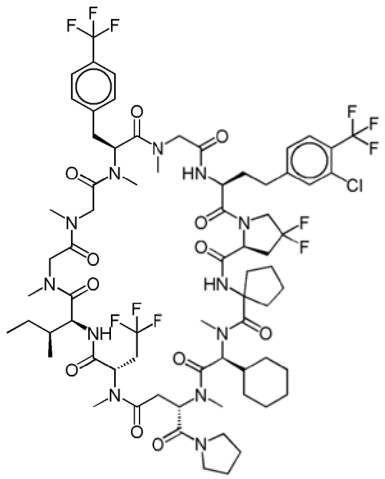
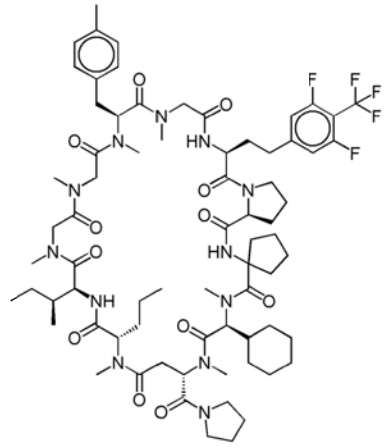
	
1175	1177
	
1174	1176

	
1179	1181
	
1178	1180

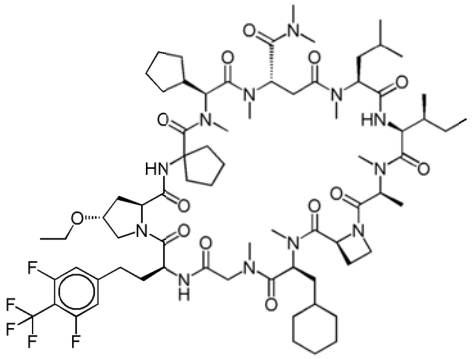
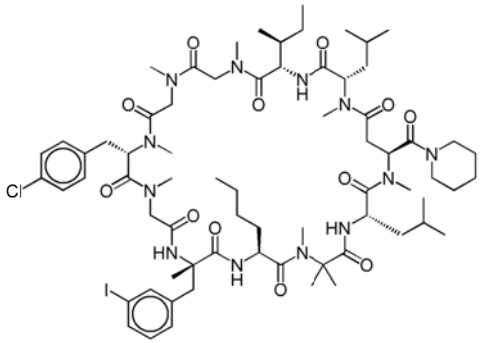
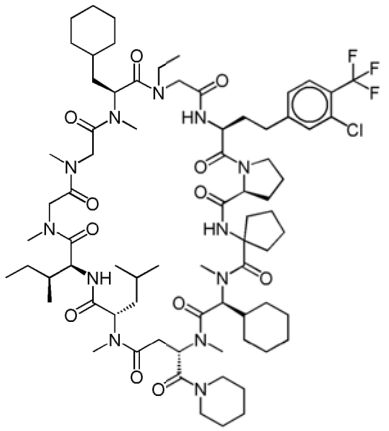
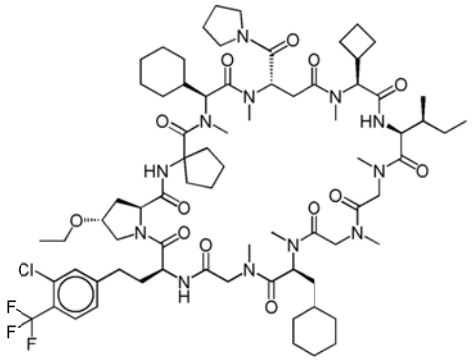
1182		1183	
1184		1185	

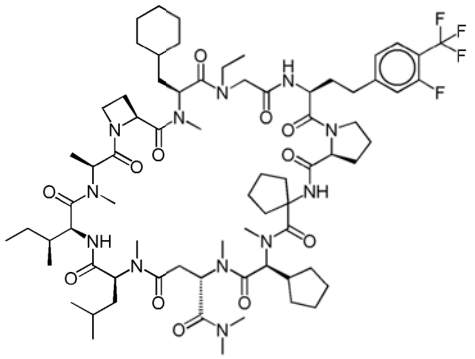
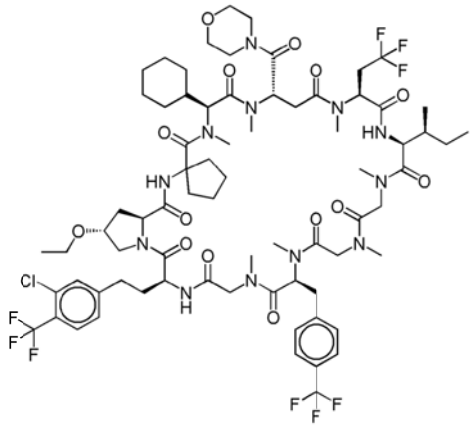
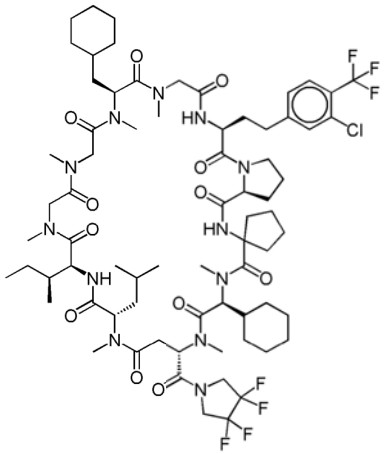
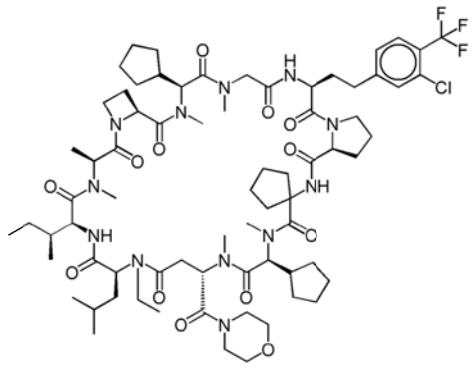
	
1187	1189
	
1186	1188

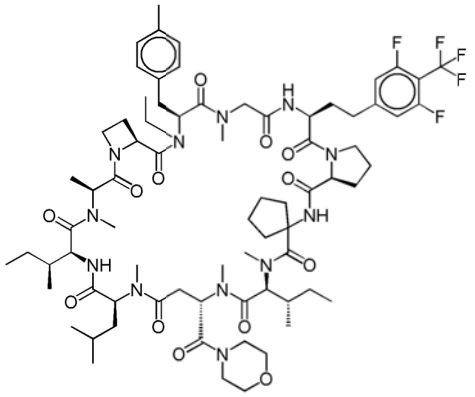
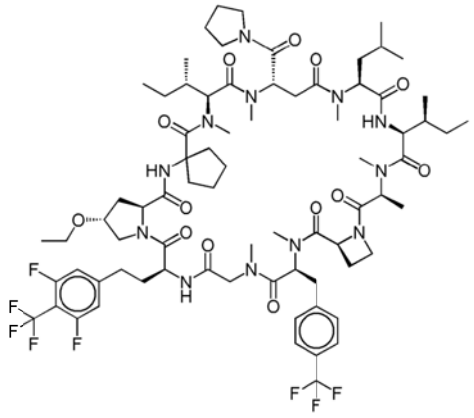
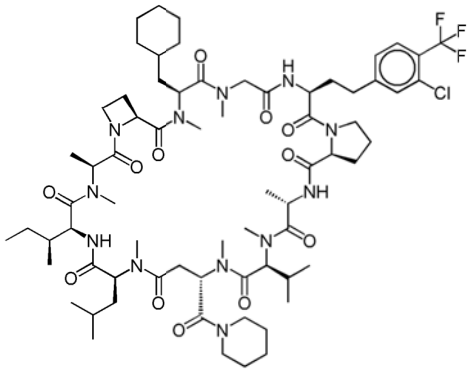
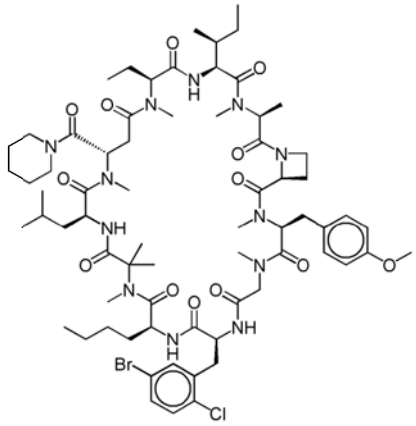
	
1191	1193
	
1190	1192

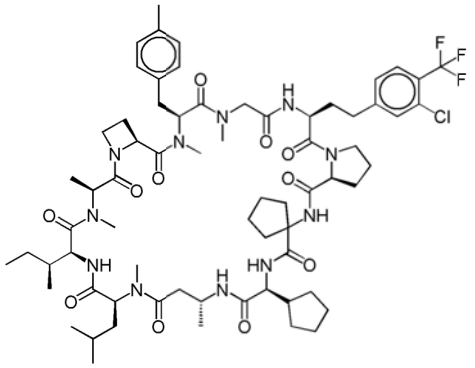
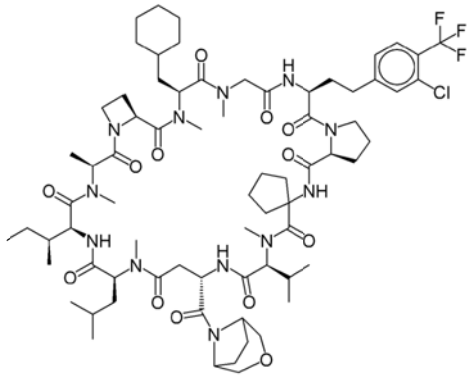
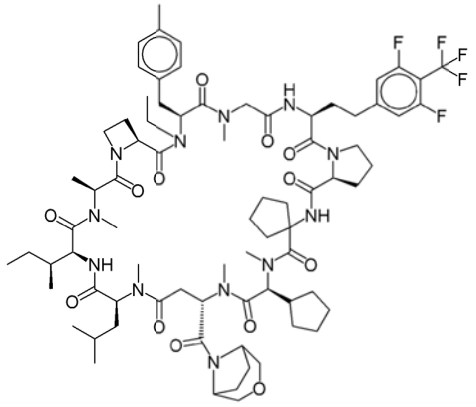
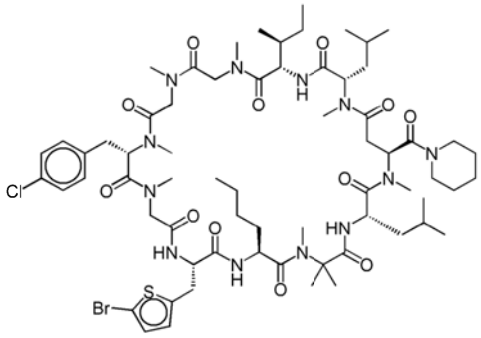
1194		1195	
1196		1197	

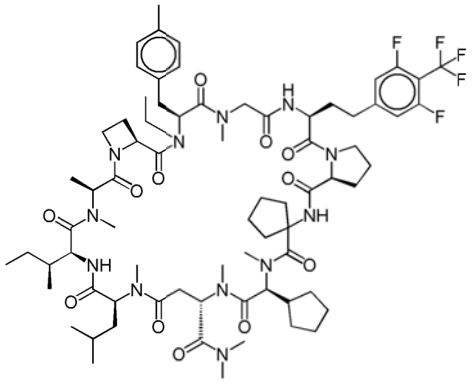
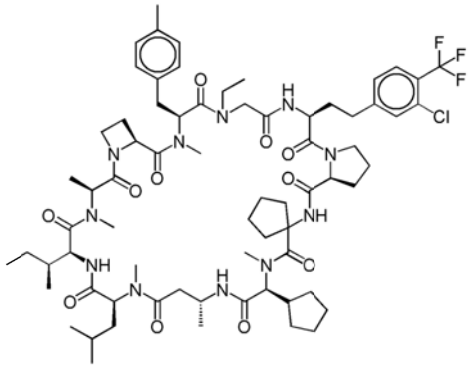
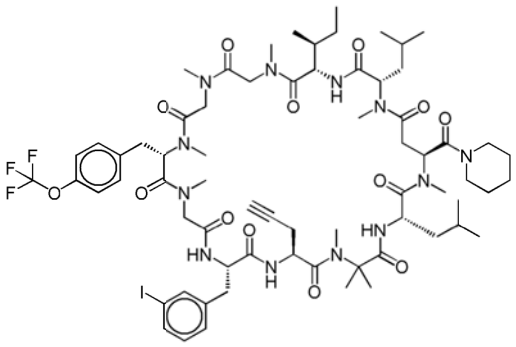
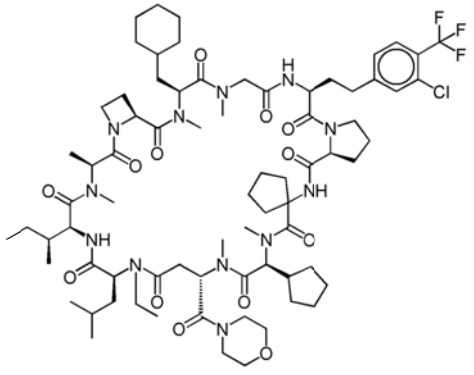
1199	1198
	1200

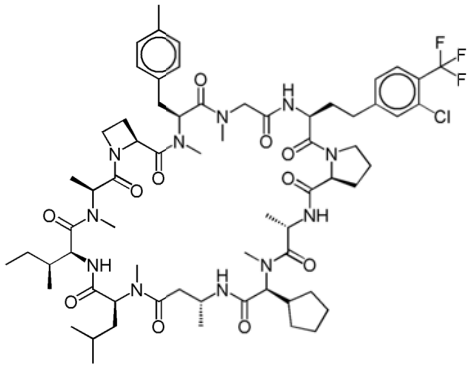
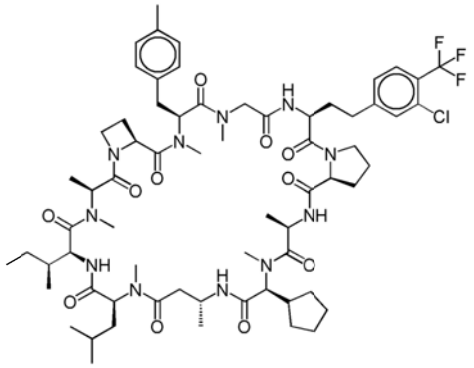
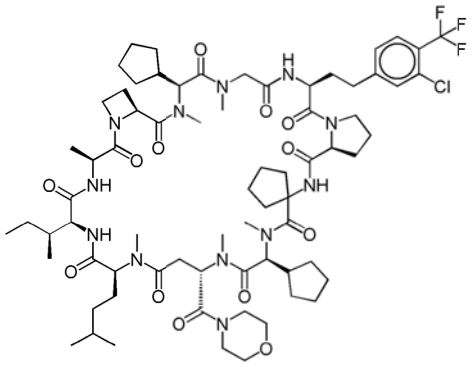
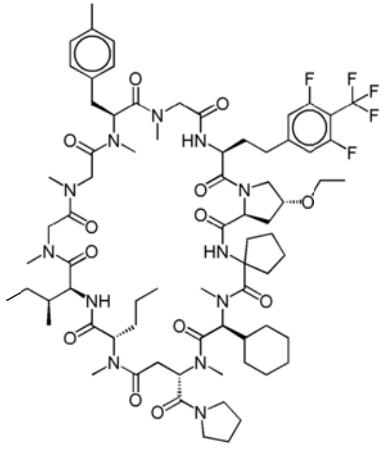
1201		1202	
1203		1204	

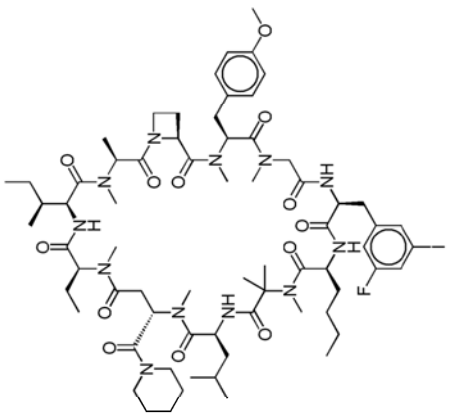
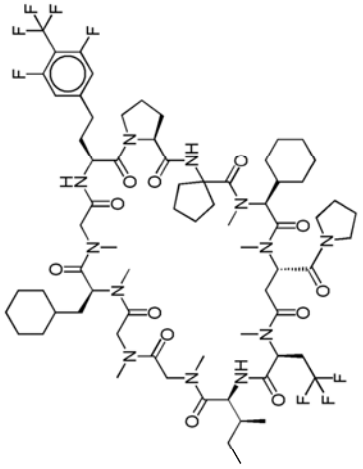
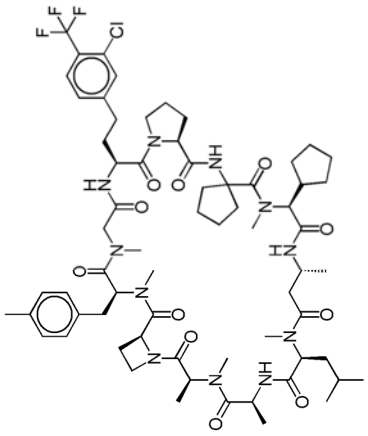
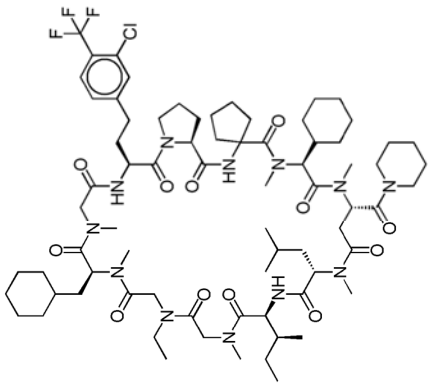
1205		1206	
1207		1208	

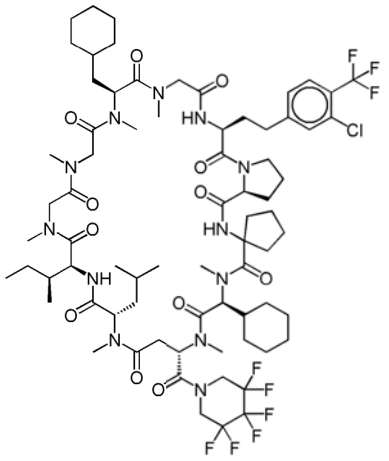
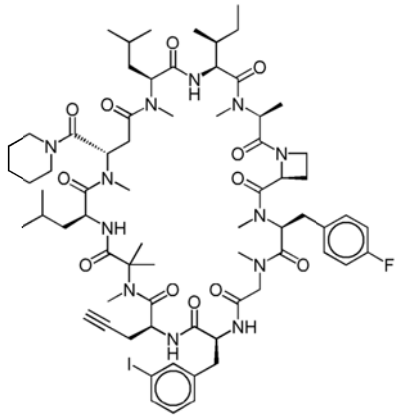
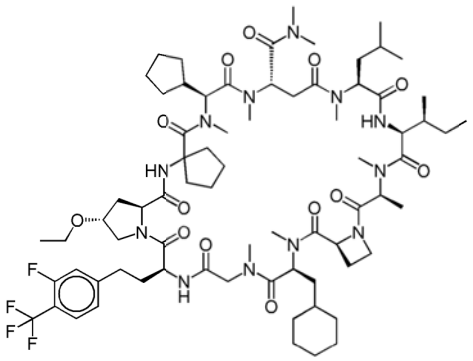
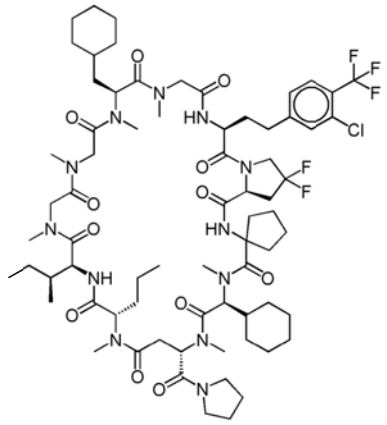
1209		1210	
1211		1212	

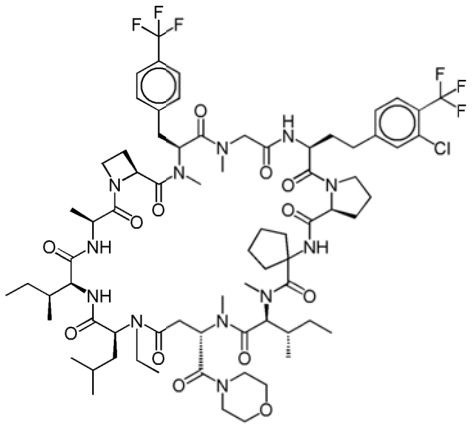
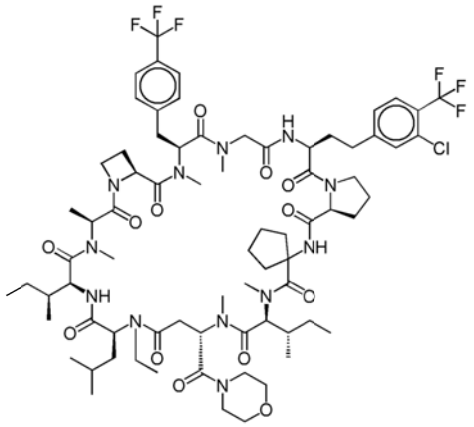
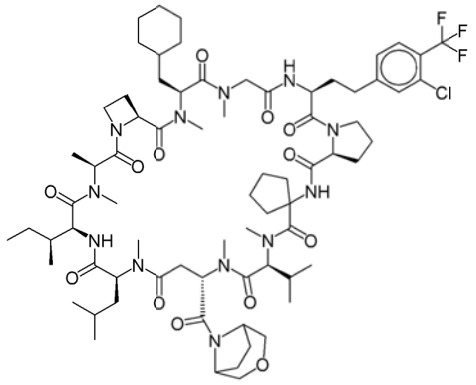
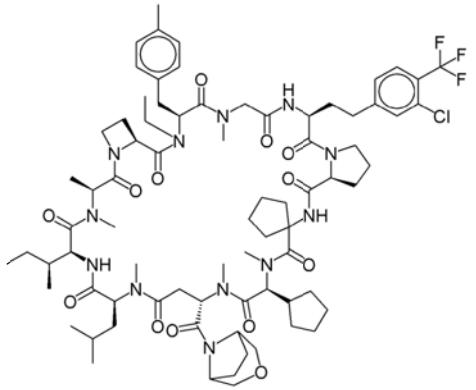
1213		1214	
1215		1216	

1217		1218	
1219		1220	

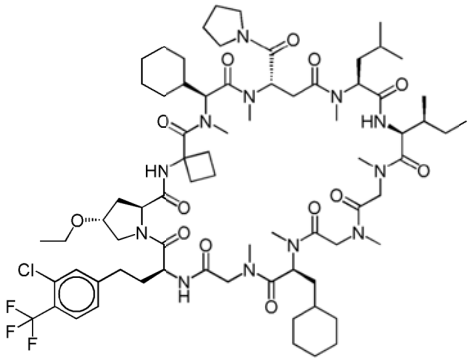
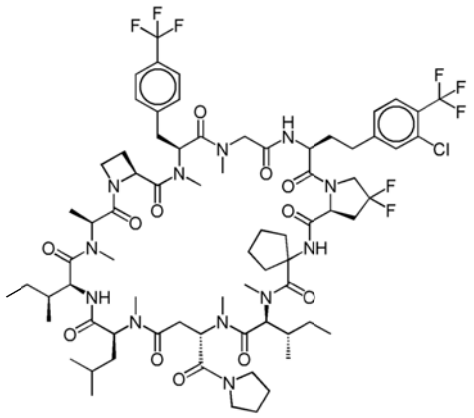
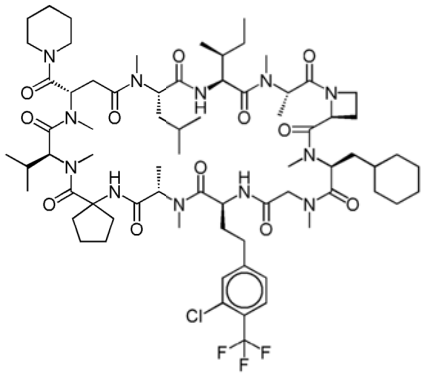
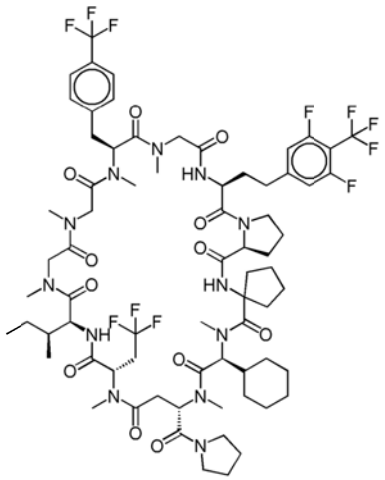
1221		1222	
1223		1224	

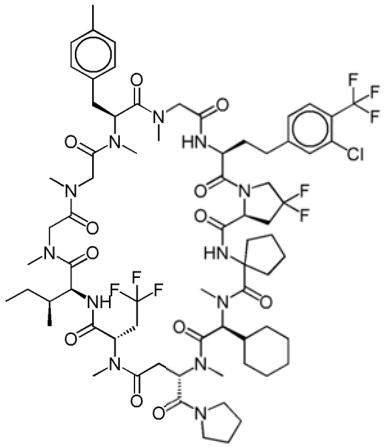
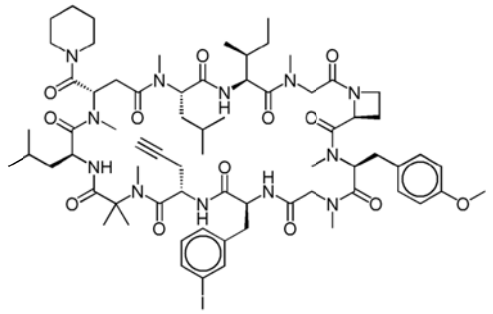
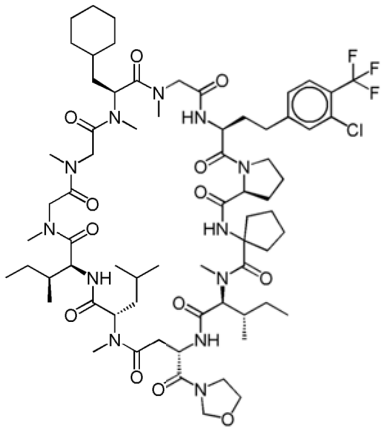
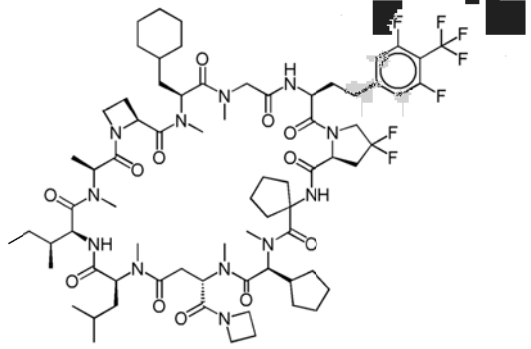
	
1226	1228
	
1225	1227

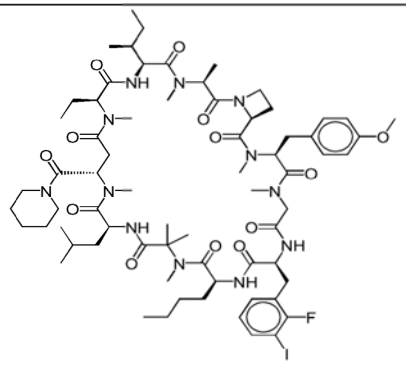
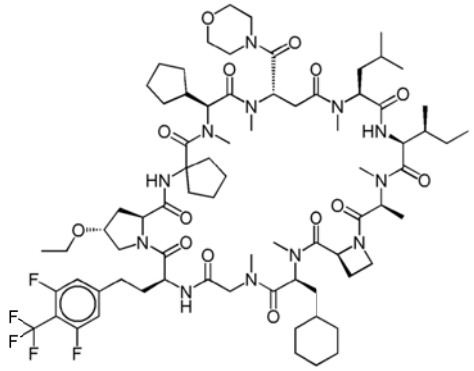
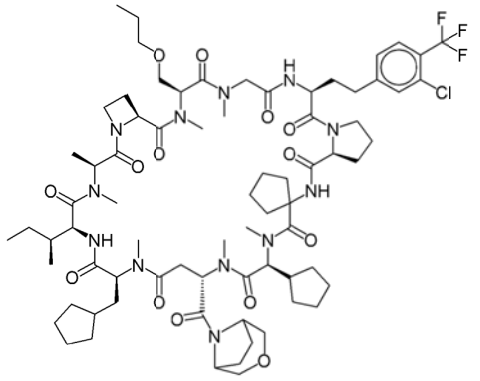
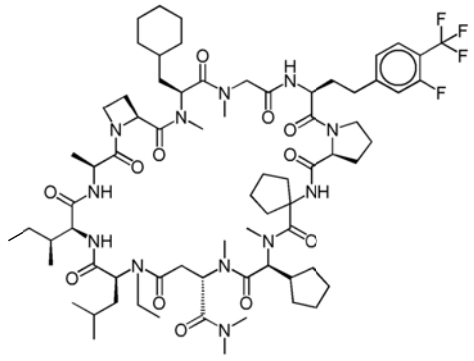
1229		1230	
1231		1232	

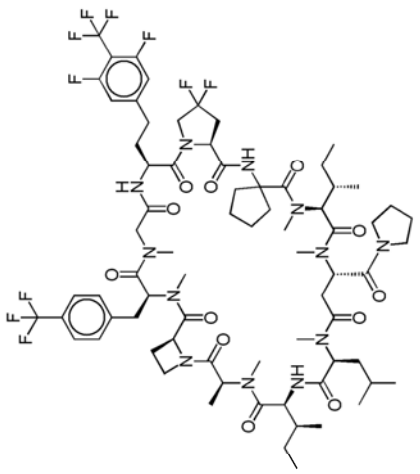
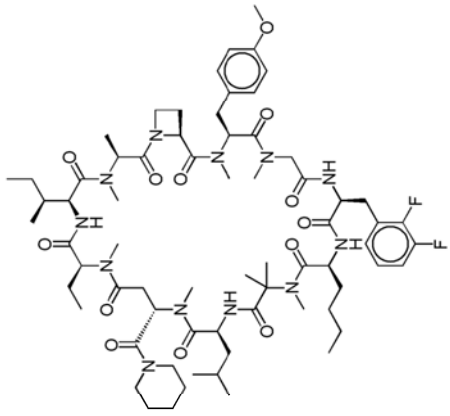
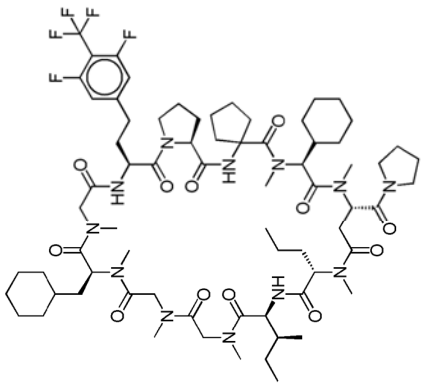
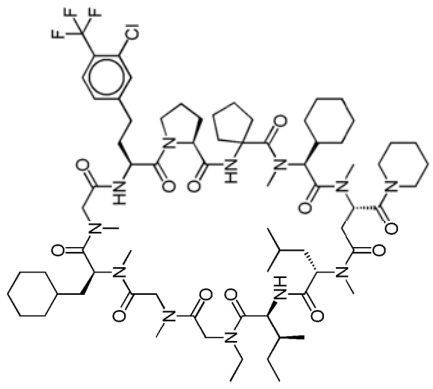
1233		1234	
1235		1236	

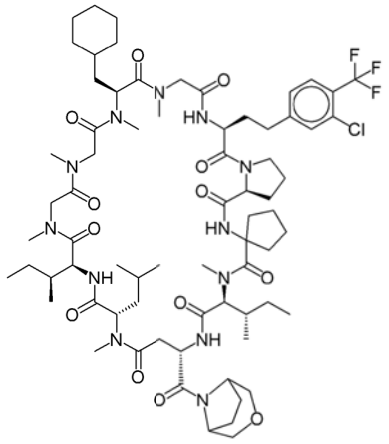
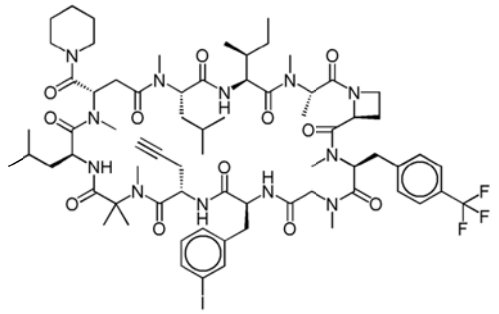
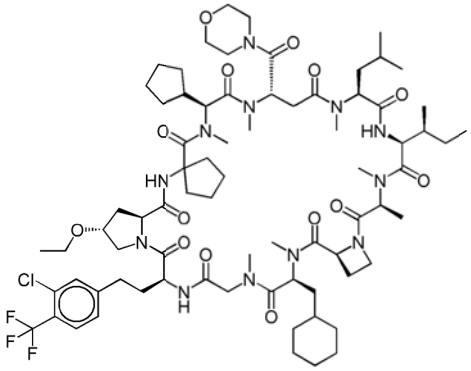
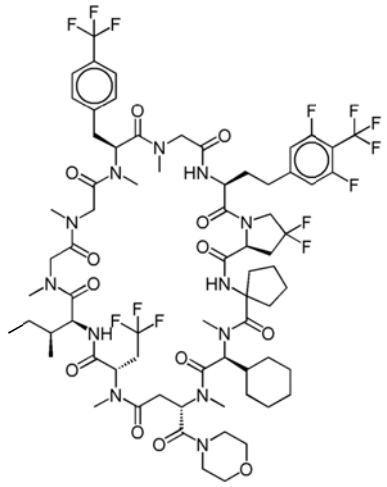
1238	1240
1237	1239

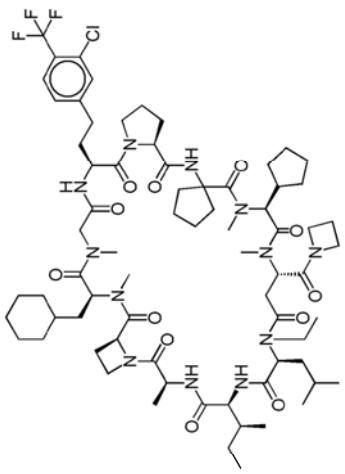
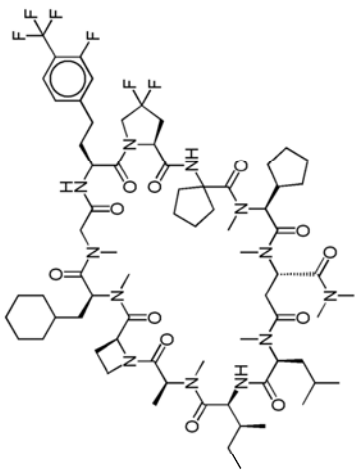
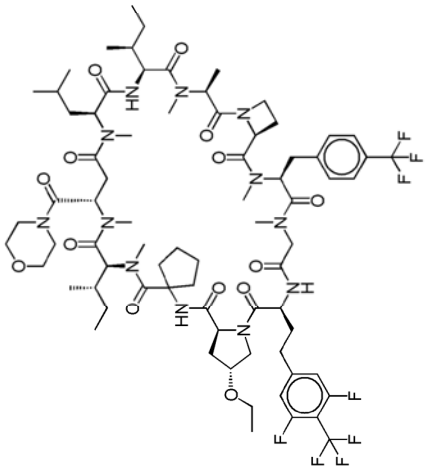
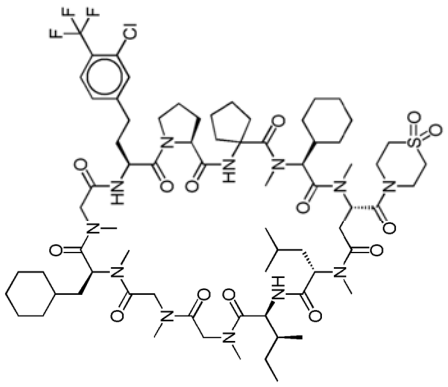
1241		1242	
1243		1244	

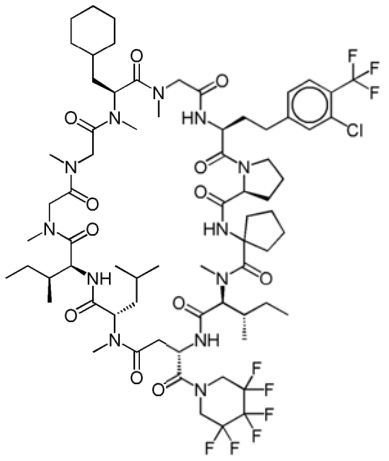
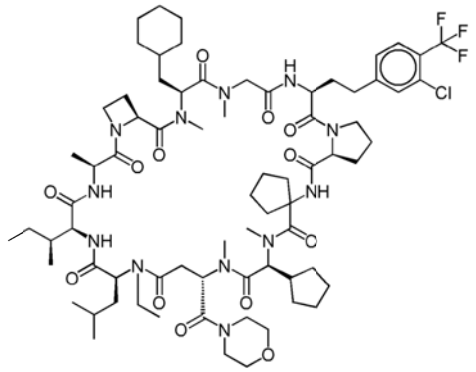
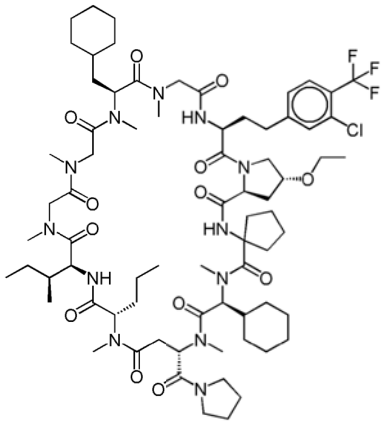
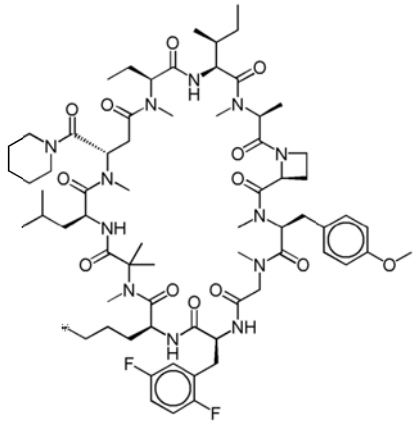
1245		1246	
1247		1248	

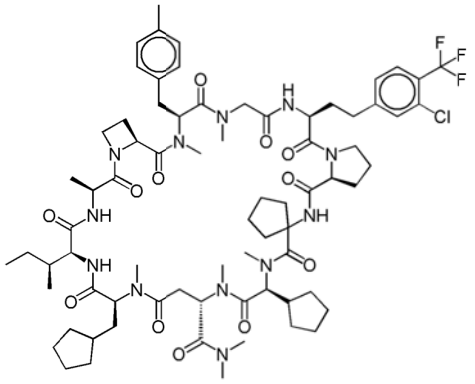
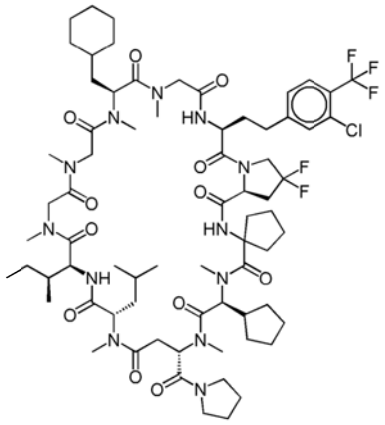
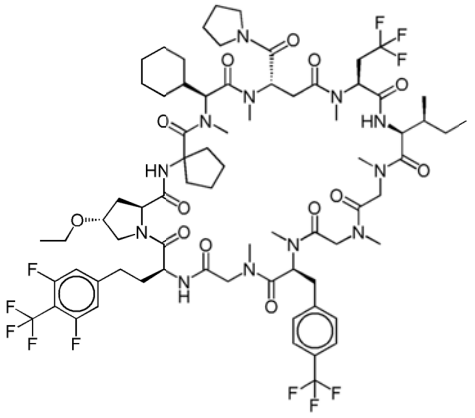
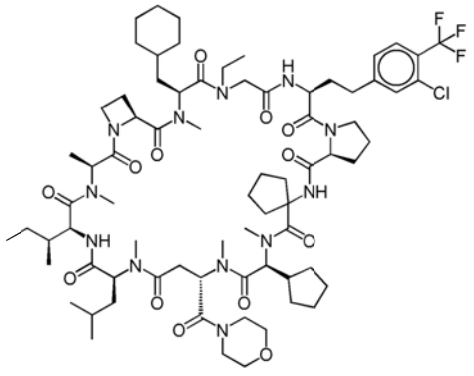
1249		1250	
1251		1252	

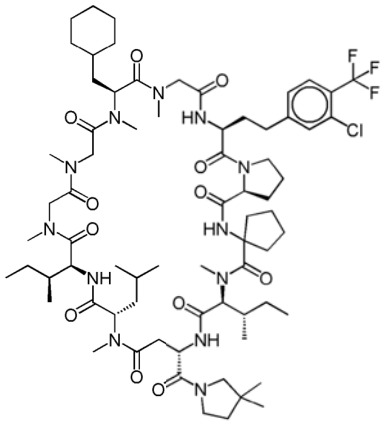
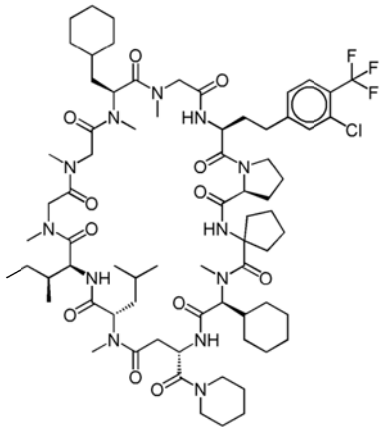
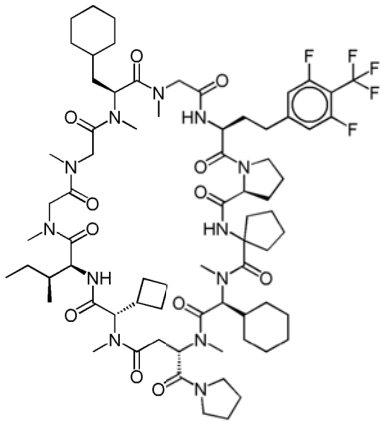
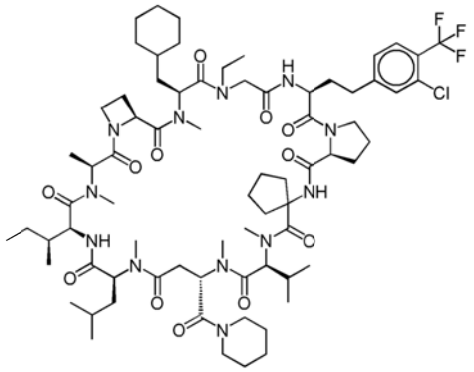
	
1254	1256
	
1253	1255

1257		1258	
1259		1260	

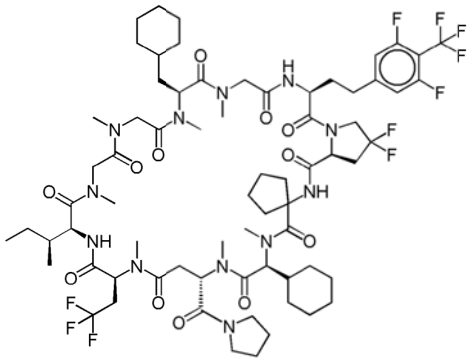
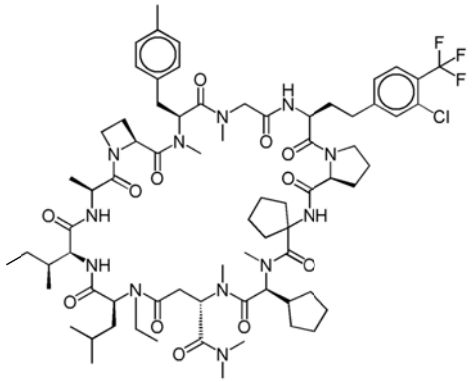
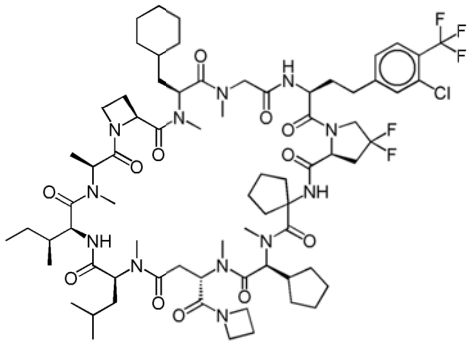
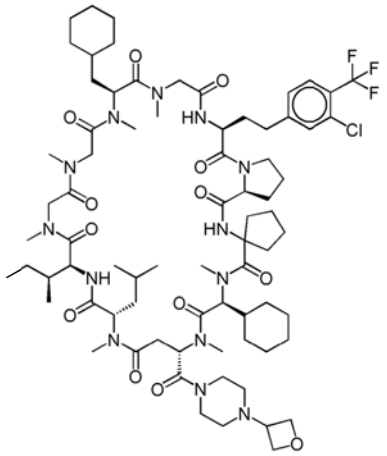
	
1262	1264
	
1261	1263

1265		1266	
1267		1268	

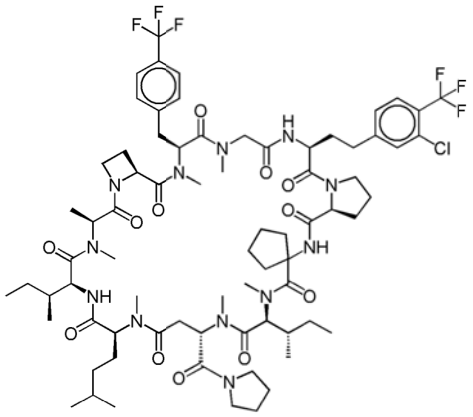
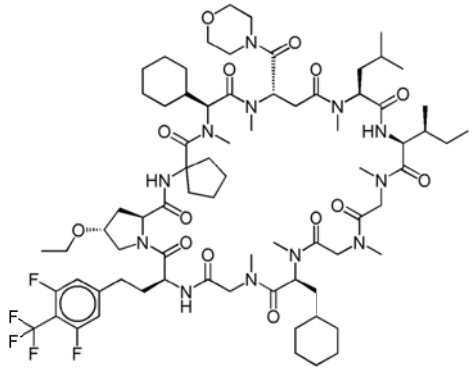
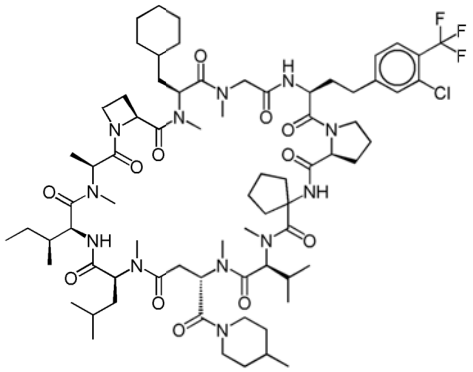
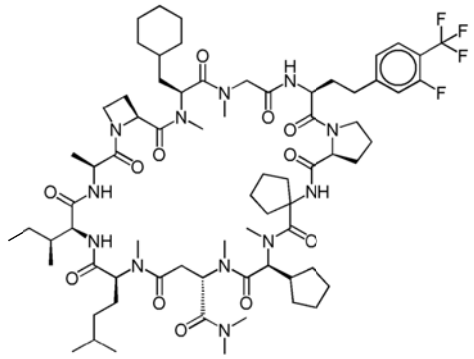
1269		1270	
1271		1272	

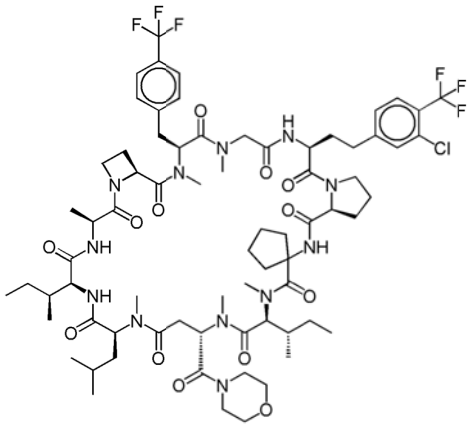
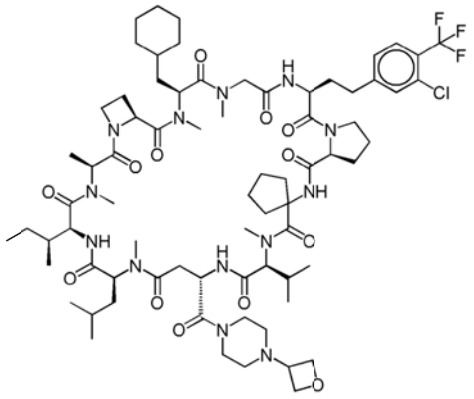
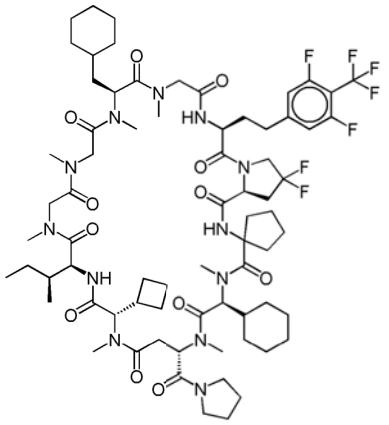
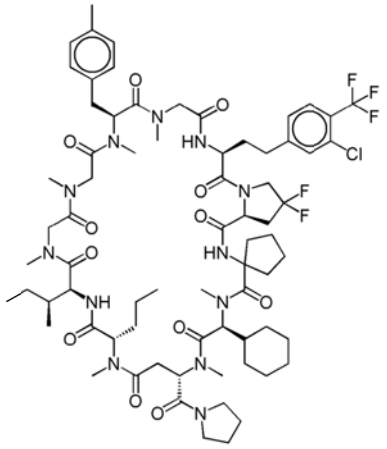
1273		1274	
1275		1276	

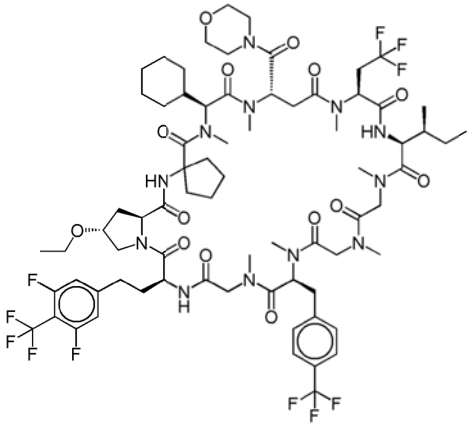
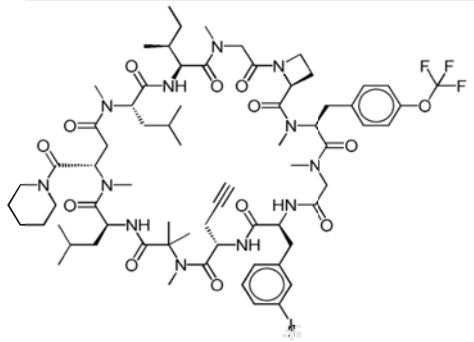
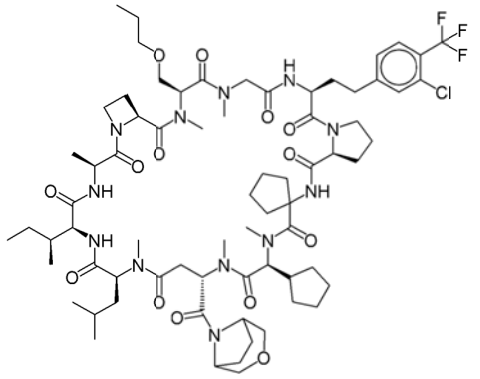
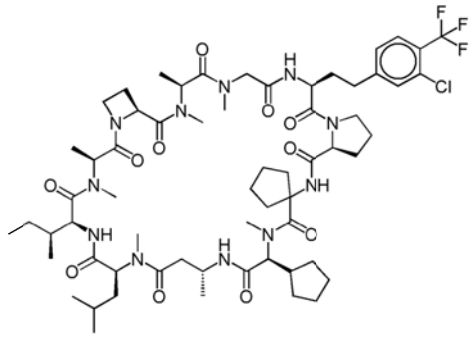
1278	1280
1277	1279

1281		1282	
1283		1284	

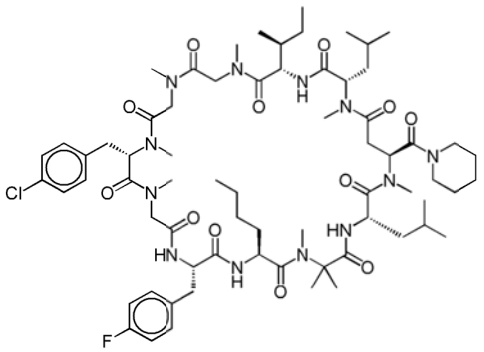
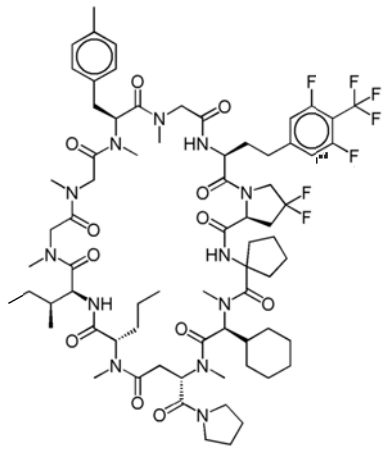
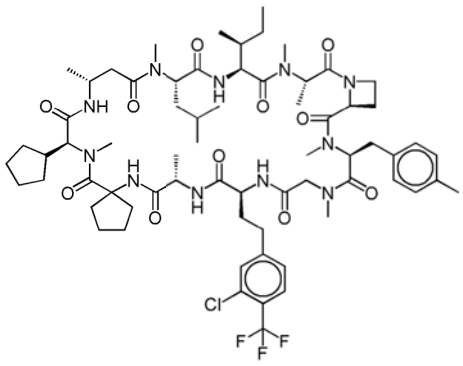
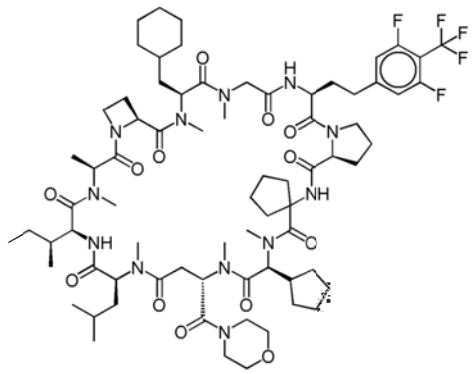
1286	1288
1285	1287

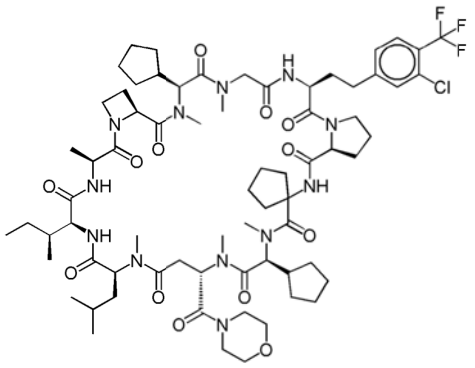
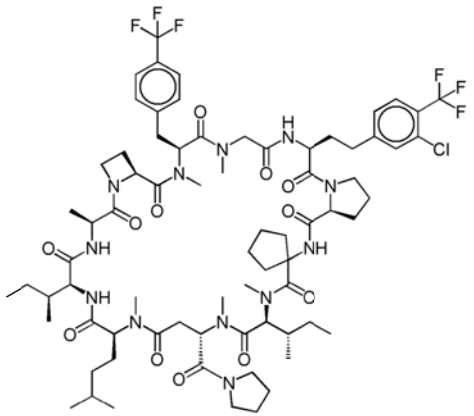
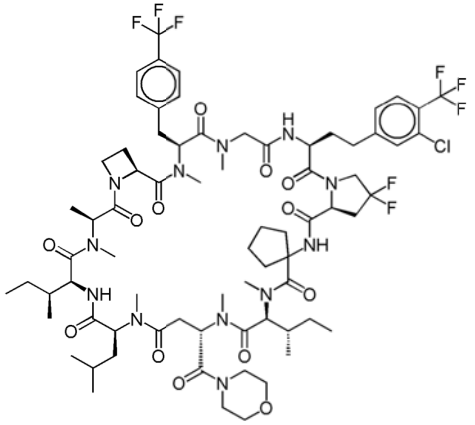
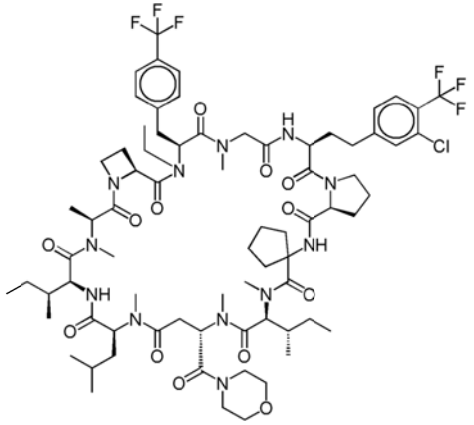
1289		1290	
1291		1292	

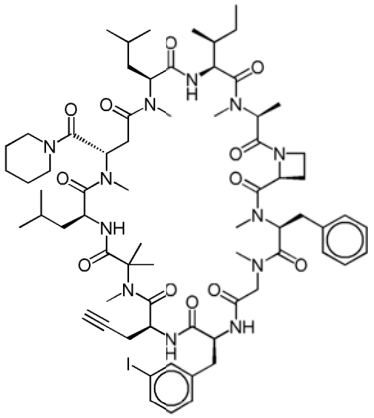
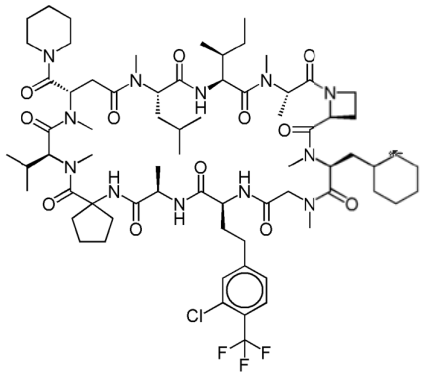
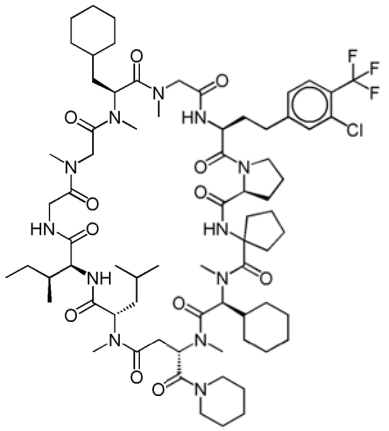
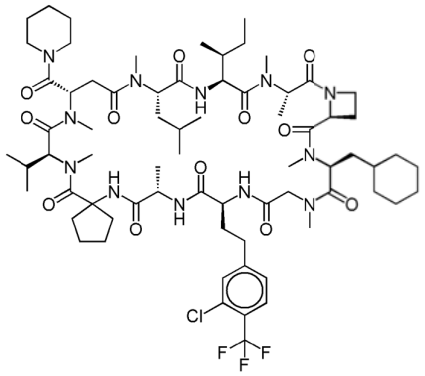
1293		1294	
1295		1296	

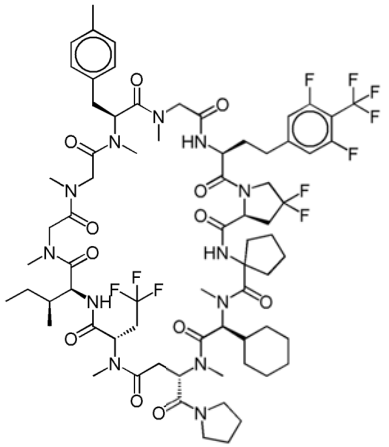
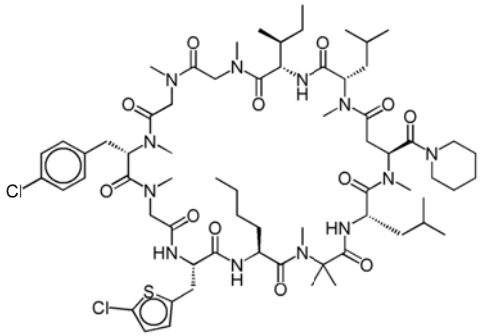
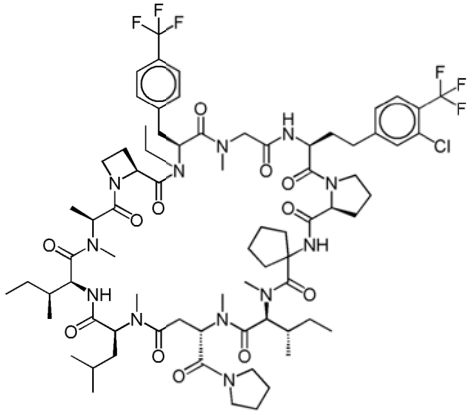
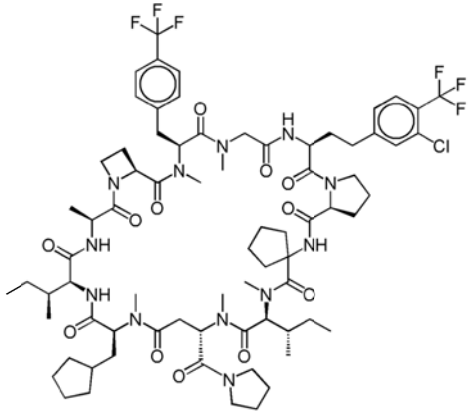
1297		1298	
1299		1300	

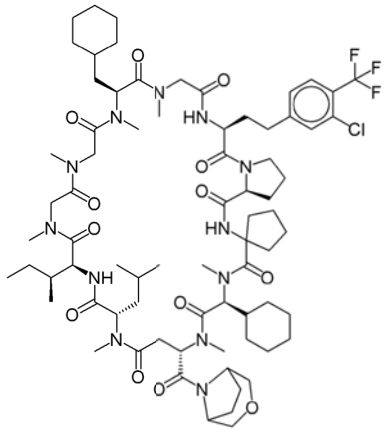
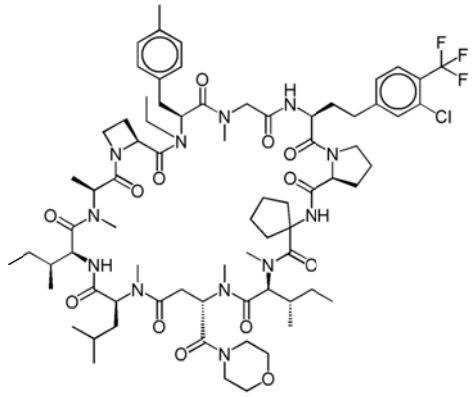
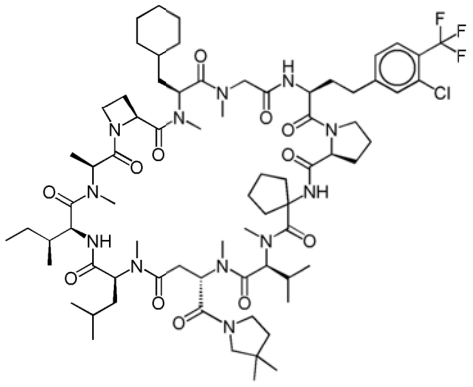
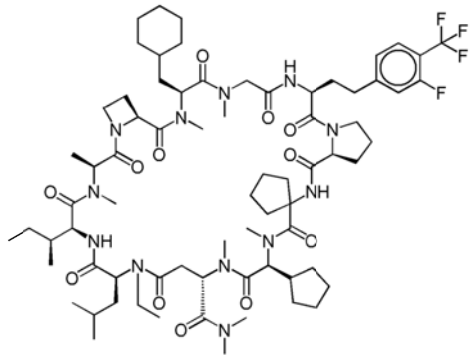
1302	1304
1301	1303

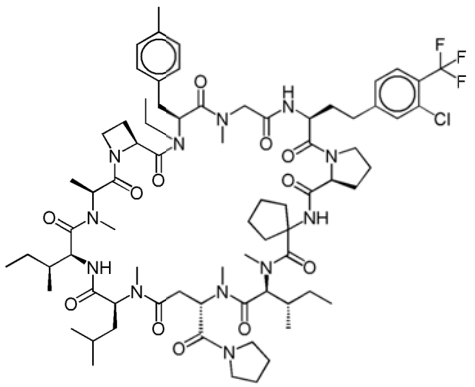
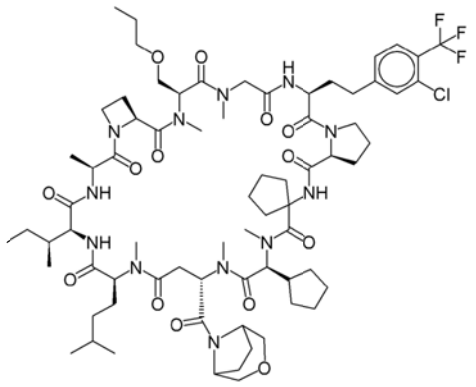
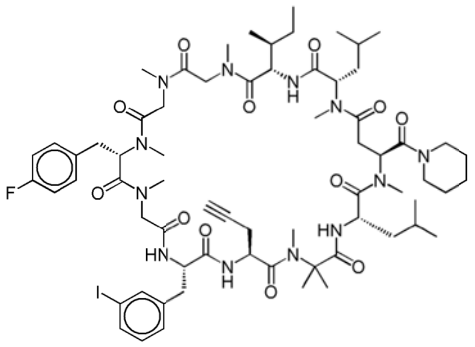
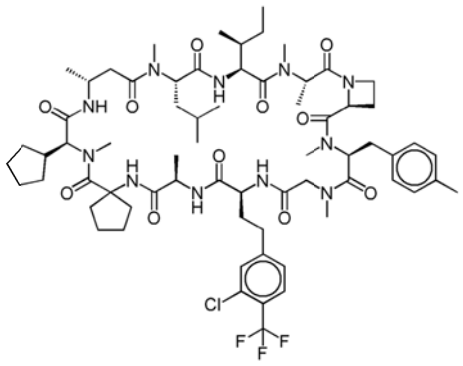
1305		1306	
1307		1308	

1309		1310	
1311		1312	

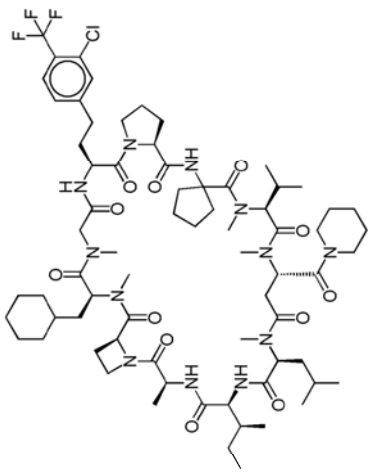
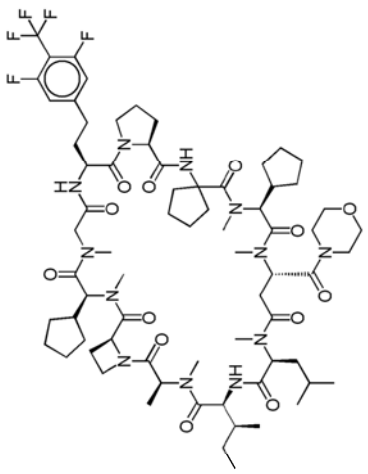
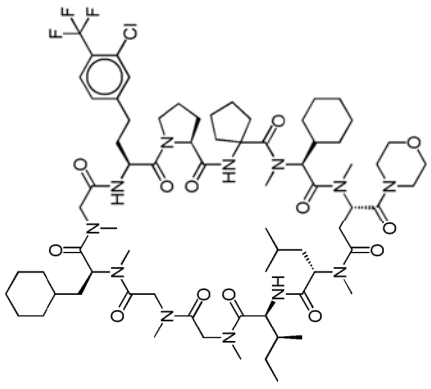
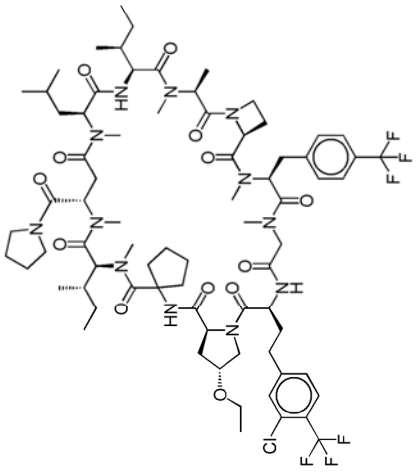
1313		1314	
1315		1316	

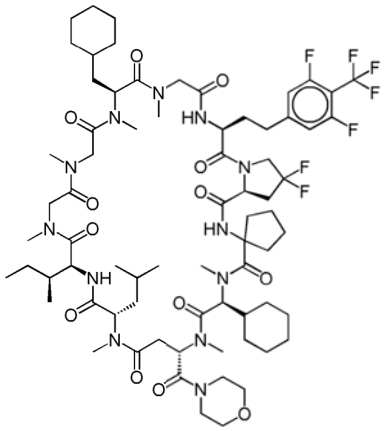
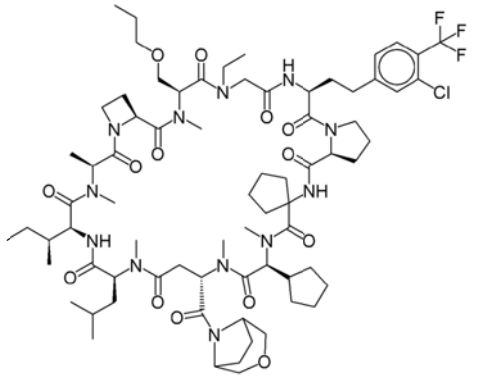
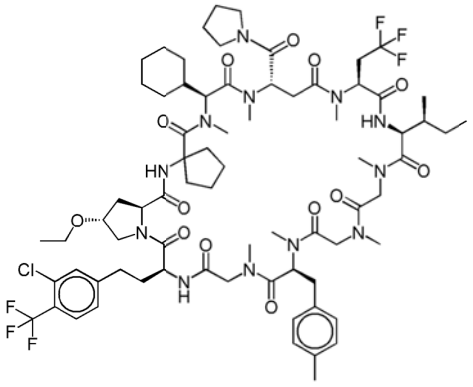
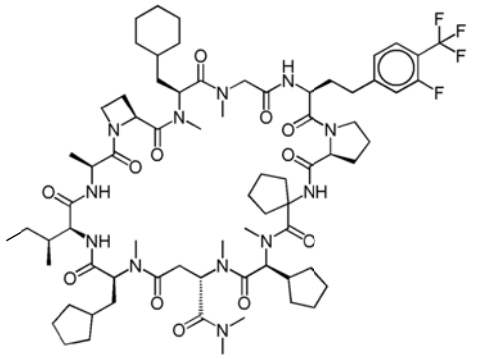
1317		1318	
1319		1320	

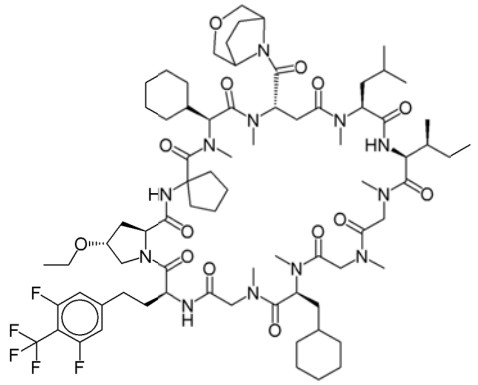
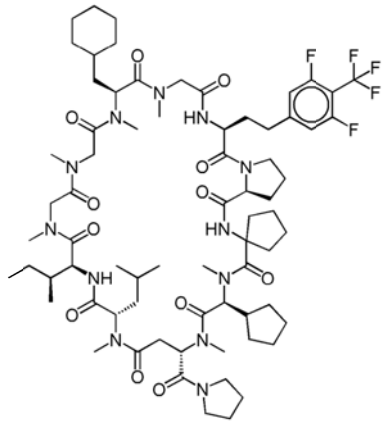
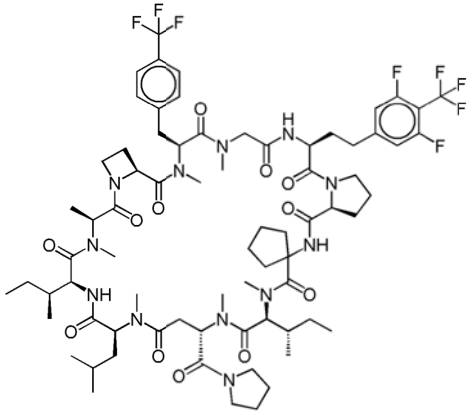
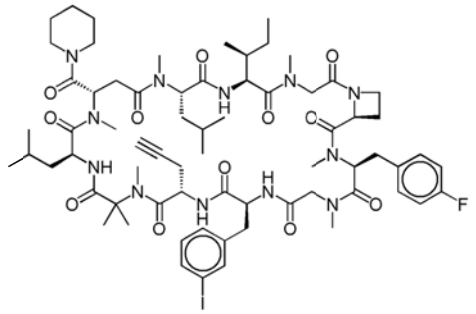
1321		1322	
1323		1324	

1325		1326	
1327		1328	

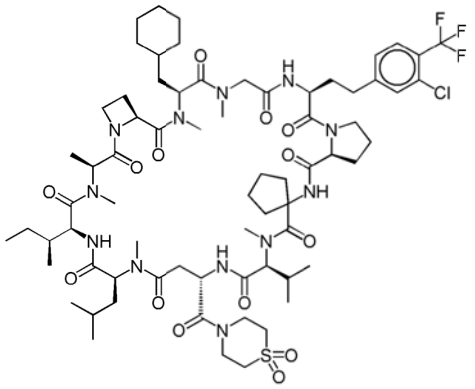
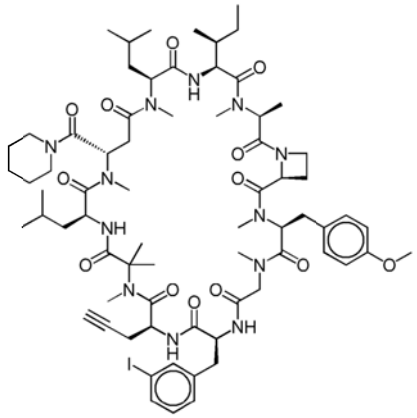
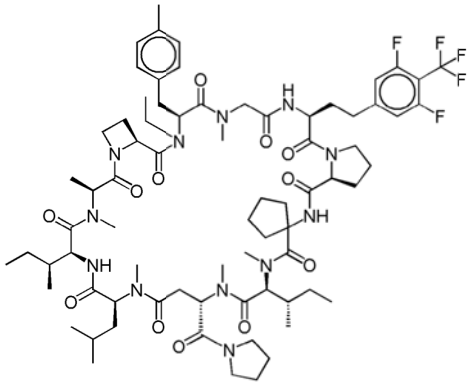
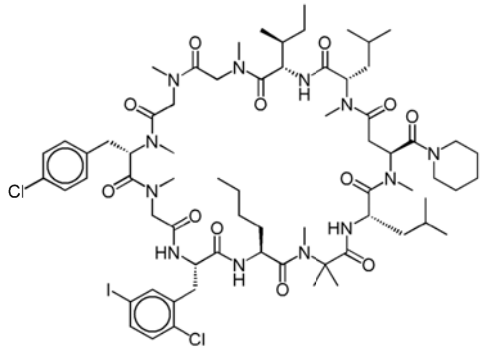
1330	1332
1329	1331

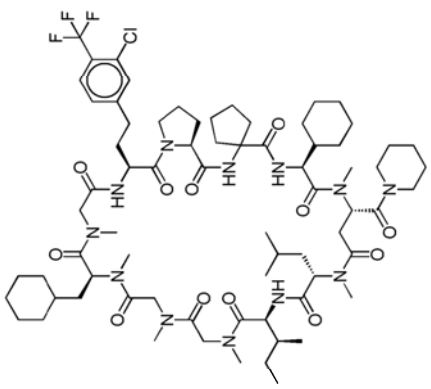
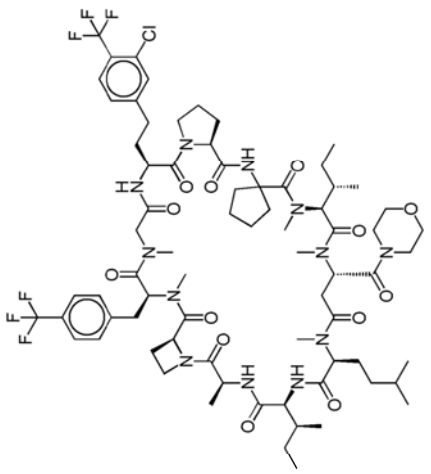
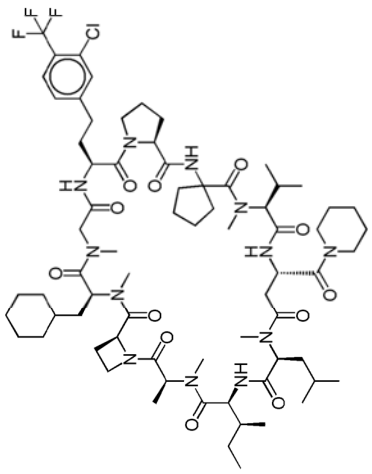
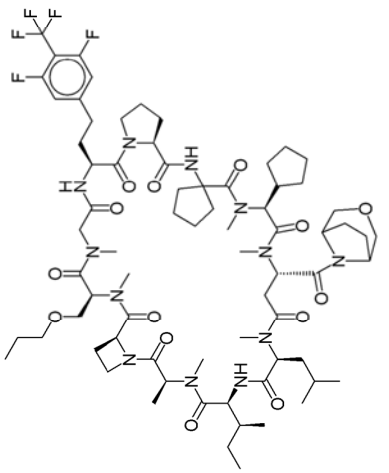
	
1334	1336
	
1333	1335

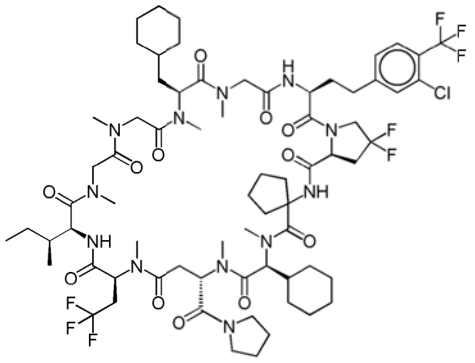
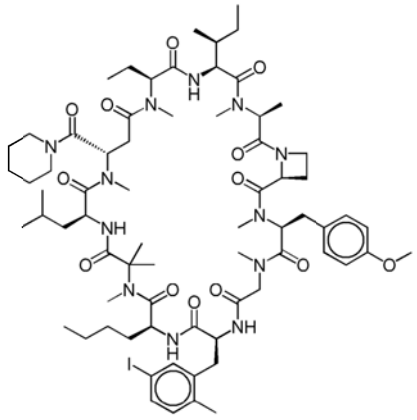
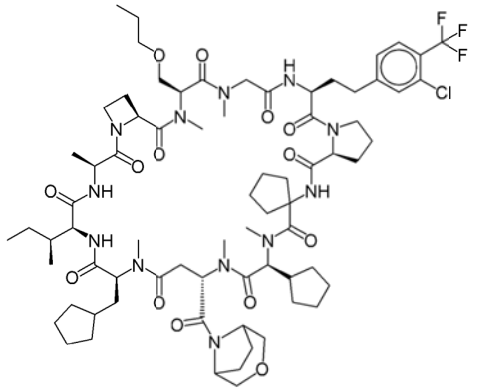
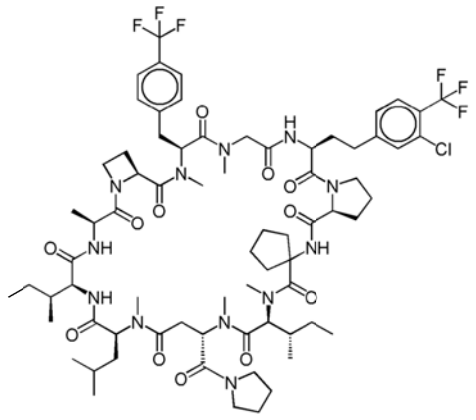
1337		1338	
1339		1340	

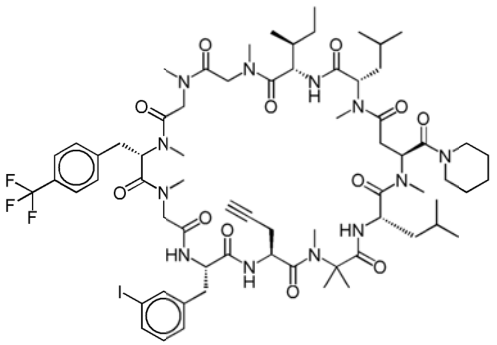
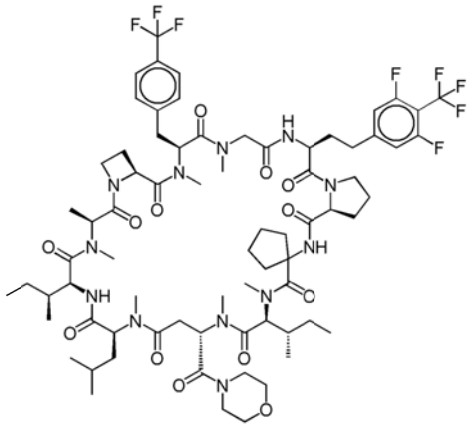
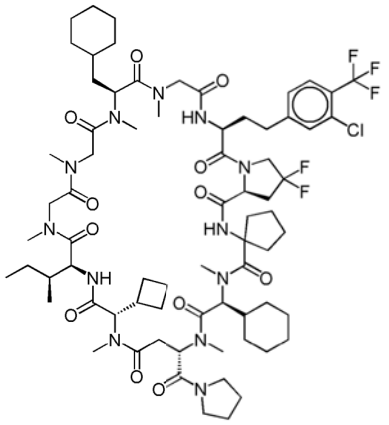
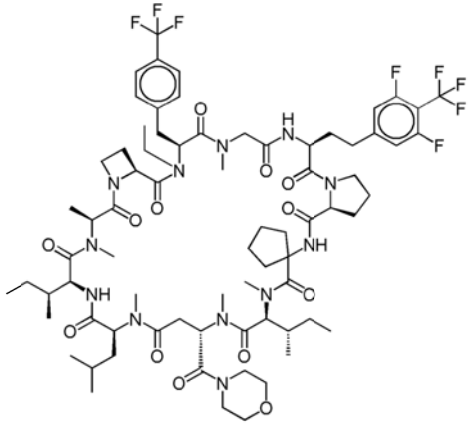
1341		1342	
1343		1344	

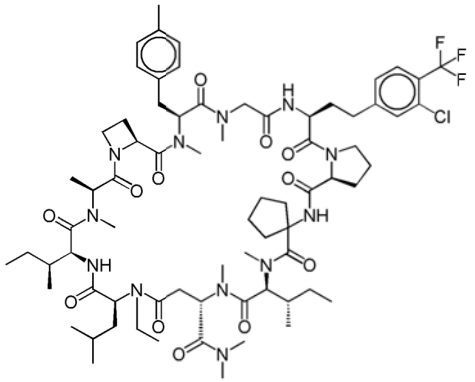
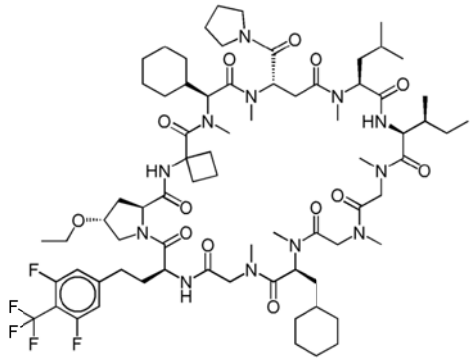
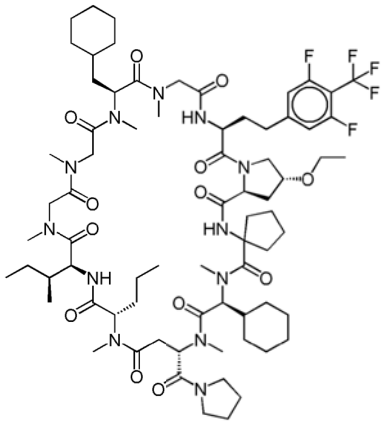
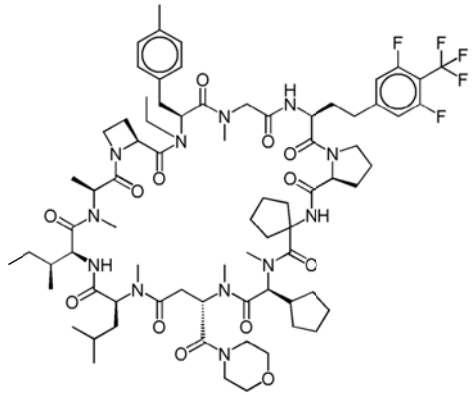
1346	1348
1345	1347

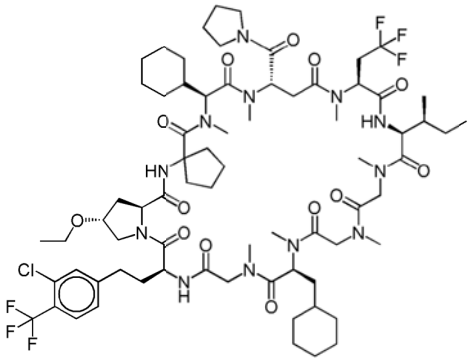
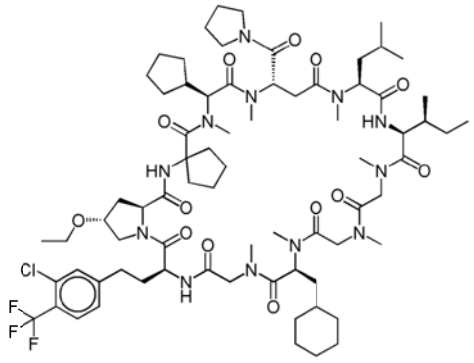
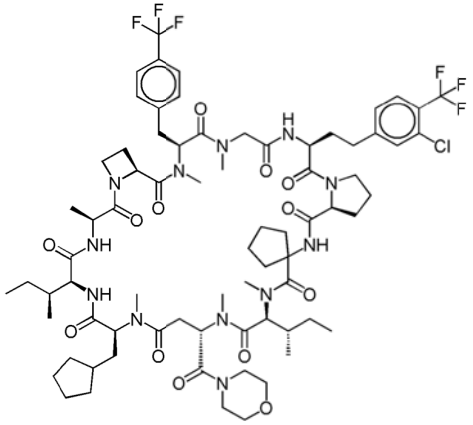
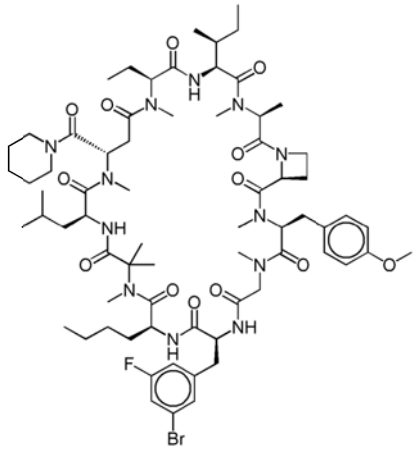
1349		1350	
1351		1352	

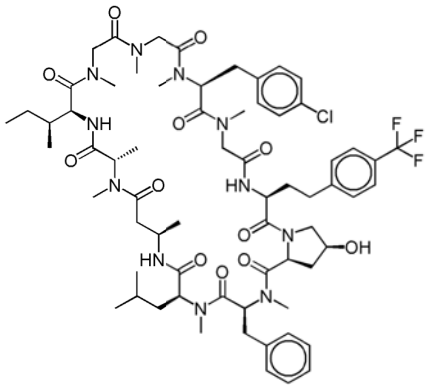
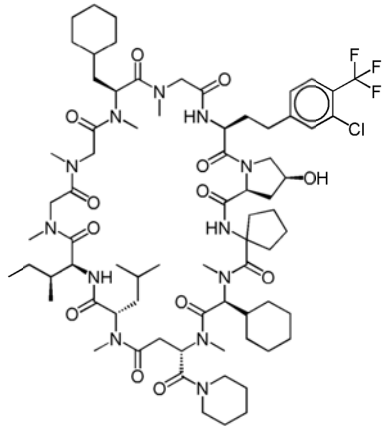
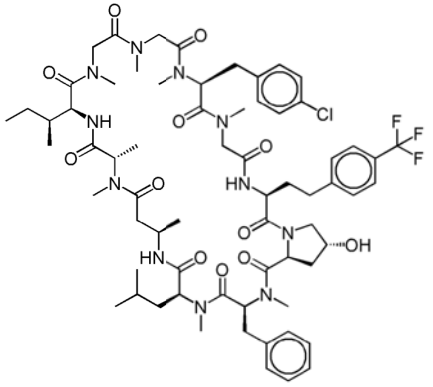
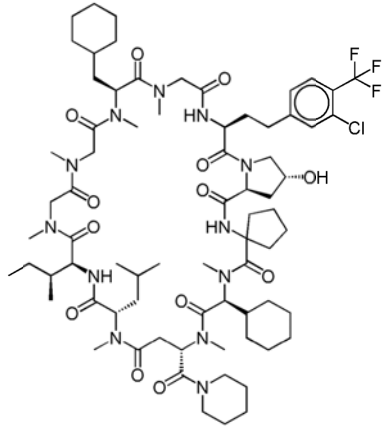
	
1354	1356
	
1353	1355

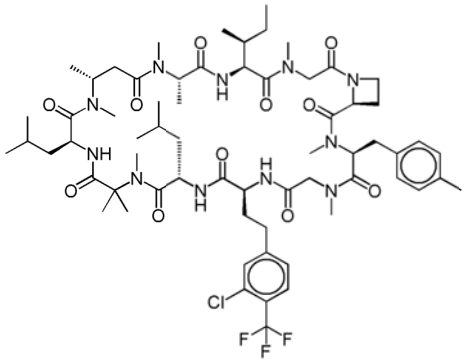
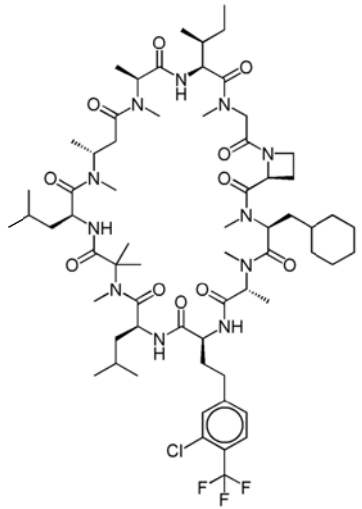
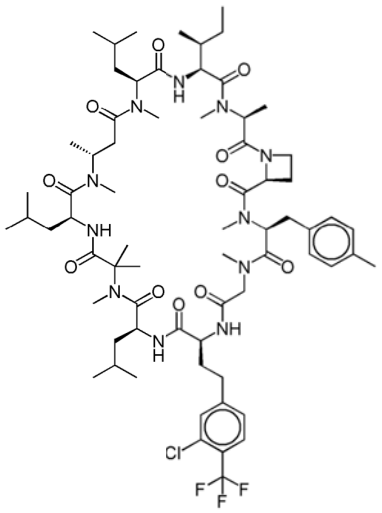
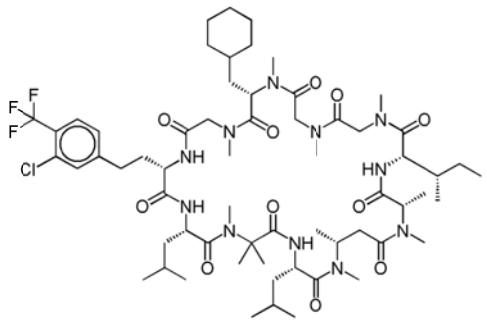
1357		1358	
1359		1360	

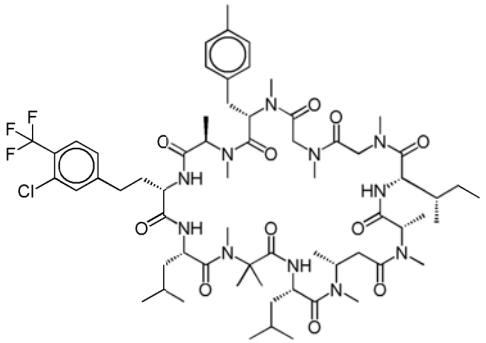
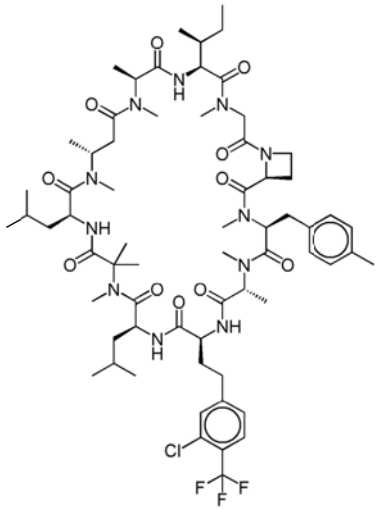
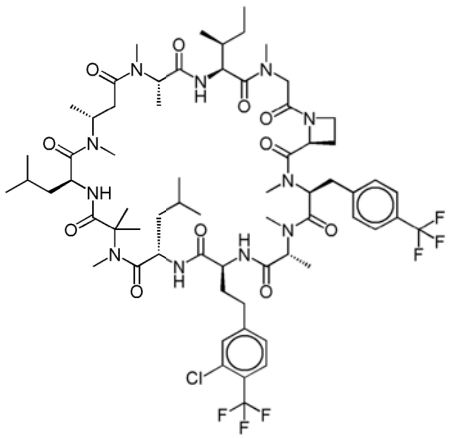
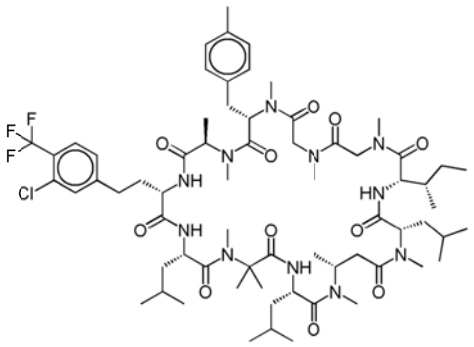
1361		1362	
1363		1364	

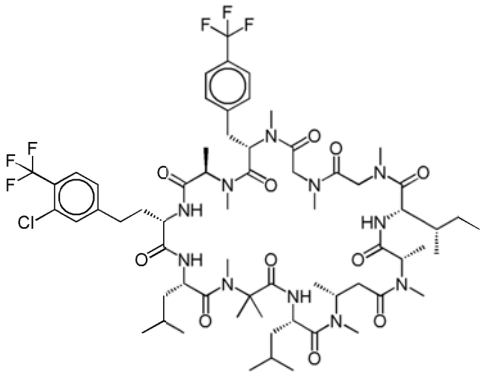
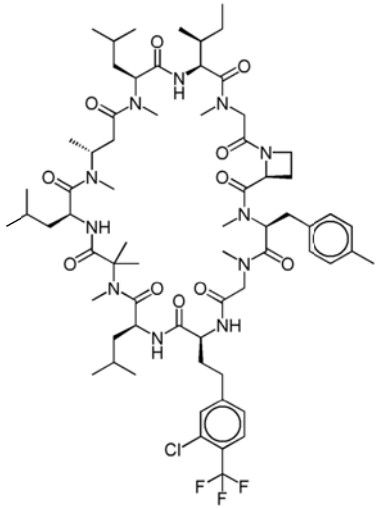
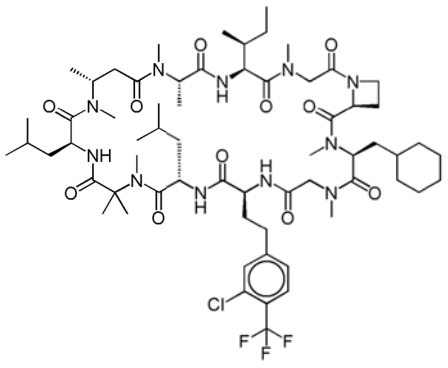
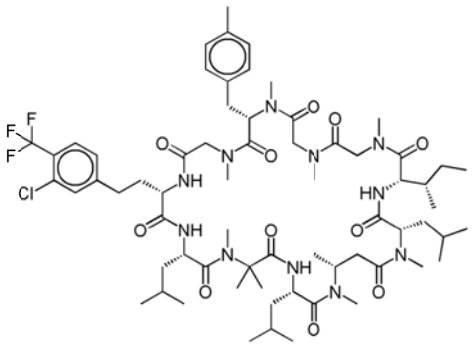
1365		1366	
1367		1368	

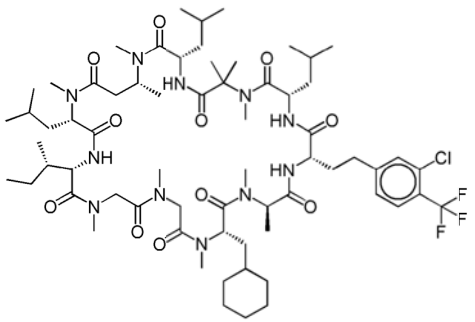
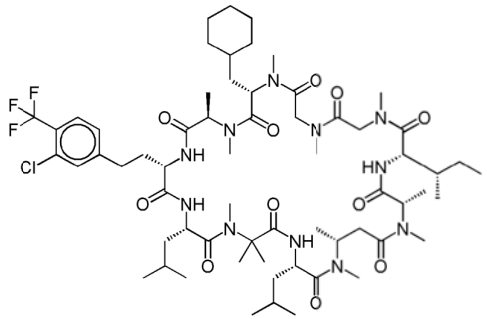
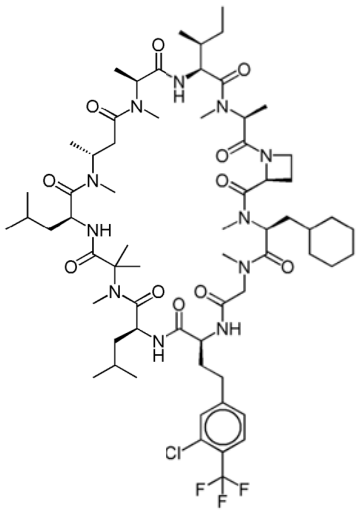
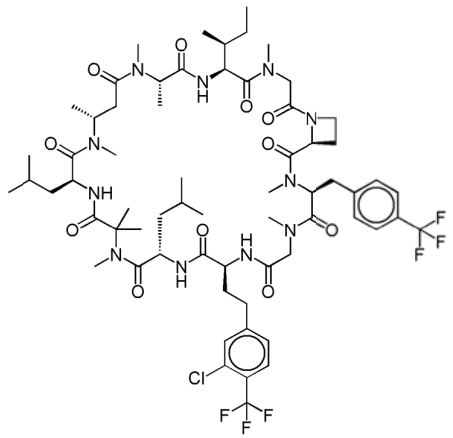
1369		1370	
1371		1372	

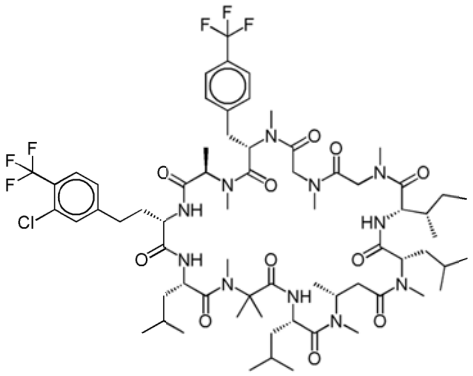
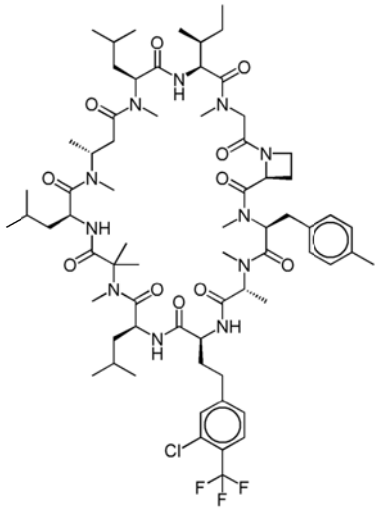
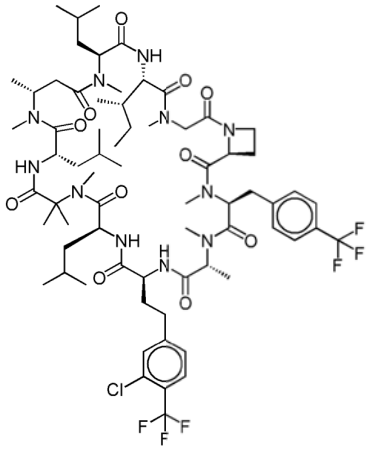
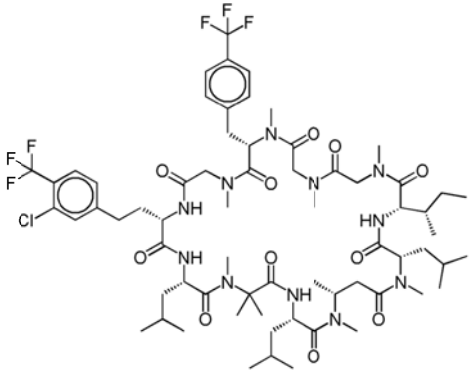
1373		1374	
1375		1376	

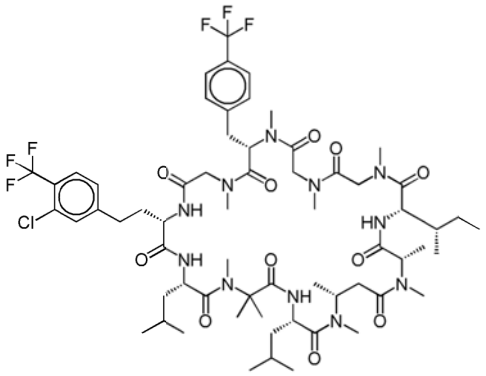
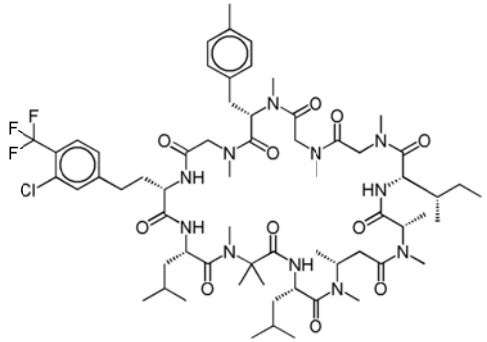
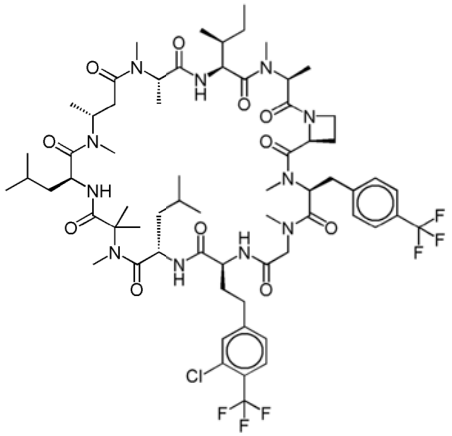
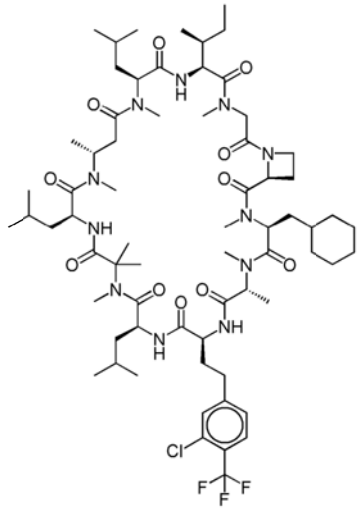
1377		1378	
1379		1380	

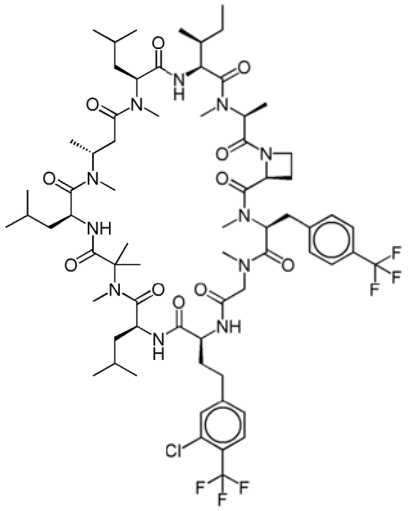
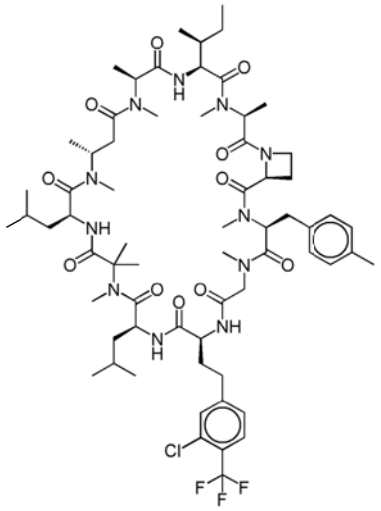
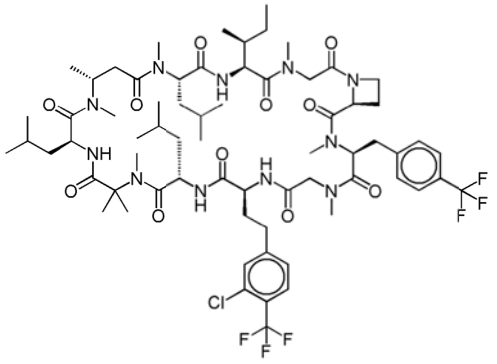
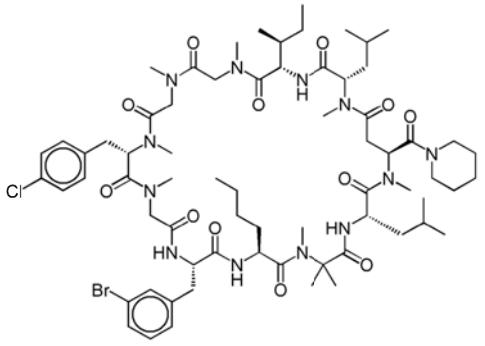
1381		1382	
1383		1384	

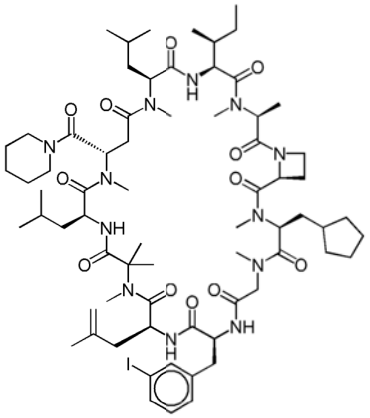
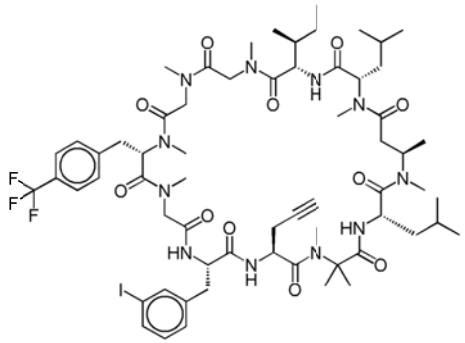
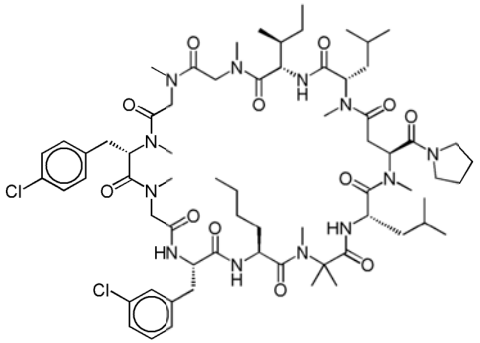
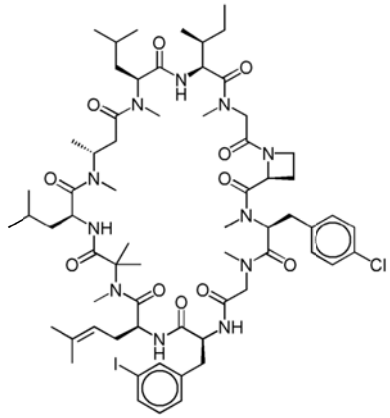
1385		1386	
1387		1388	

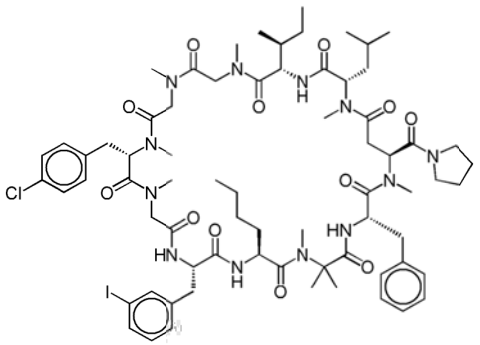
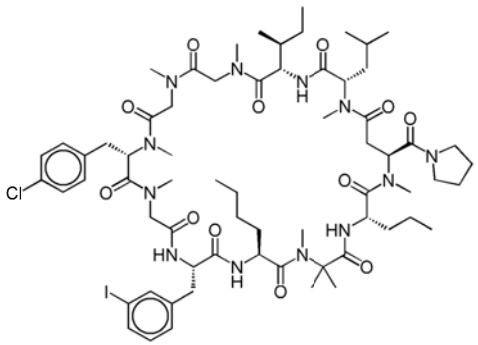
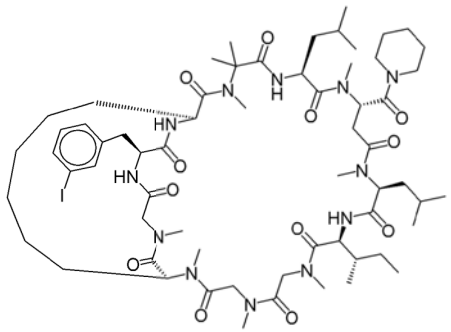
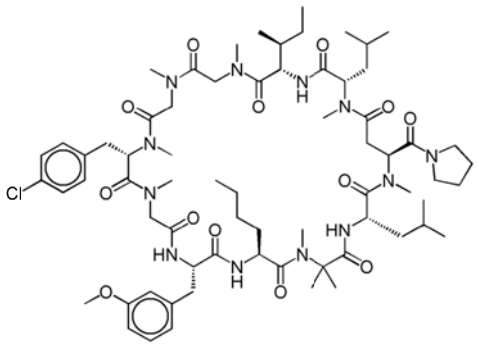
1389		1390	
1391		1392	

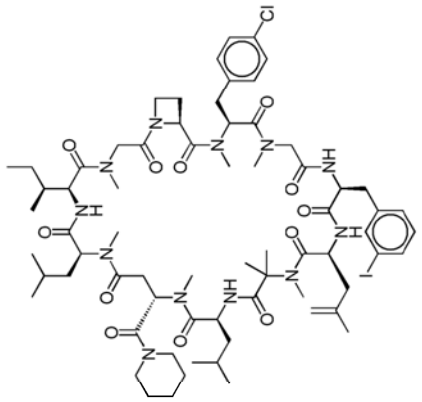
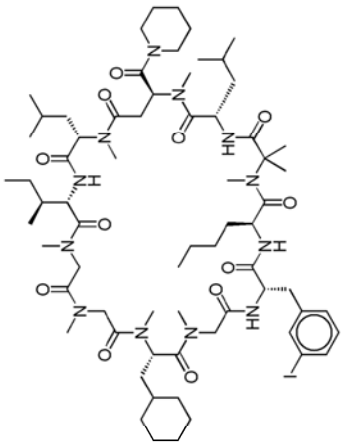
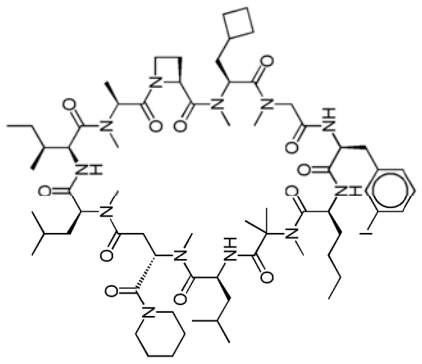
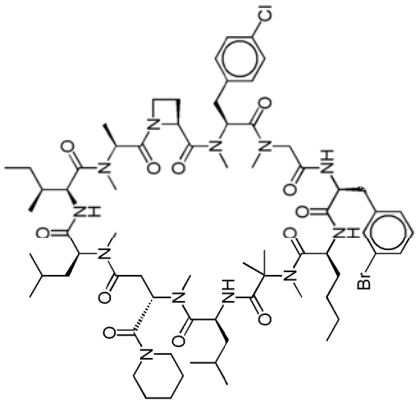
1393		1394	
1395		1396	

1397		1398	
1399		1400	

1401		1402	
1403		1404	

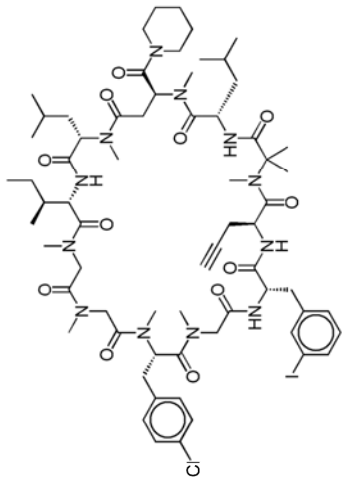
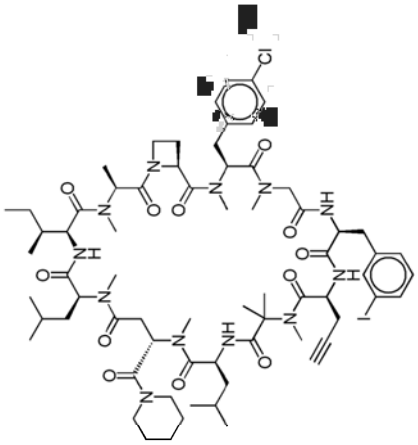
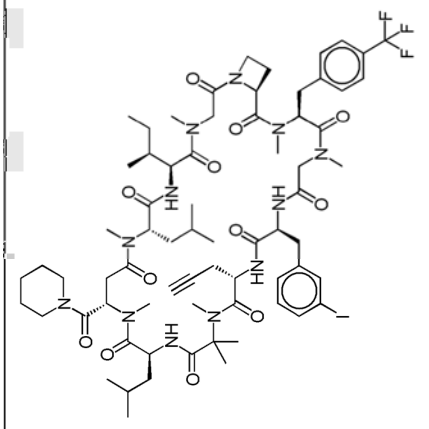
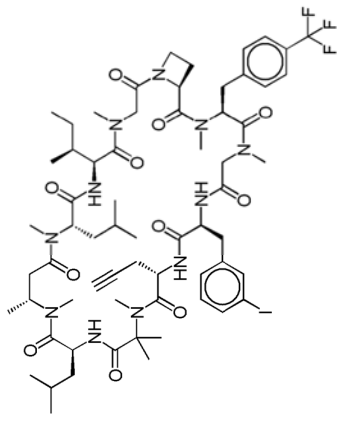
1405		1406	
1407		1408	

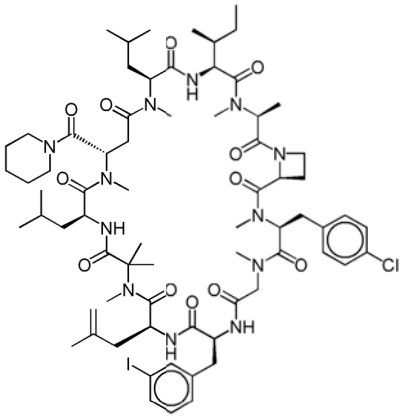
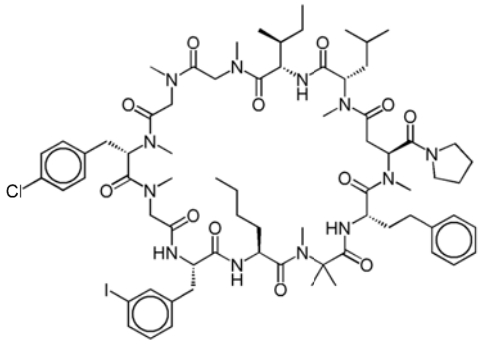
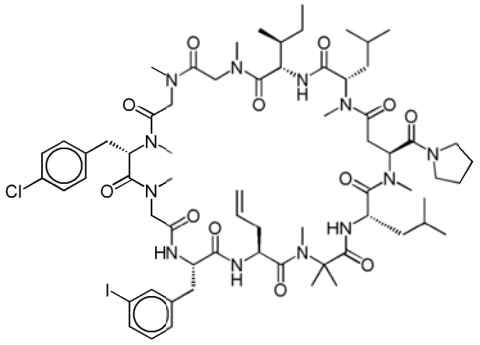
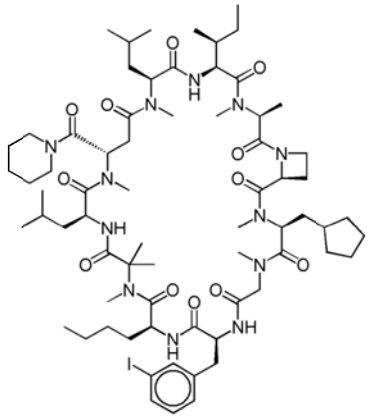
1409		1410	
1411		1412	

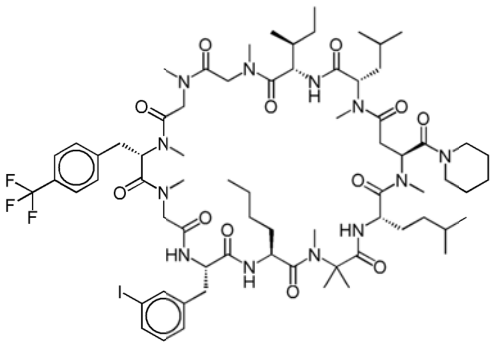
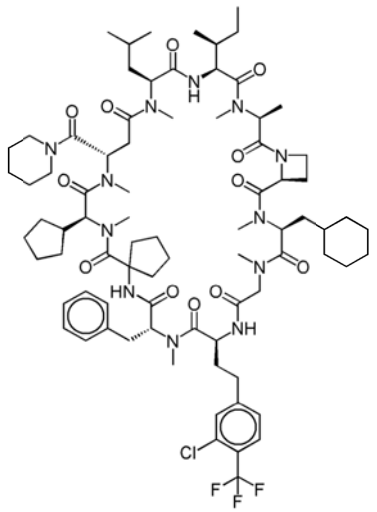
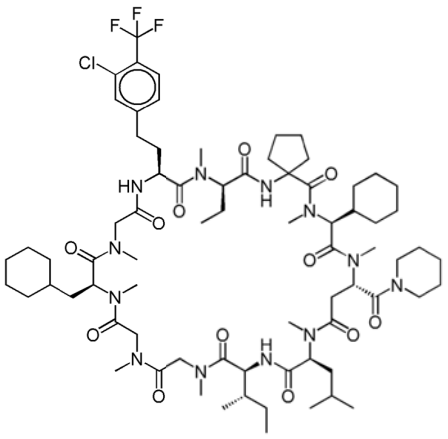
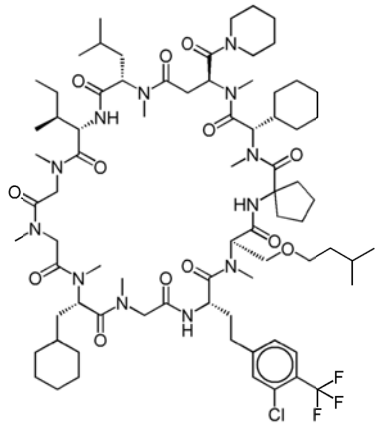
	
1414	1416
	
1413	1415

1418	1420
1417	1419

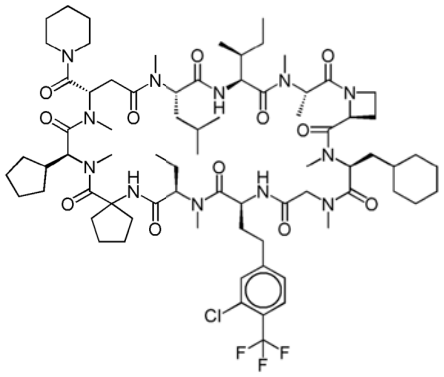
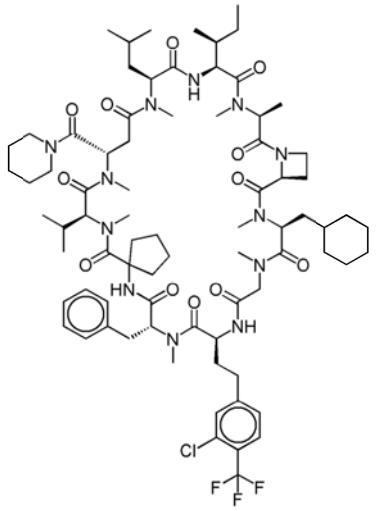
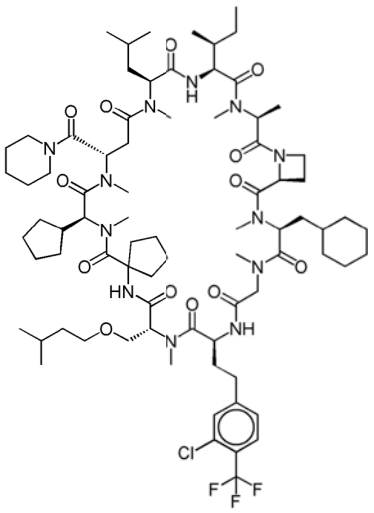
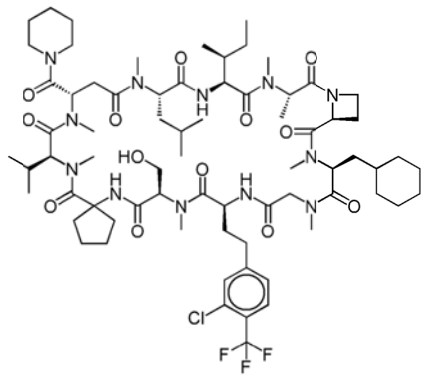
1422	1424
1421	1423

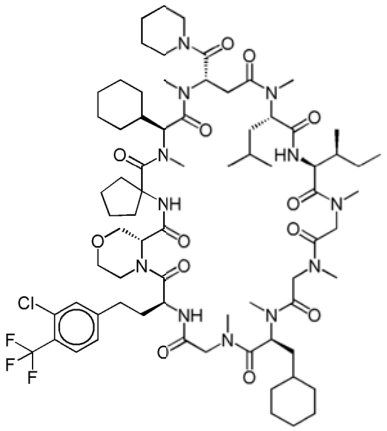
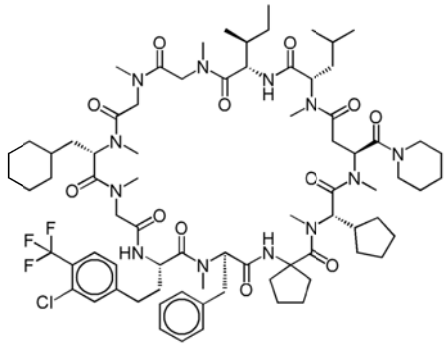
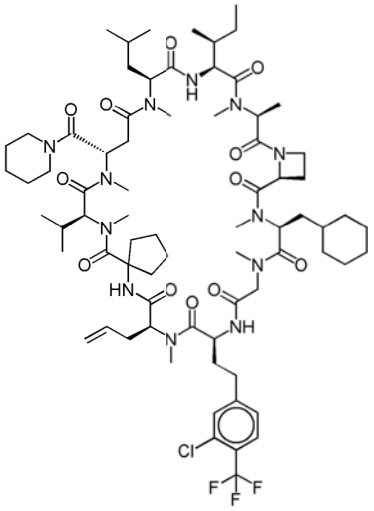
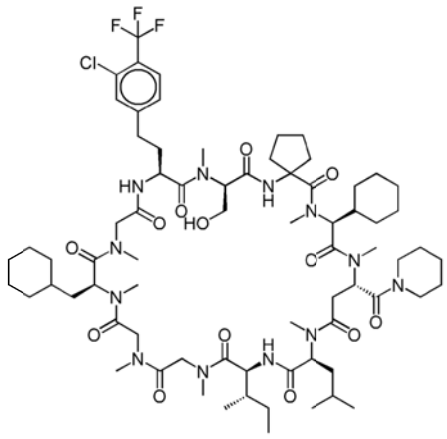
	
1426	1428
	
1425	1427

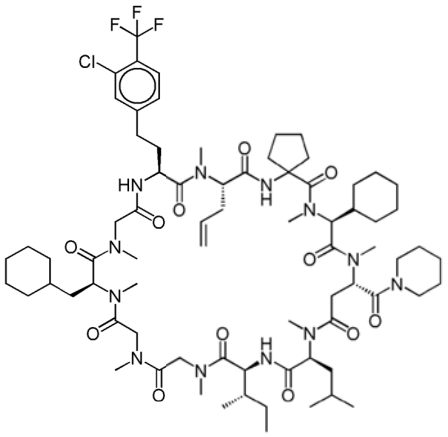
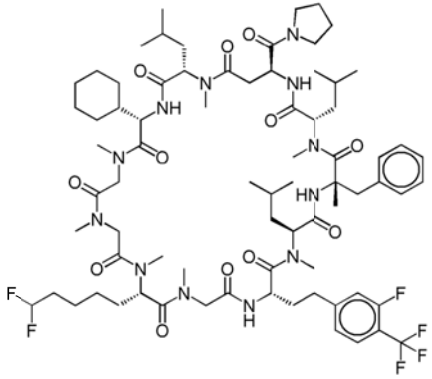
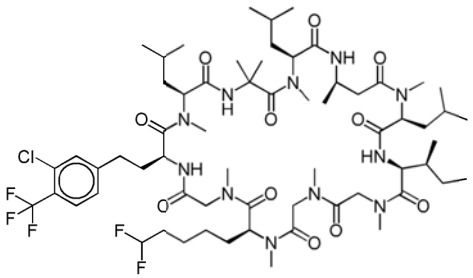
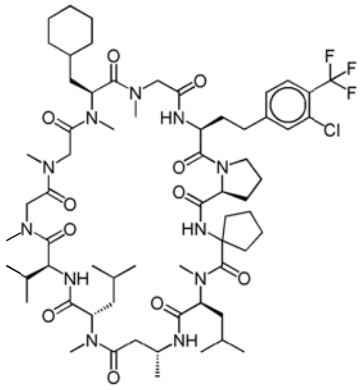
1429		1430	
1431		1432	

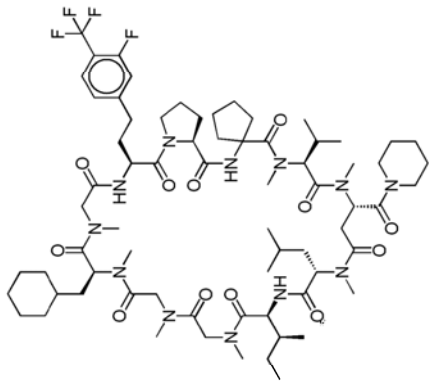
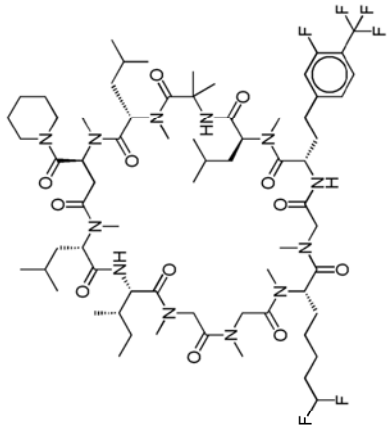
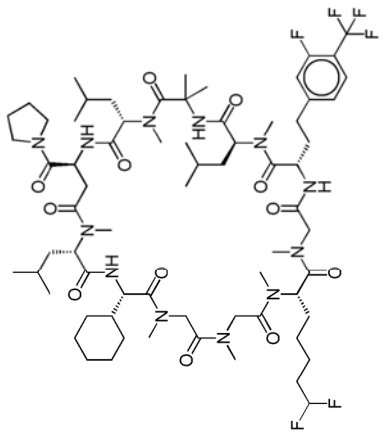
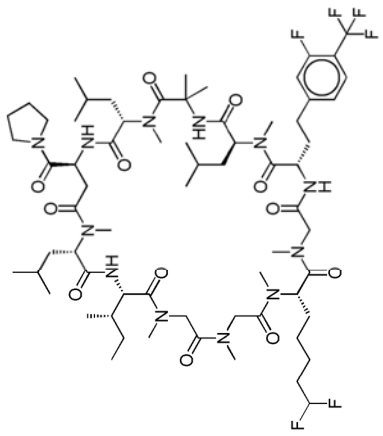
1433		1434	
1435		1436	

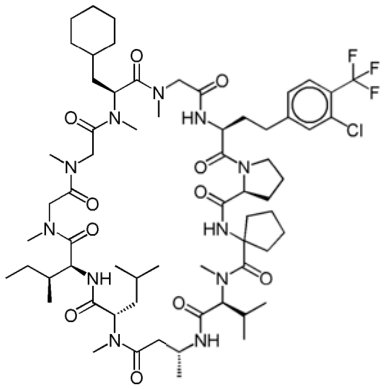
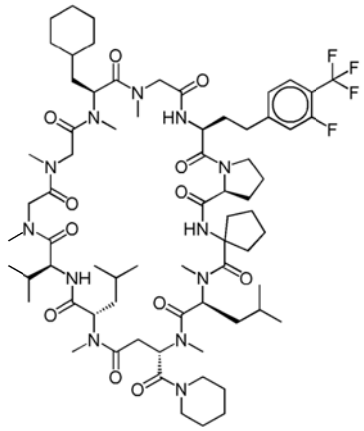
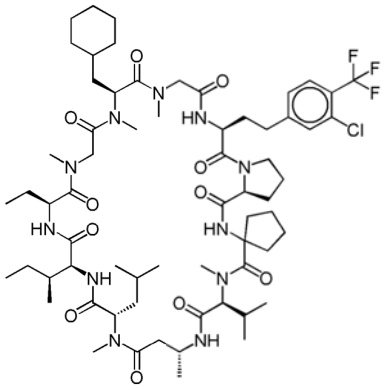
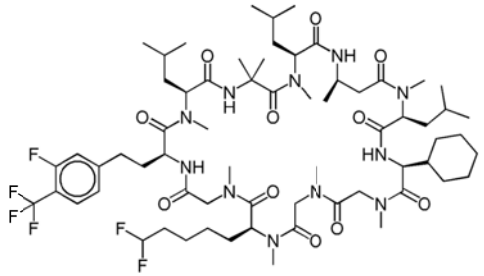
1438	1440
1437	1439

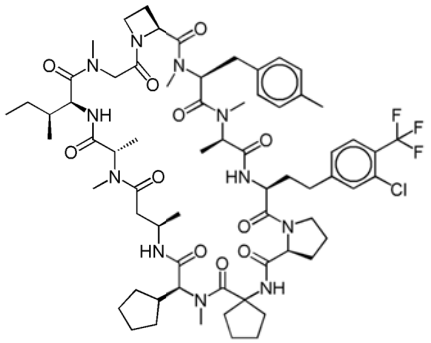
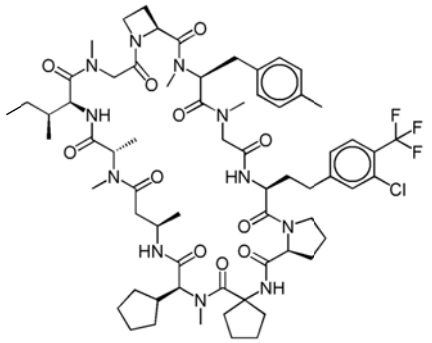
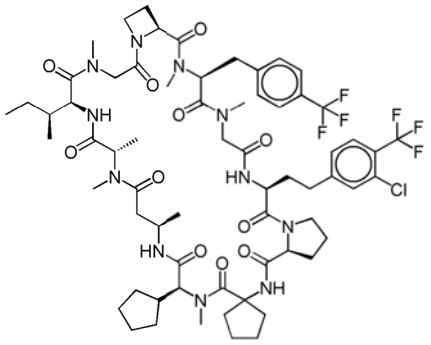
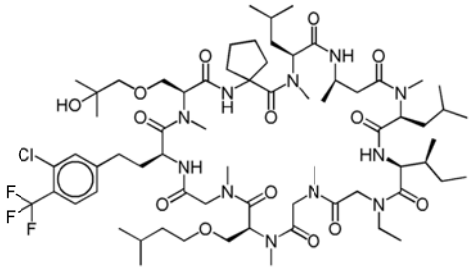
1441		1442	
1443		1444	

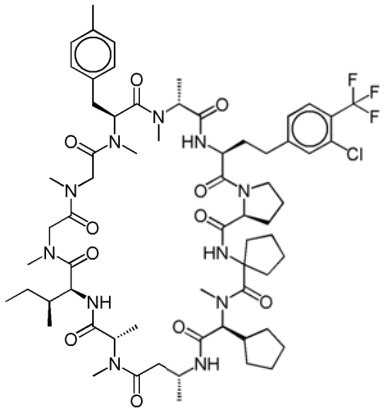
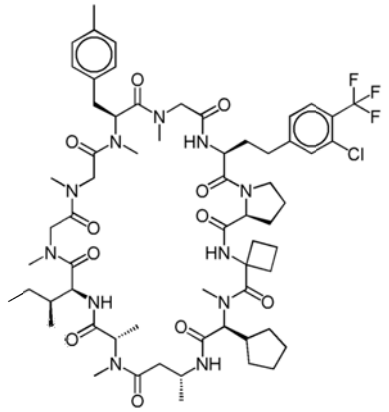
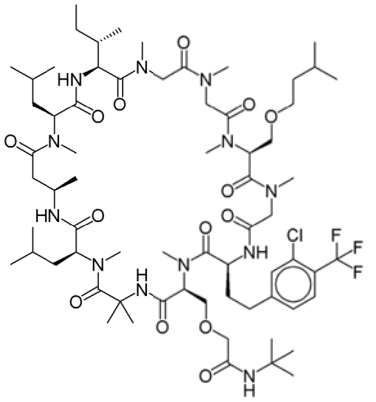
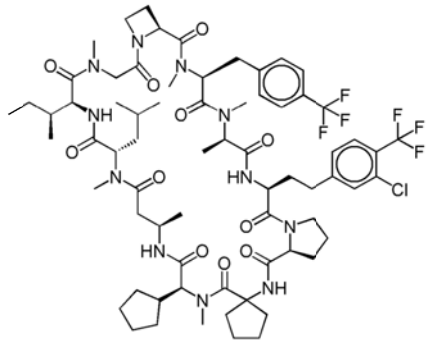
1445		1446	
1447		1448	

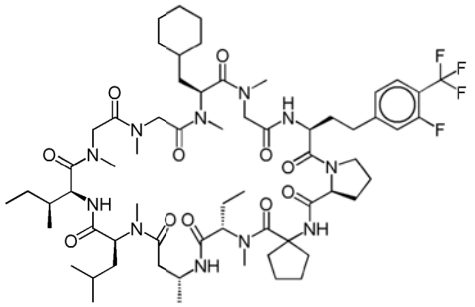
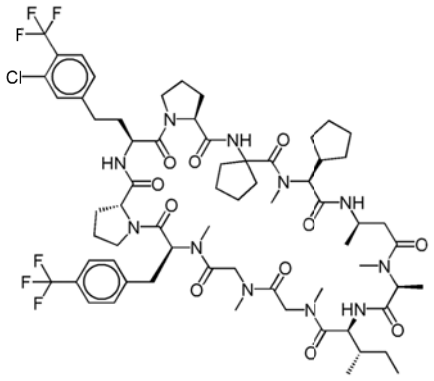
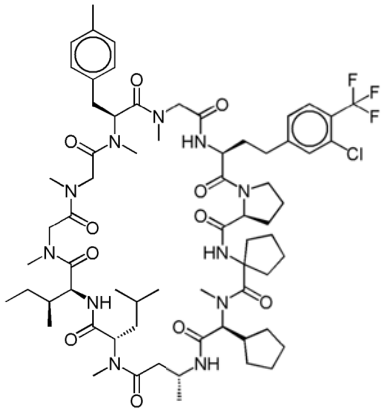
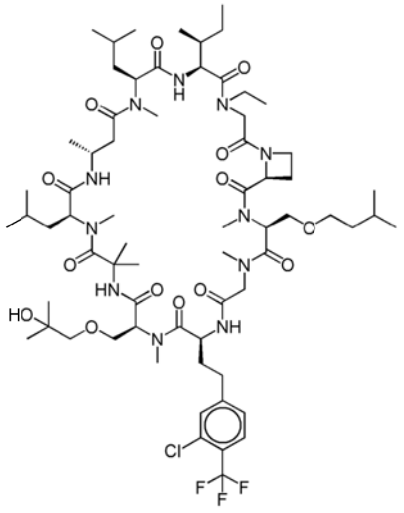
1449		1450	
1451		1452	

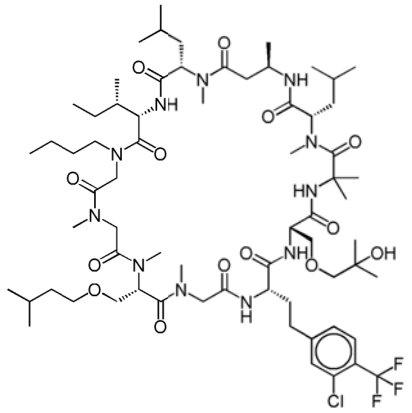
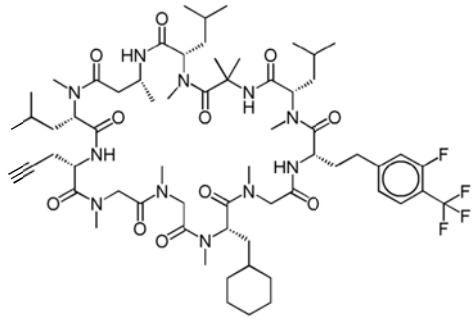
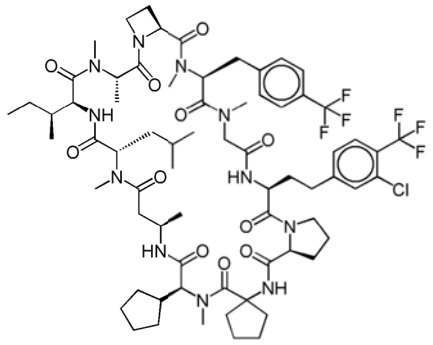
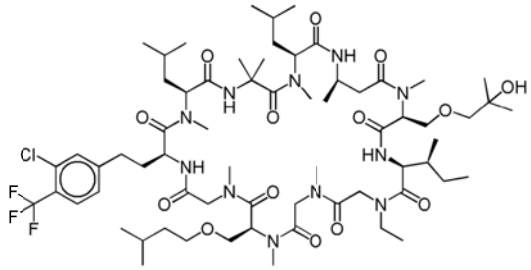
	
1454	1456
	
1453	1455

1457		1458	
1459		1460	

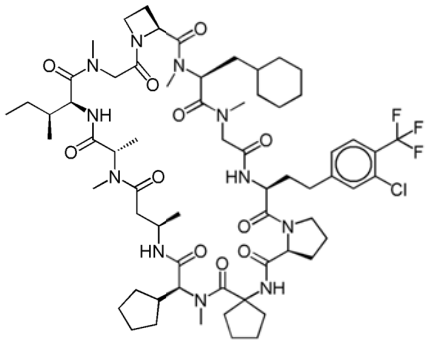
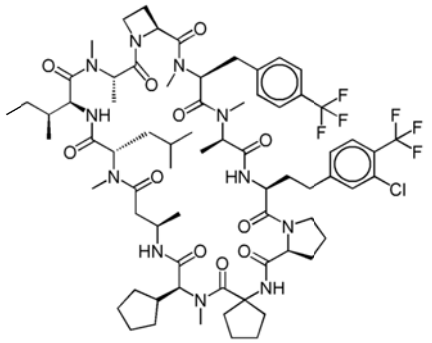
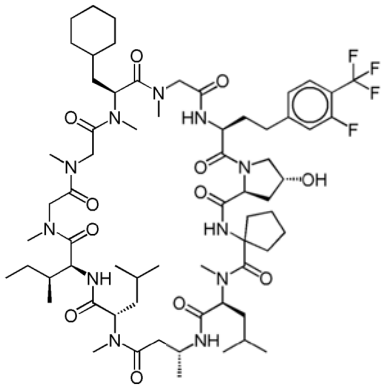
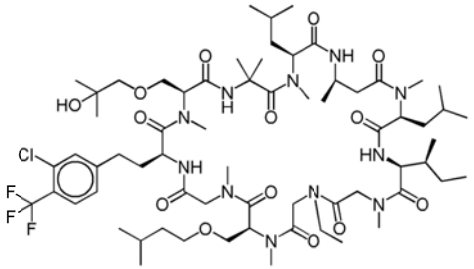
1461		1462	
1463		1464	

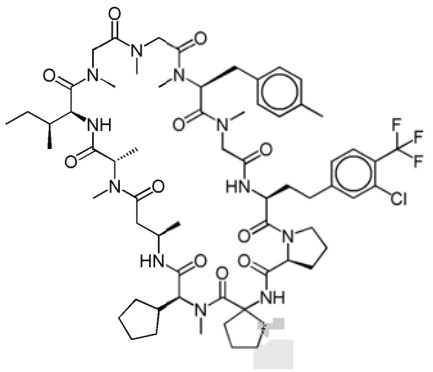
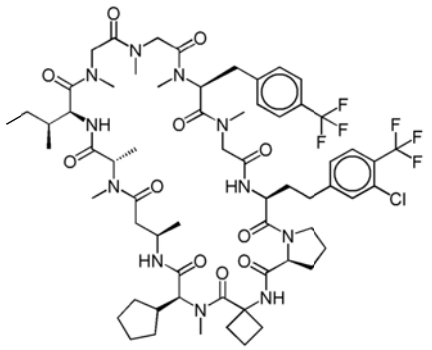
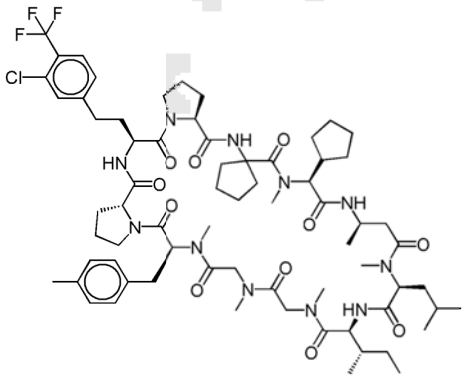
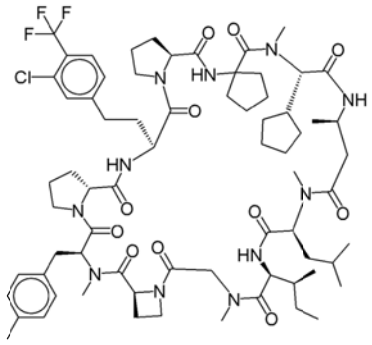
1465		1466	
1467		1468	

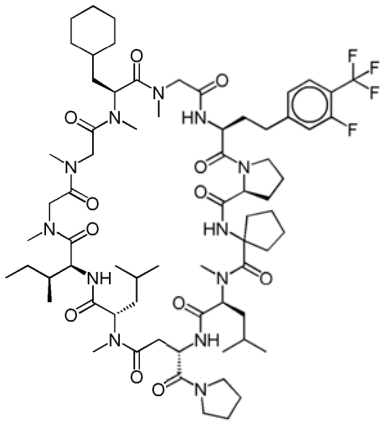
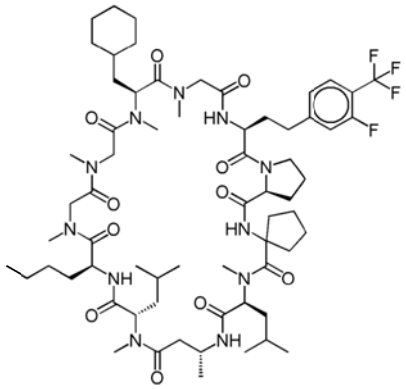
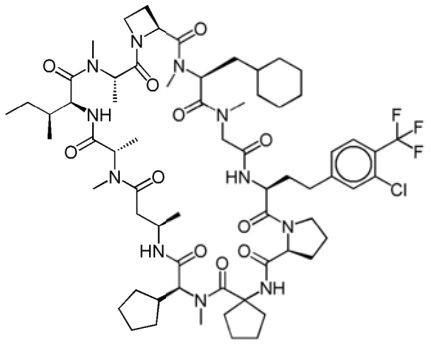
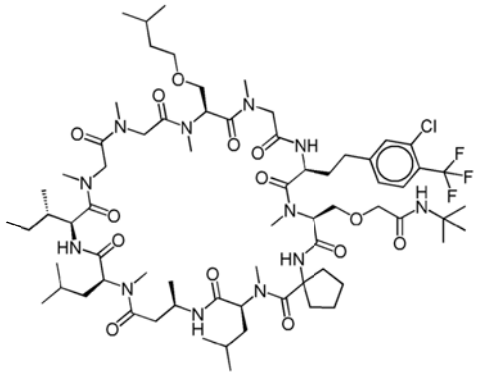
1469		1470	
1471		1472	

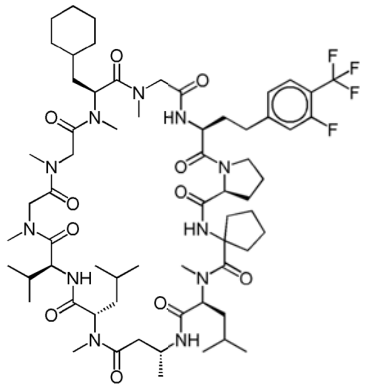
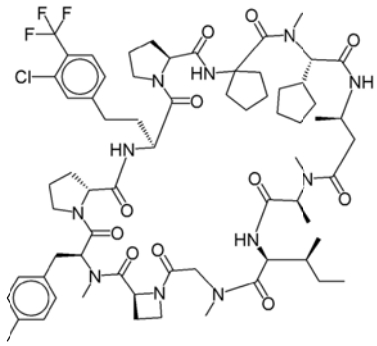
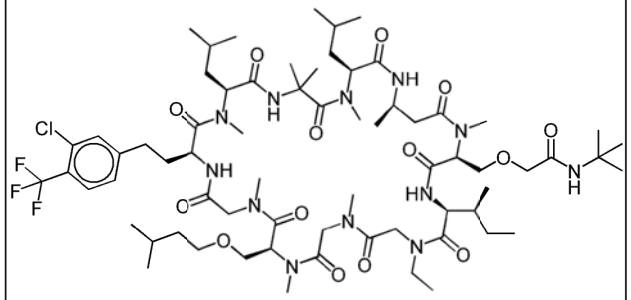
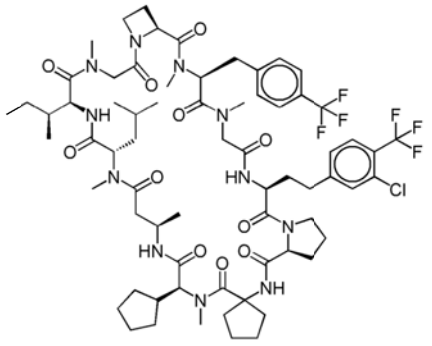
1473		1474	
1475		1476	

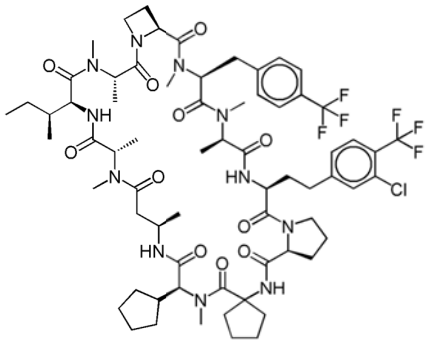
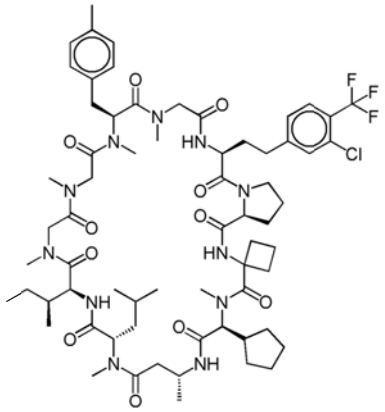
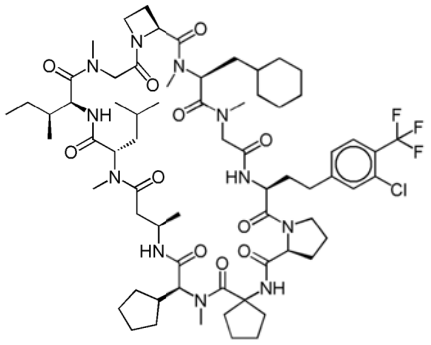
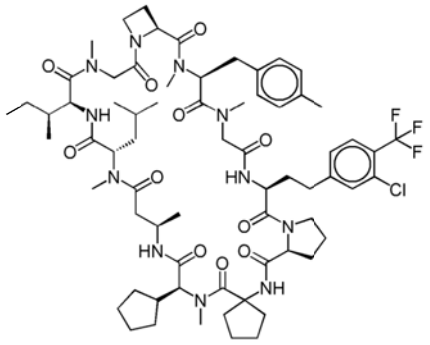
1478	1480
1477	1479

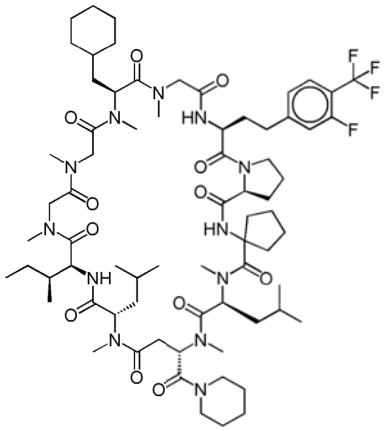
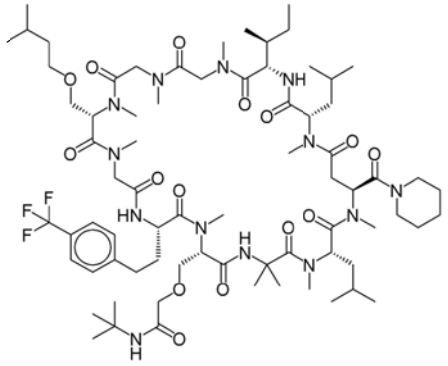
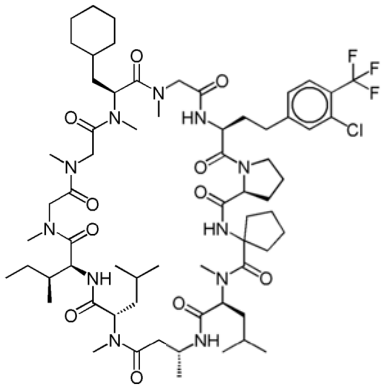
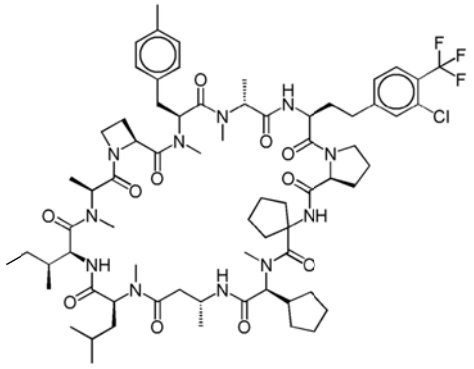
1481		1482	
1483		1484	

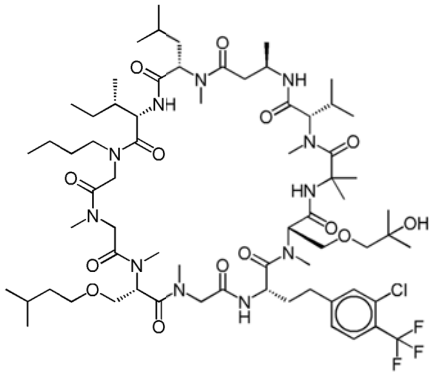
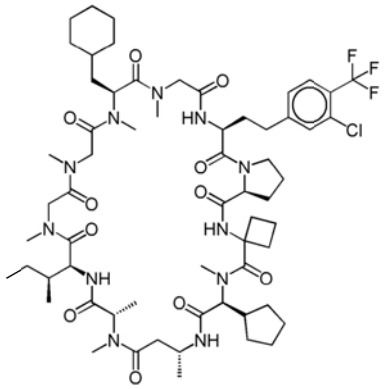
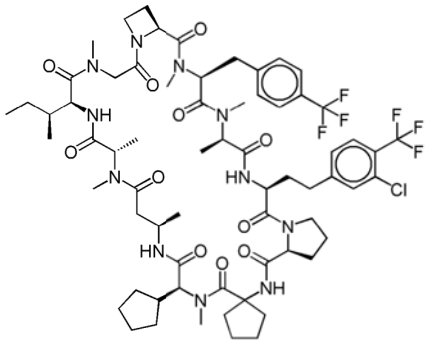
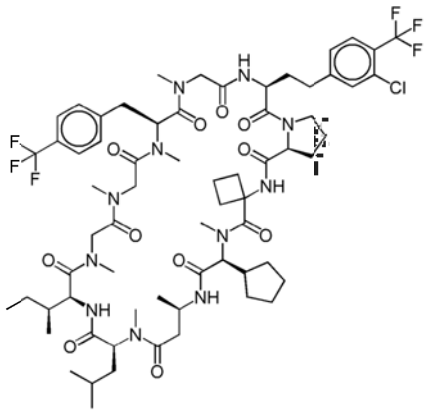
1485		1486	
1487		1488	

1489		1490	
1491		1492	

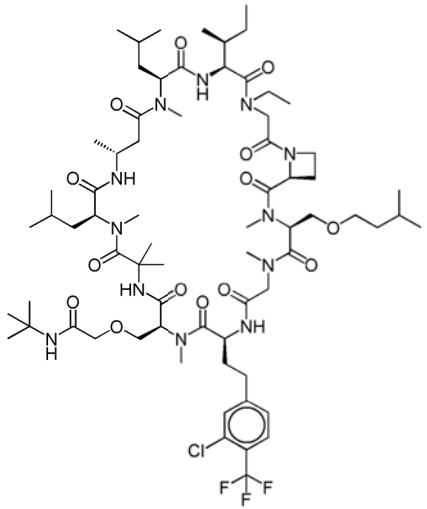
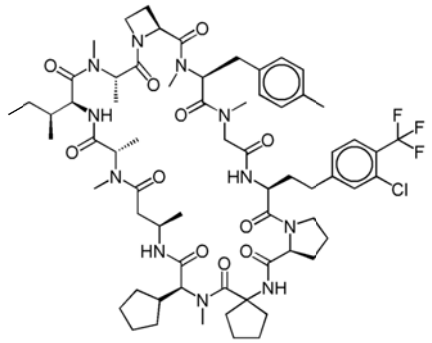
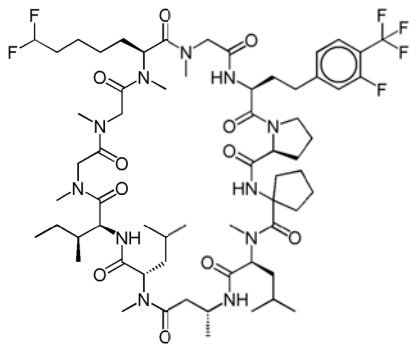
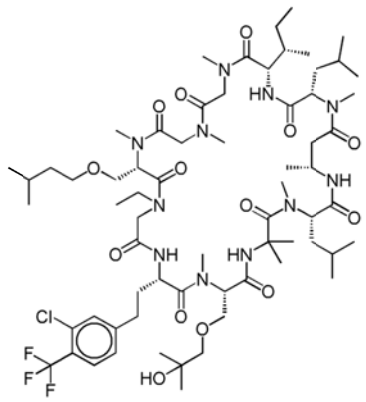
1493		1494	
1495		1496	

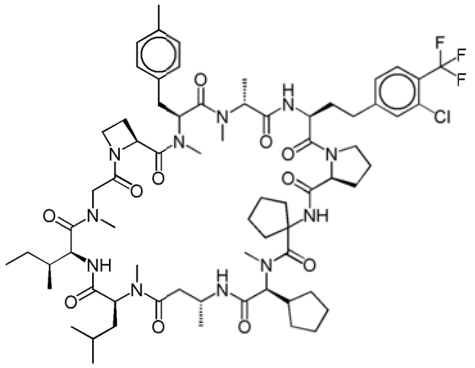
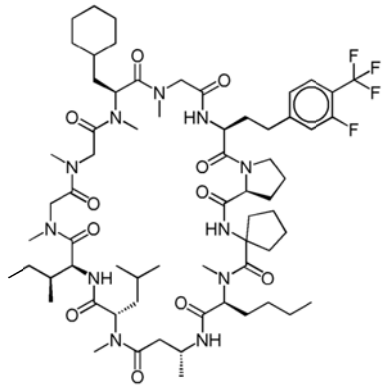
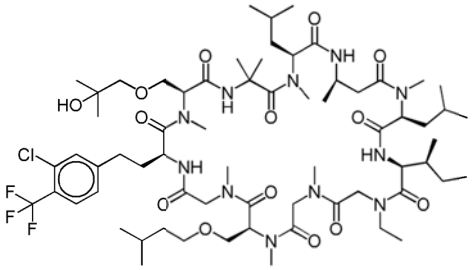
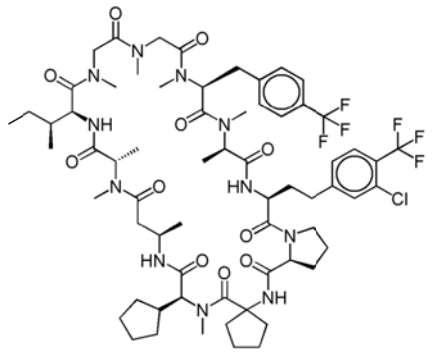
1497		1498	
1499		1500	

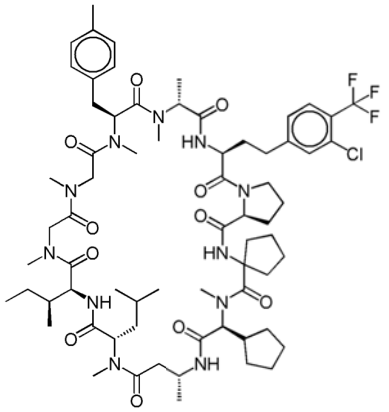
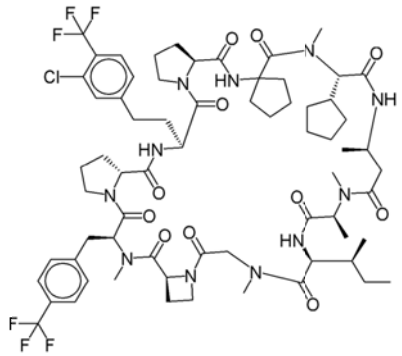
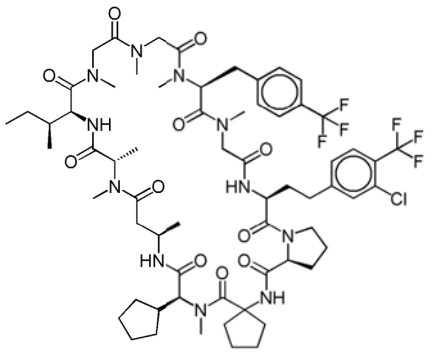
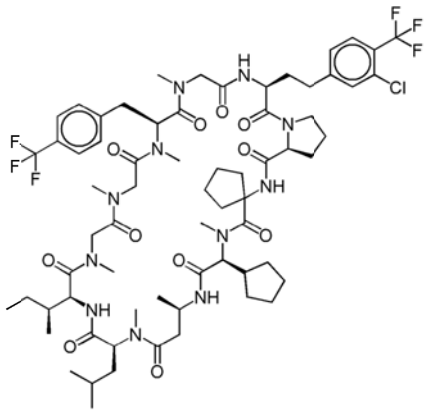
1501		1502	
1503		1504	

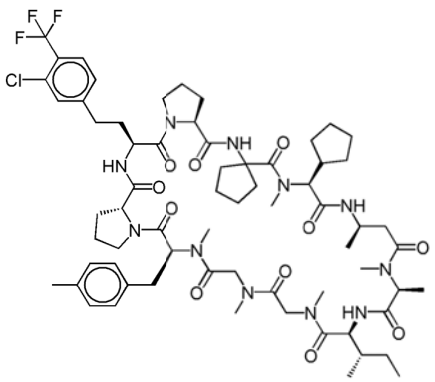
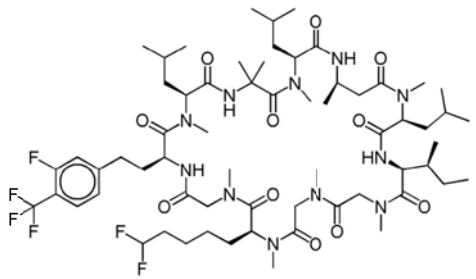
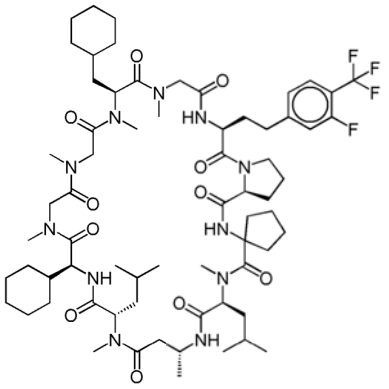
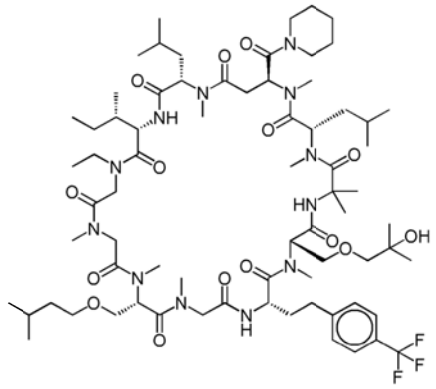
1505		1506	
1507		1508	

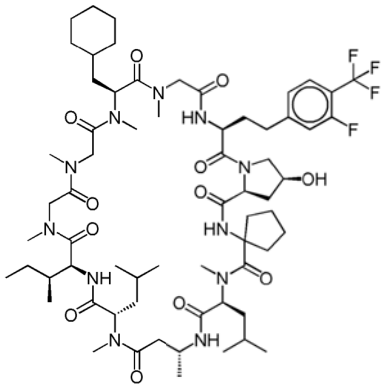
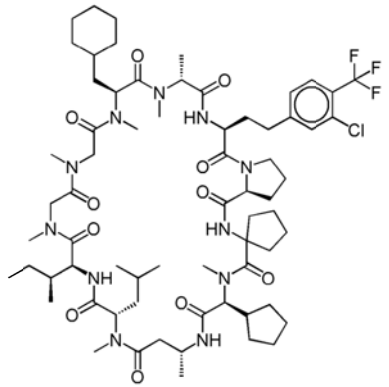
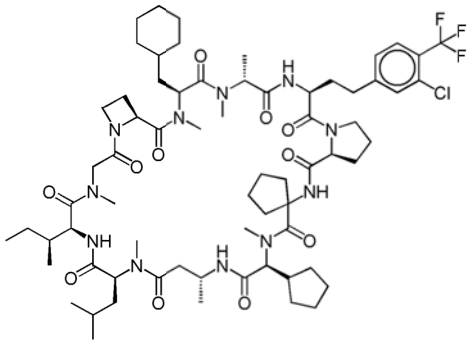
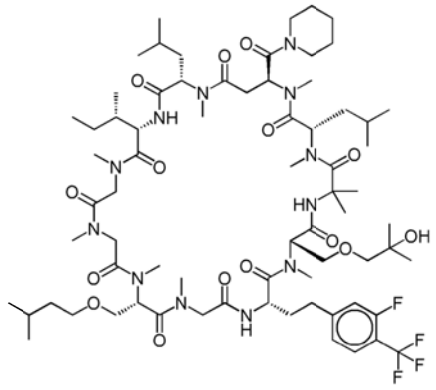
1510	1512
1509	1511

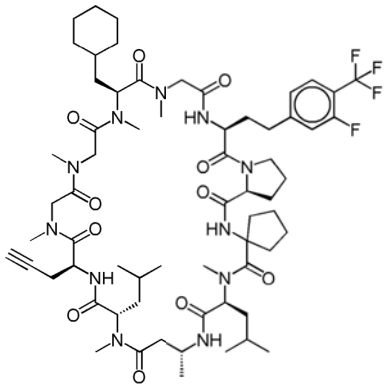
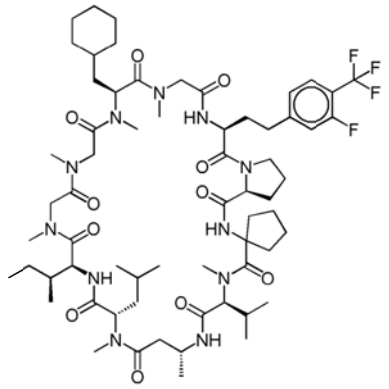
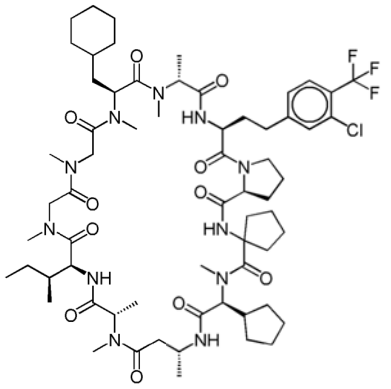
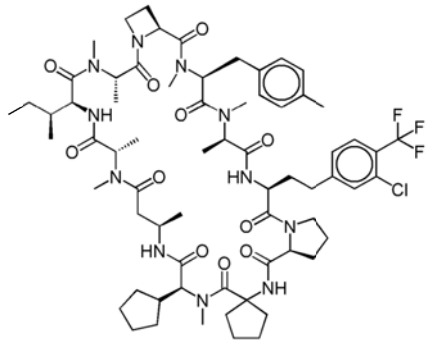
1513		1514	
1515		1516	

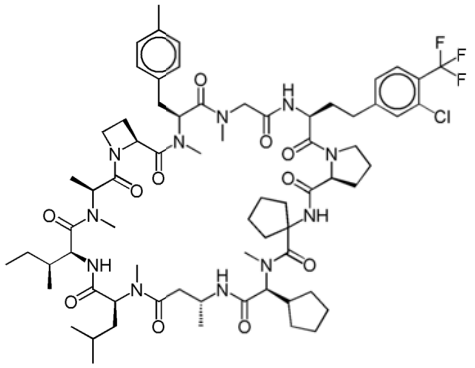
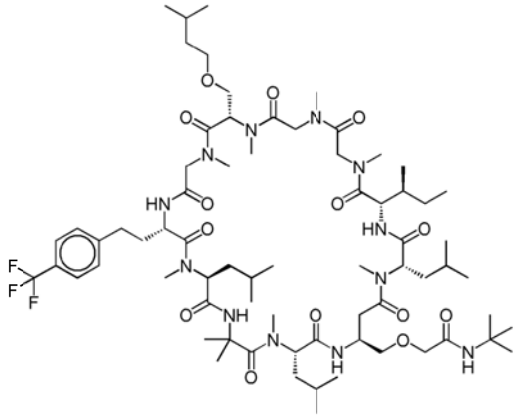
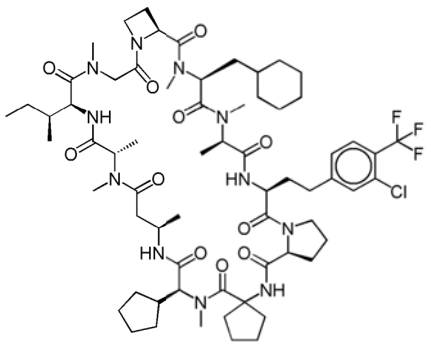
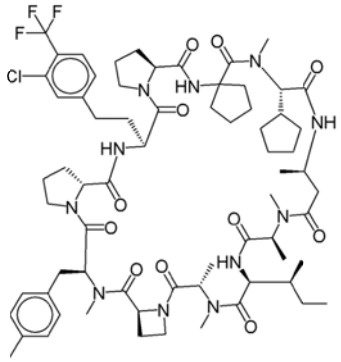
1517		1518	
1519		1520	

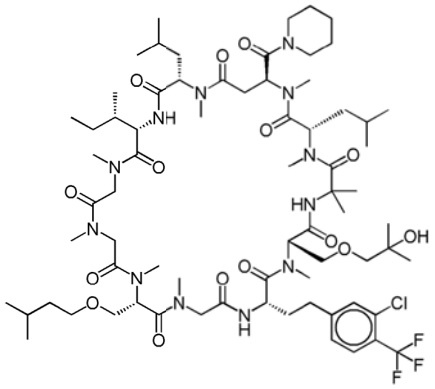
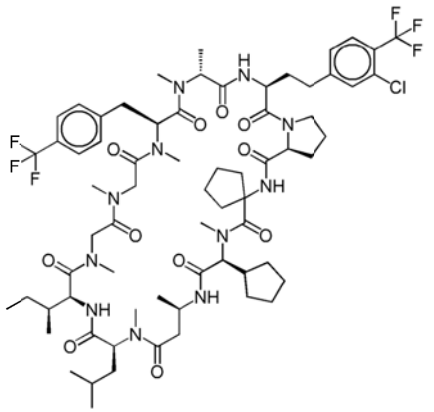
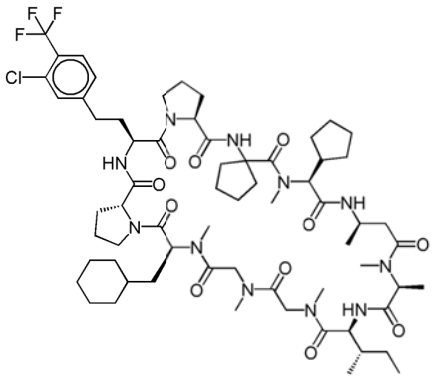
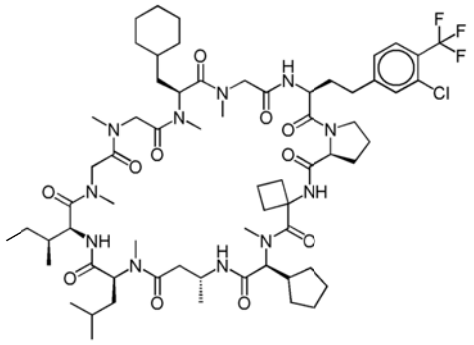
1521		1522	
1523		1524	

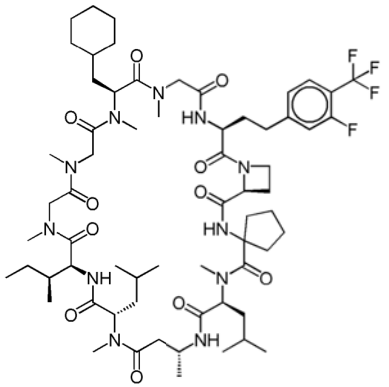
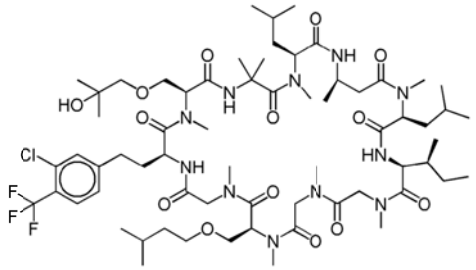
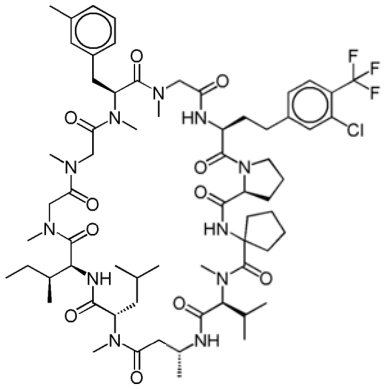
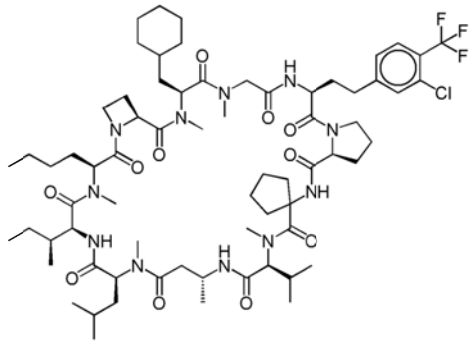
1525		1526	
1527		1528	

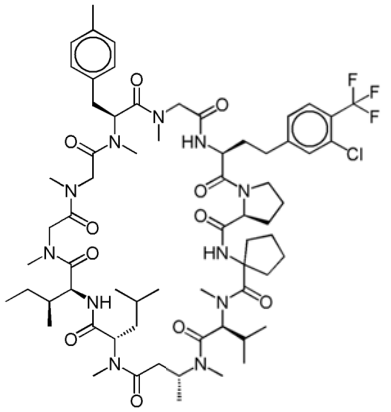
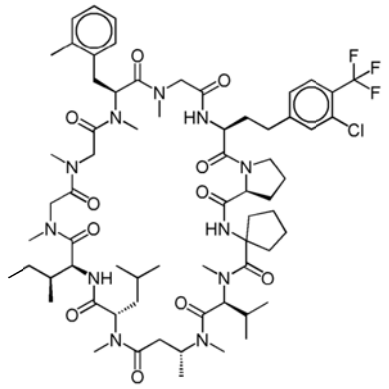
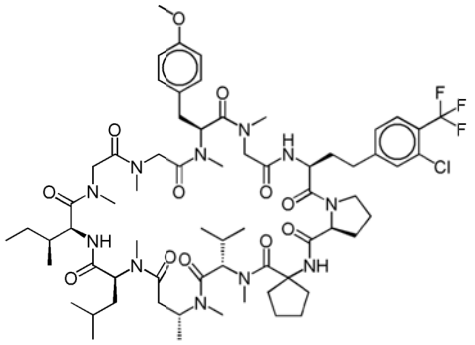
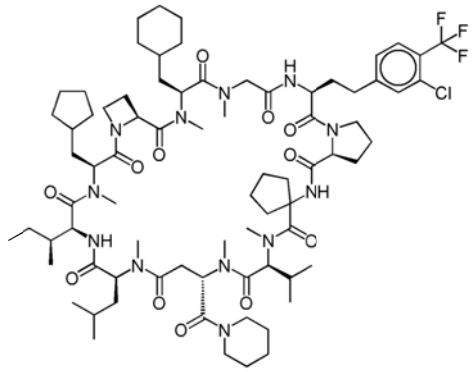
1529		1530	
1531		1532	

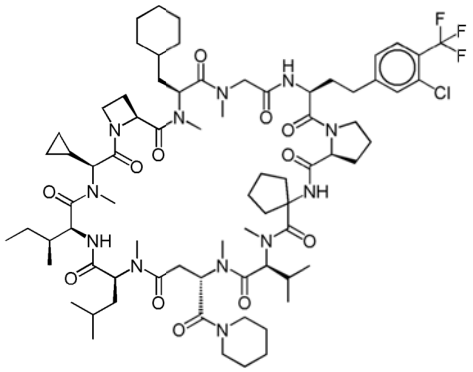
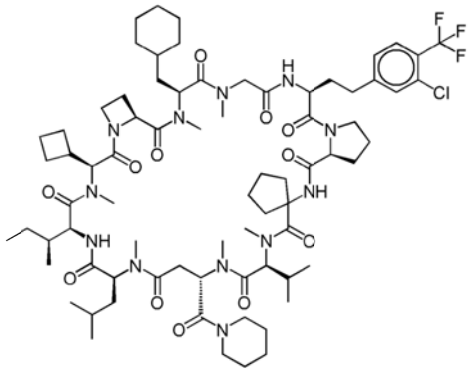
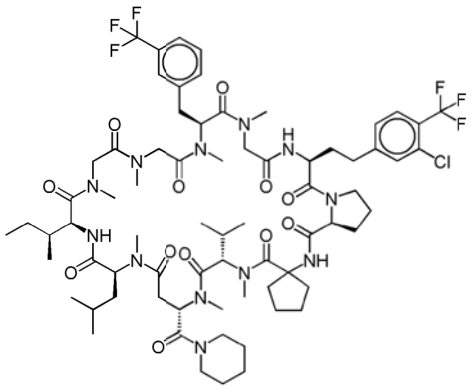
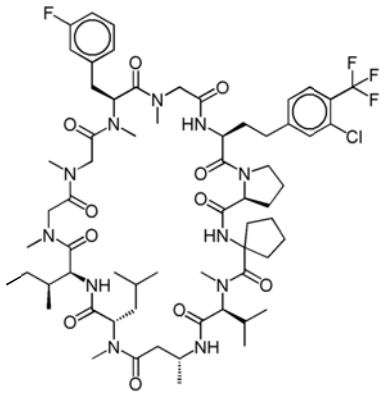
1533		1534	
1535		1536	

1537		1538	
1539		1540	

1541		1542	
1543		1544	

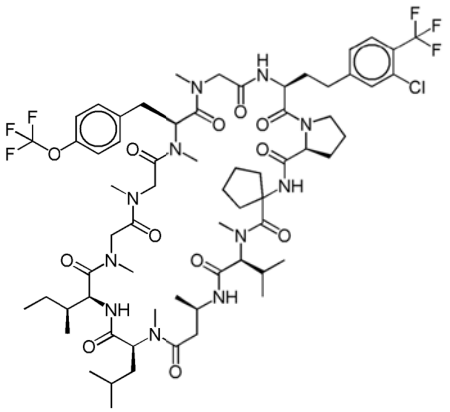
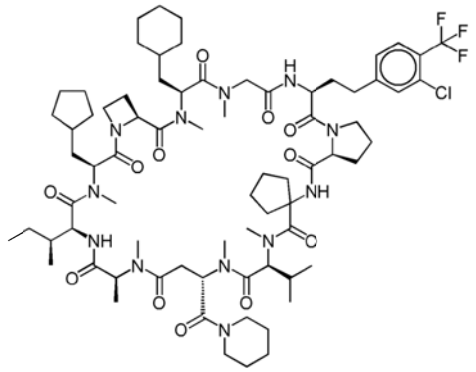
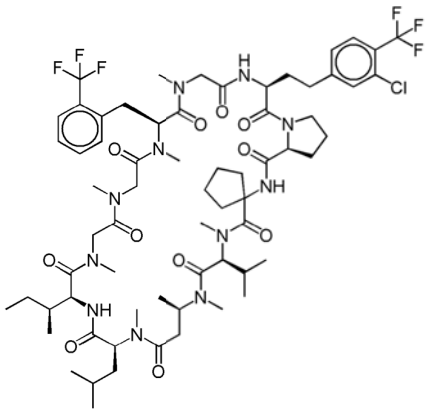
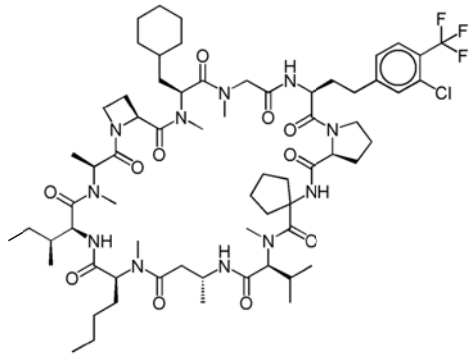
1545		1546	
1547		1548	

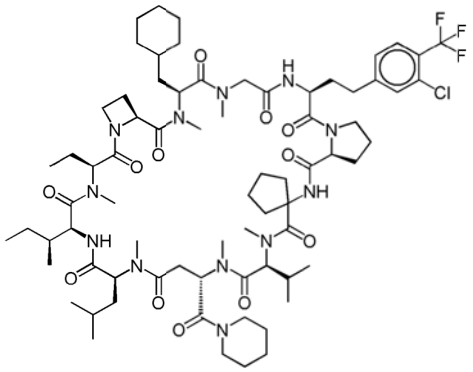
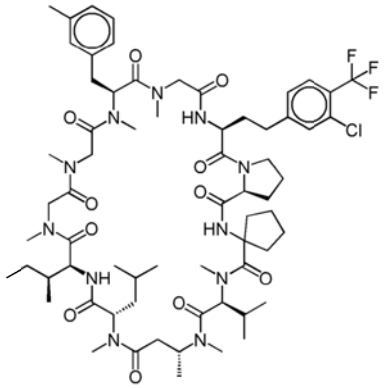
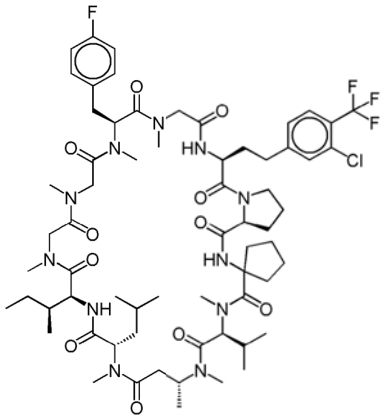
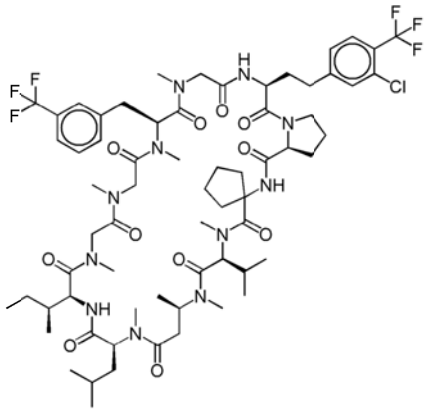
1549		1550	
1551		1552	

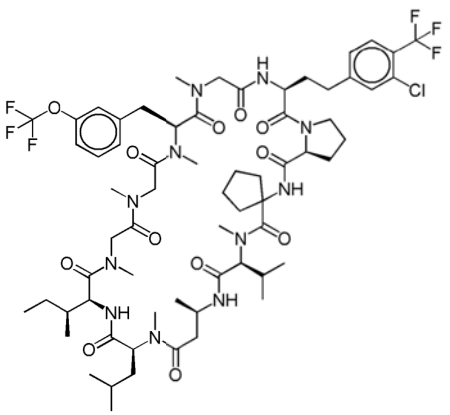
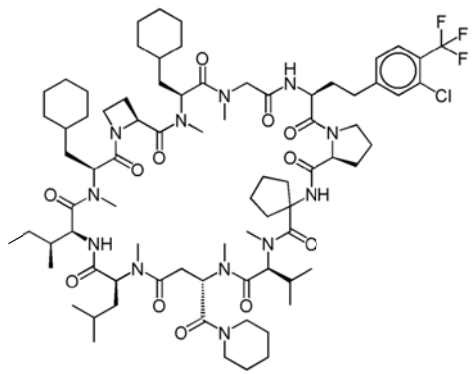
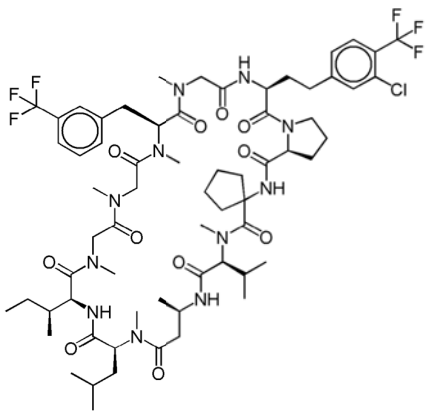
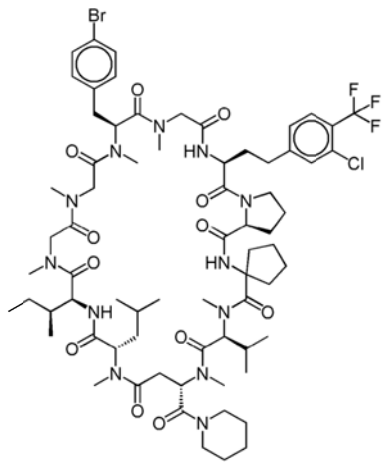
1553		1554	
1555		1556	

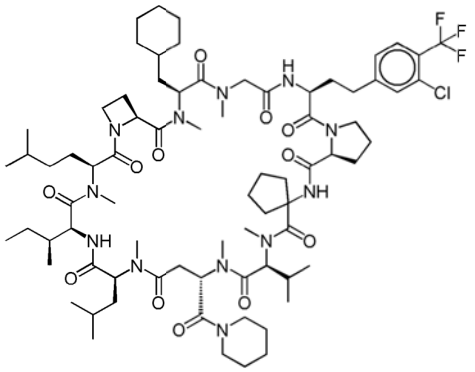
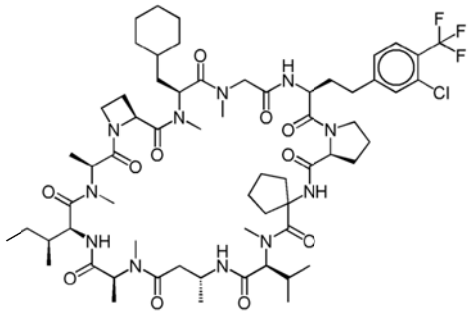
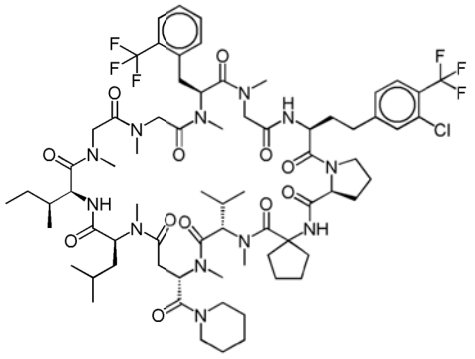
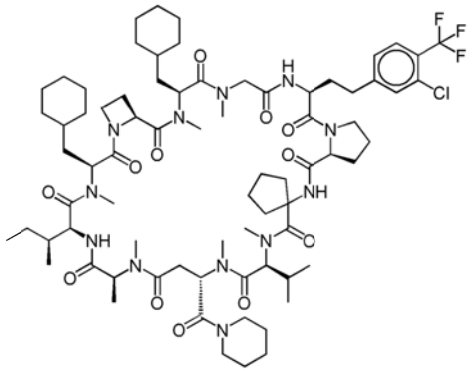
1558	1560
1557	1559

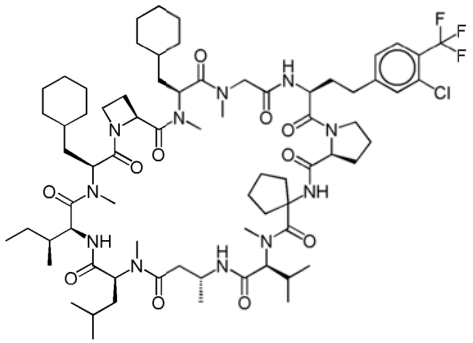
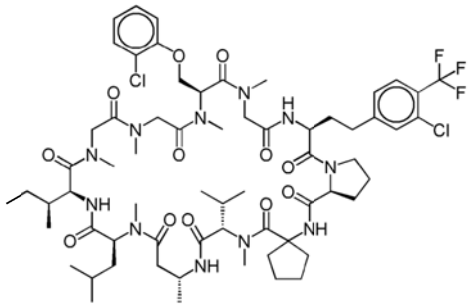
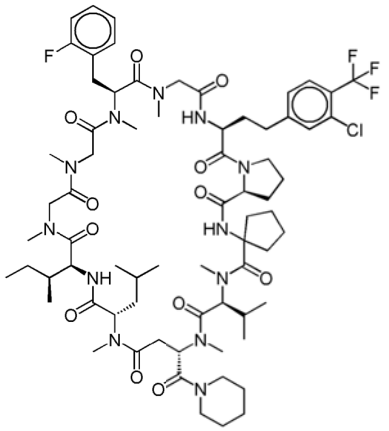
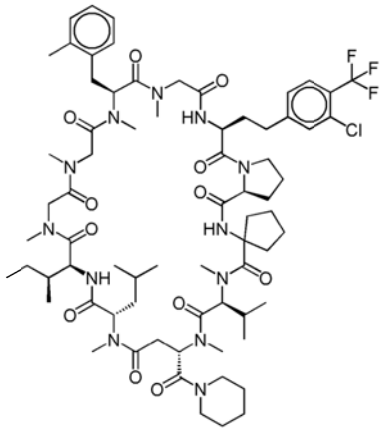
1562	1564
1561	1563

1565		1566	
1567		1568	

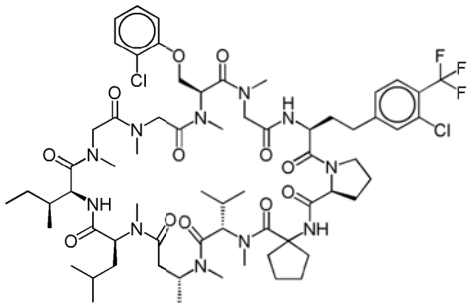
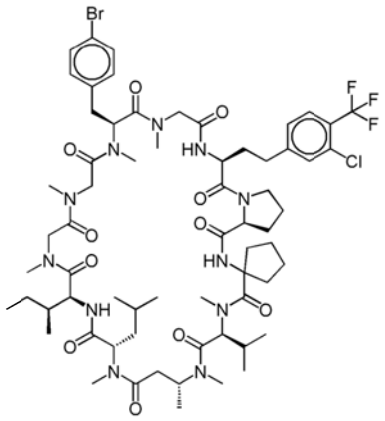
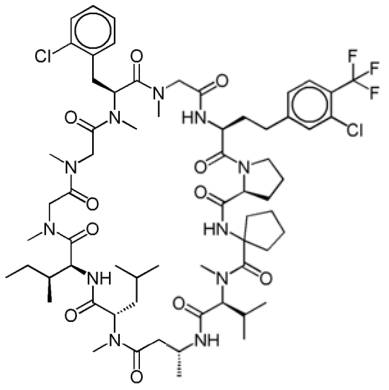
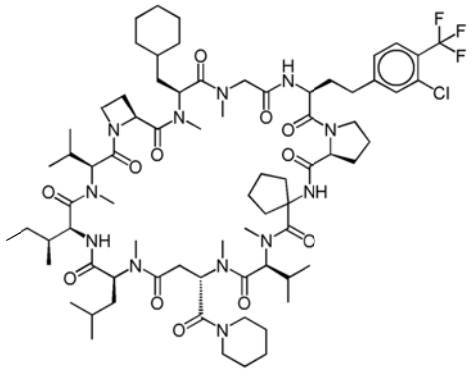
1569		1570	
1571		1572	

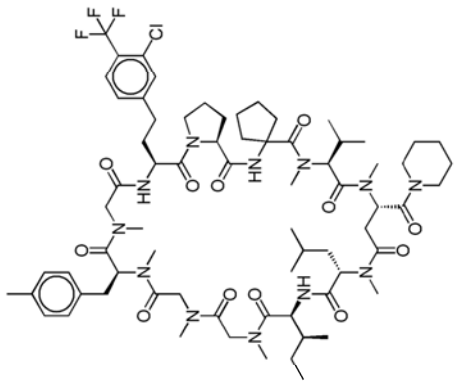
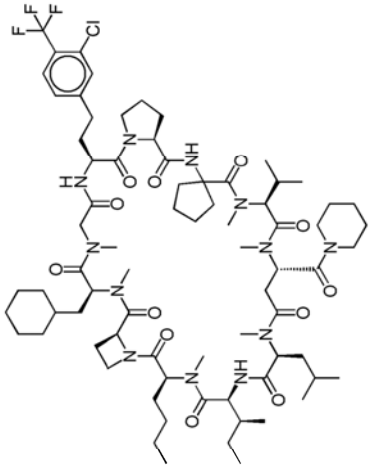
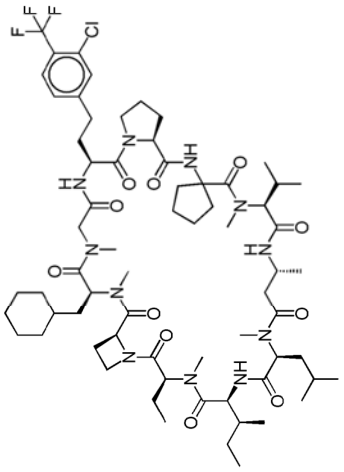
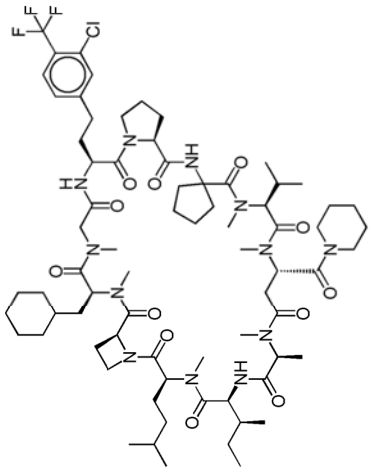
1573		1574	
1575		1576	

1577		1578	
1579		1580	

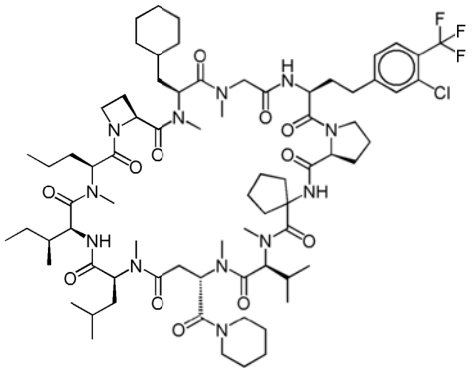
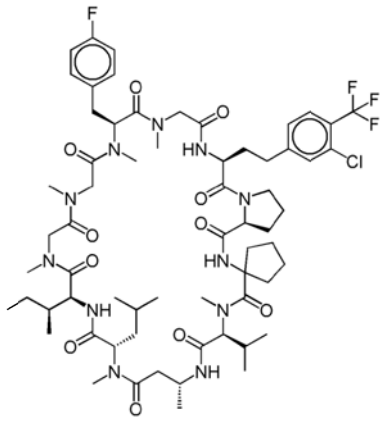
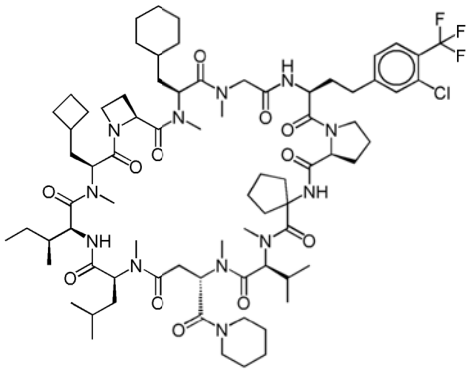
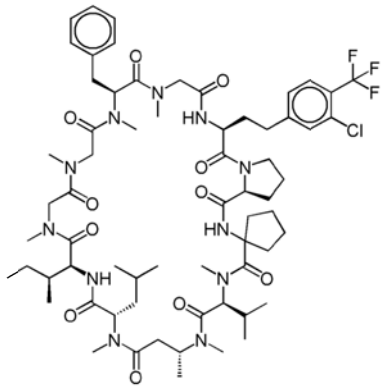
1581		1582	
1583		1584	

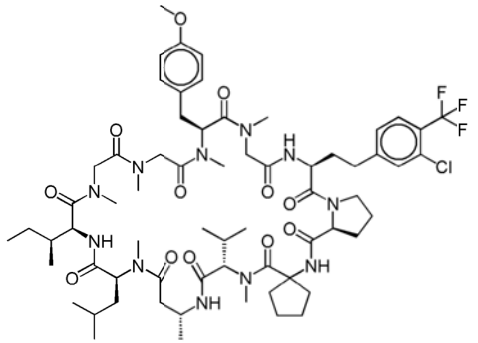
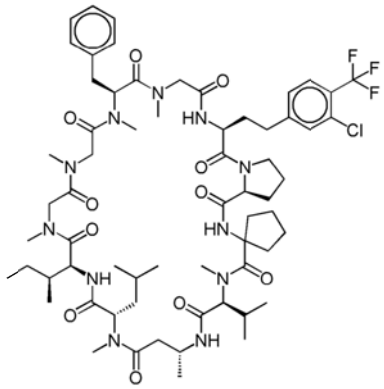
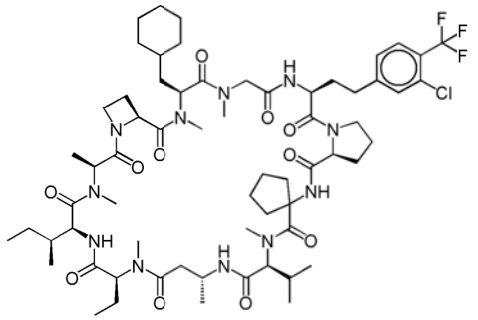
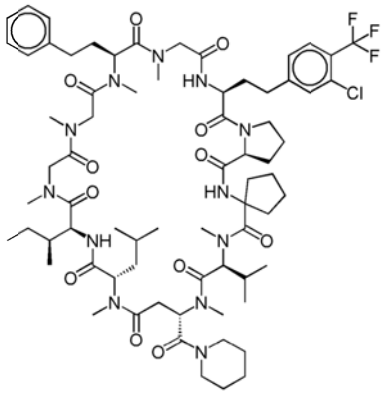
1586	1588
1585	1587

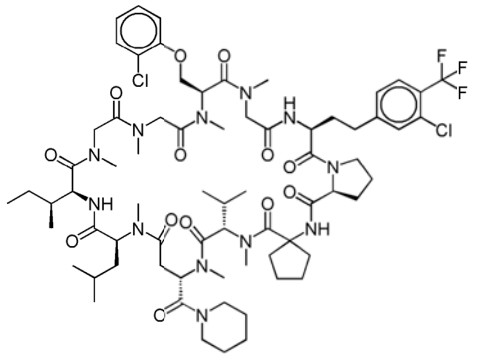
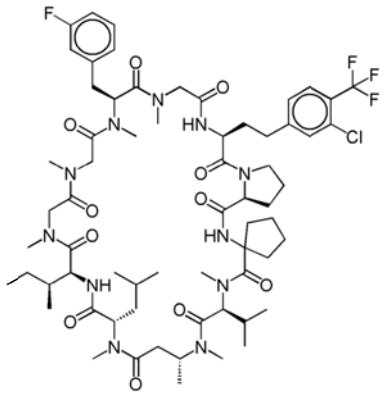
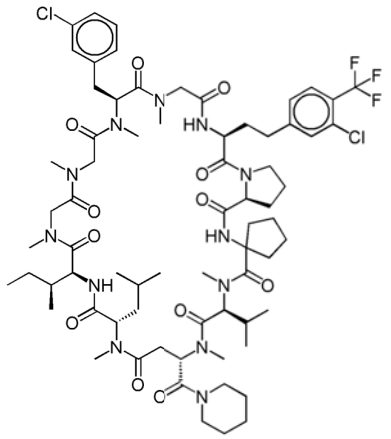
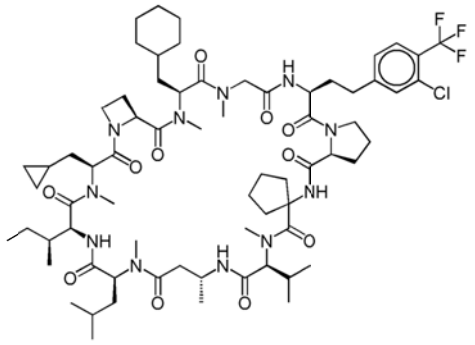
1589		1590	
1591		1592	

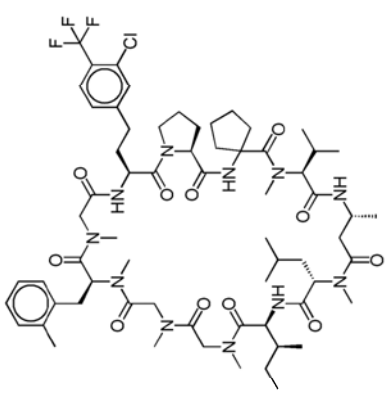
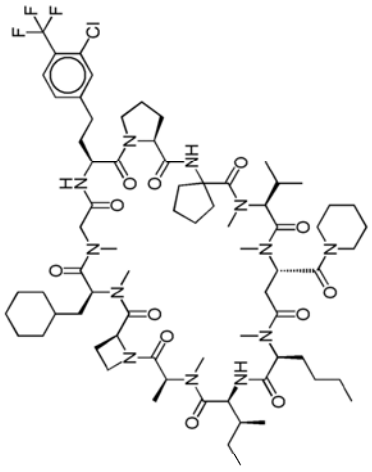
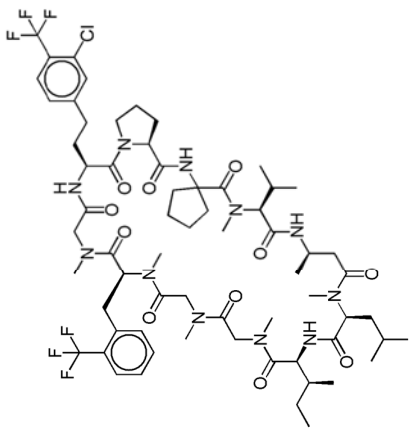
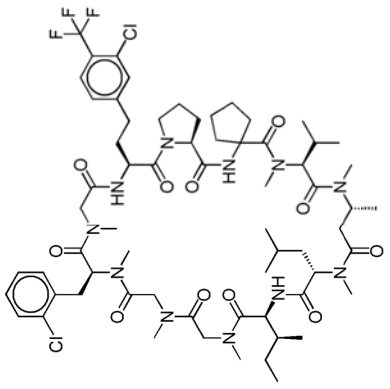
	
1594	1596
	
1593	1595

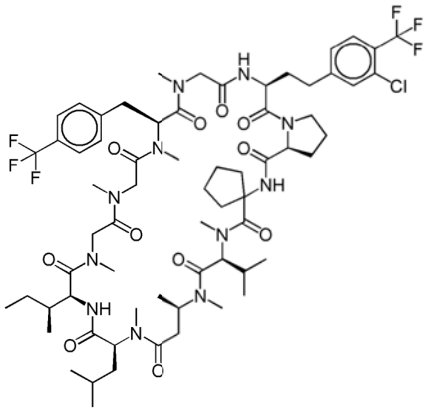
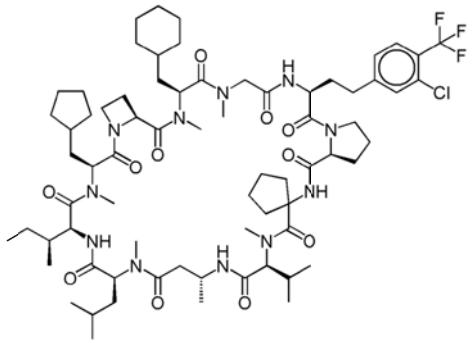
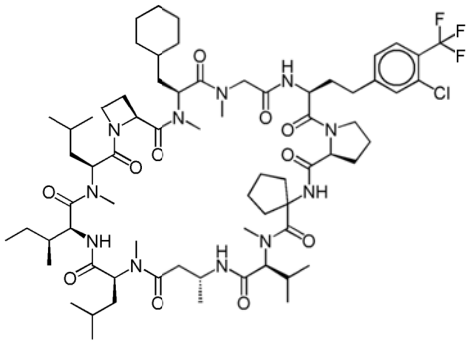
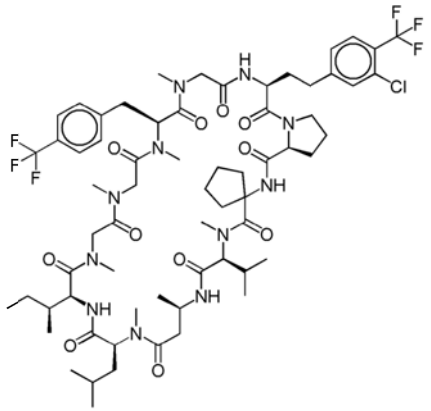
1598	1600
1597	1599

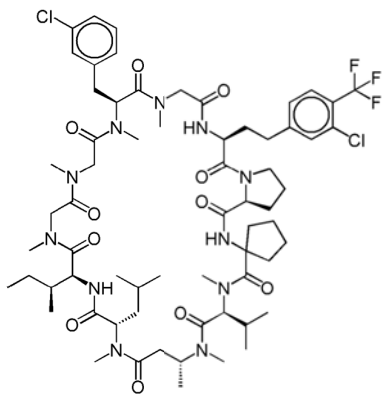
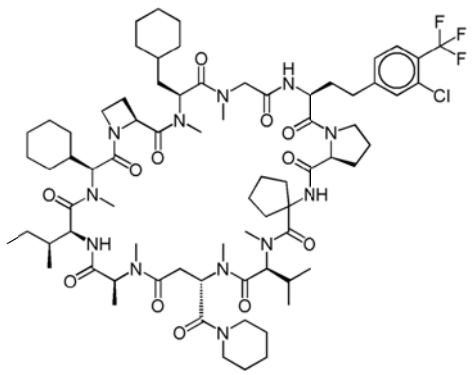
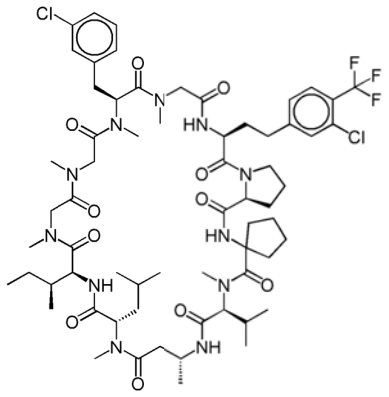
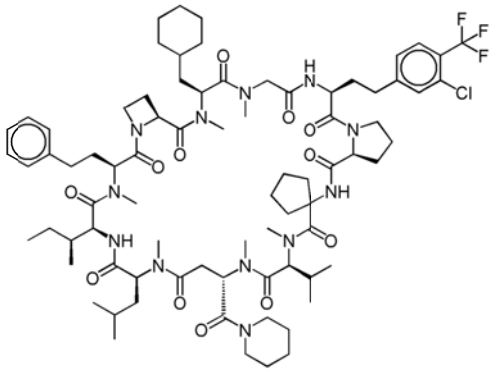
1601		1602	
1603		1604	

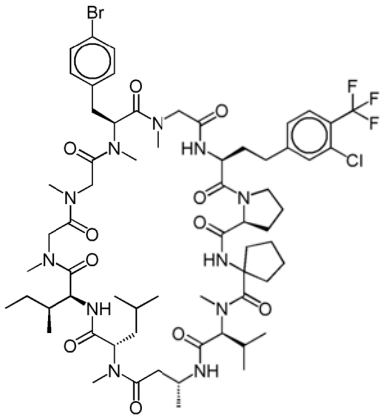
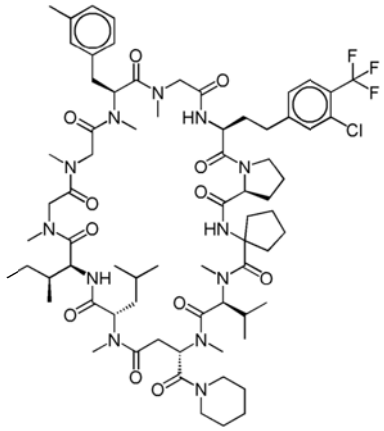
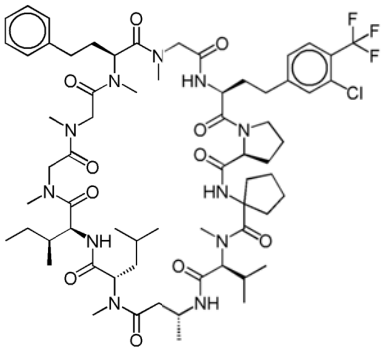
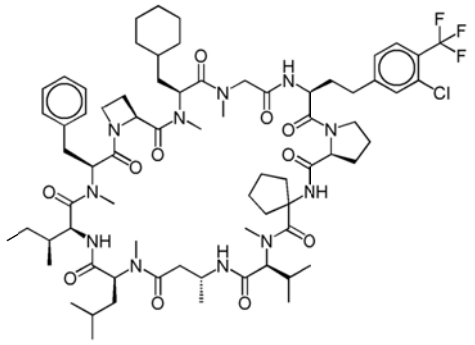
1605		1606	
1607		1608	

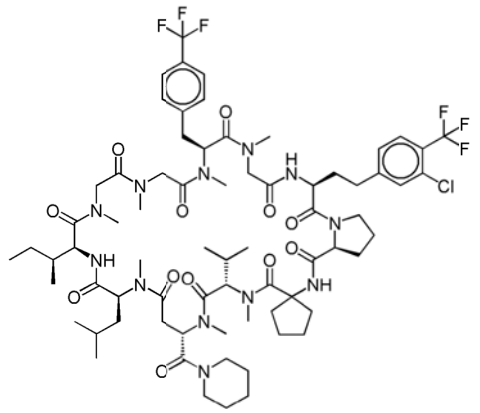
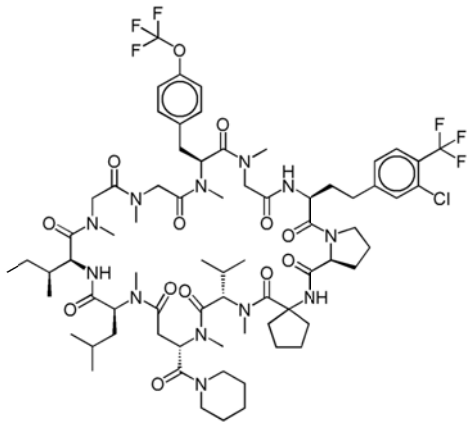
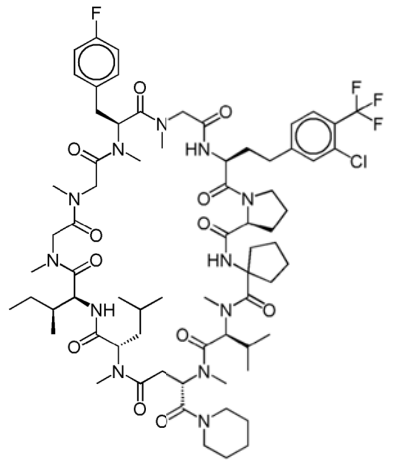
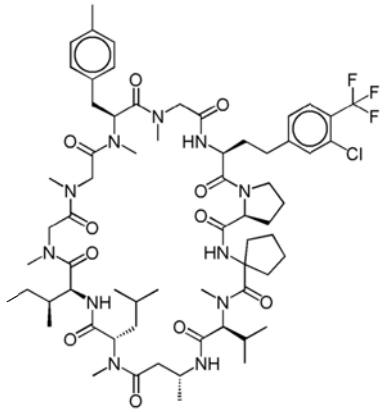
1609		1610	
1611		1612	

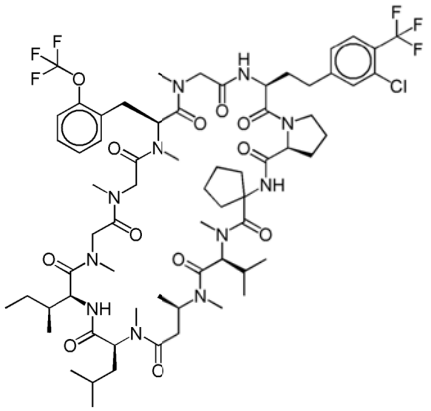
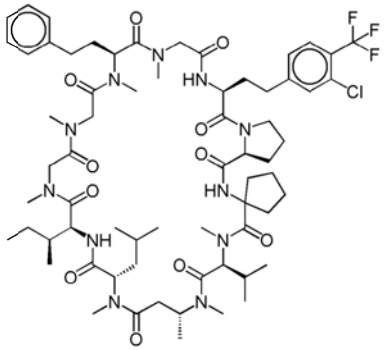
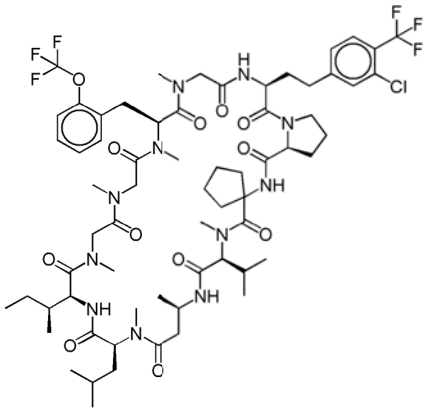
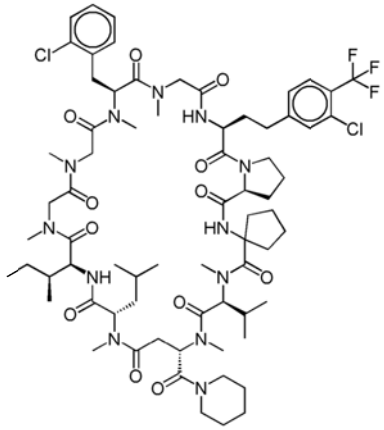
	
1614	1616
	
1613	1615

1617		1618	
1619		1620	

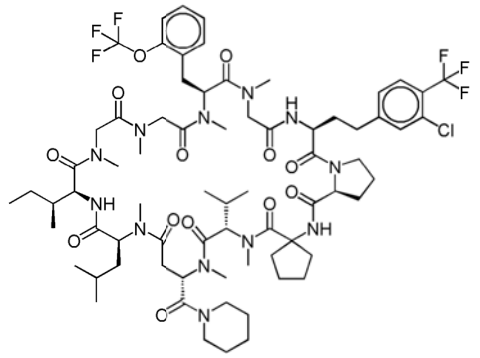
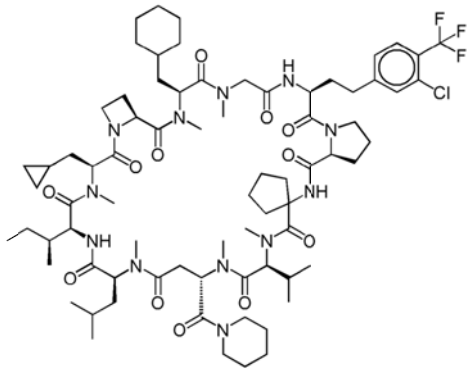
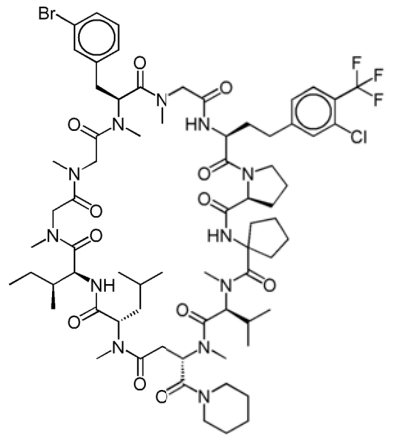
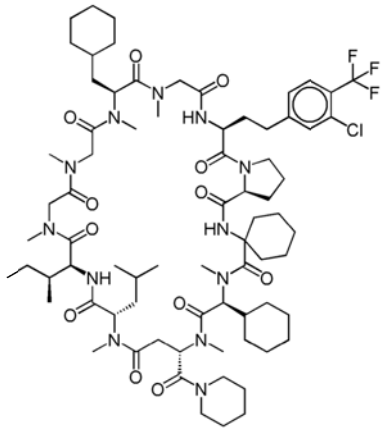
1621		1622	
1623		1624	

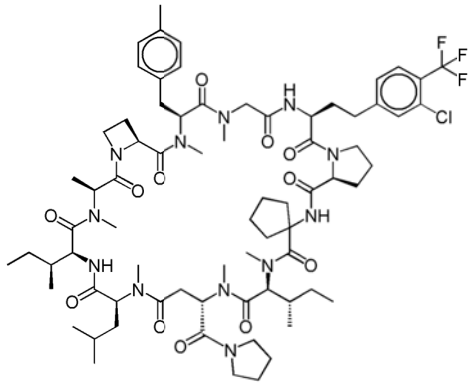
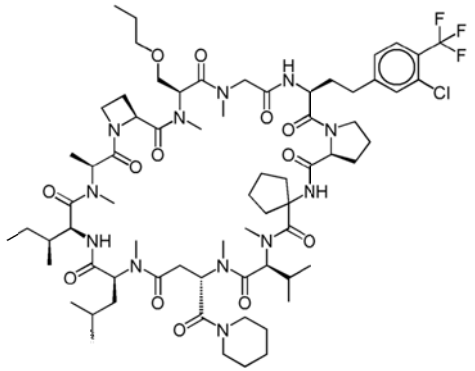
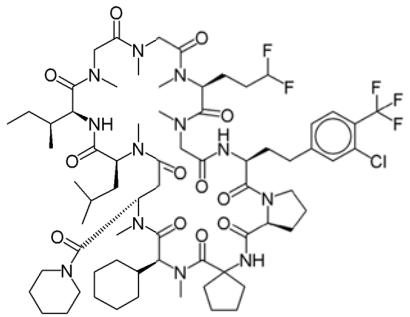
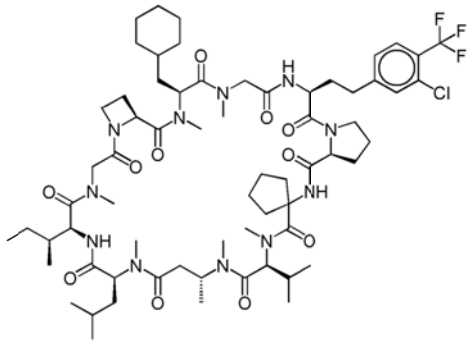
1625		1626	
1627		1628	

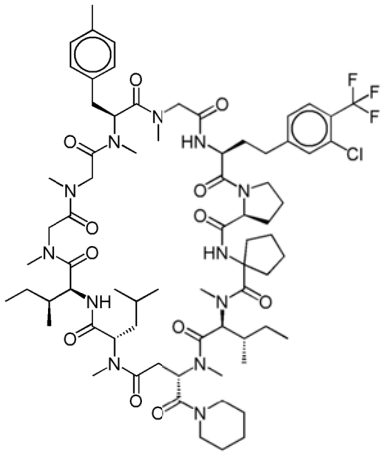
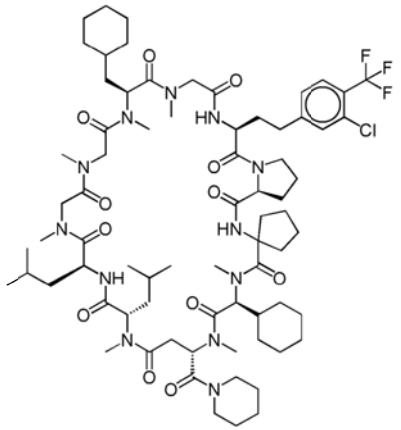
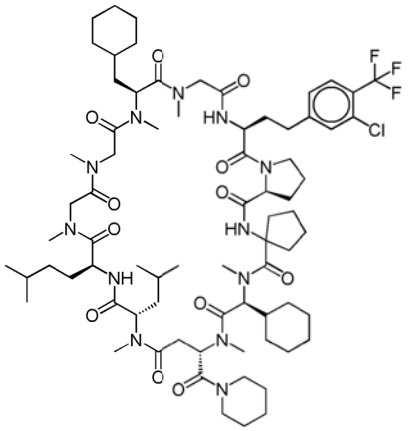
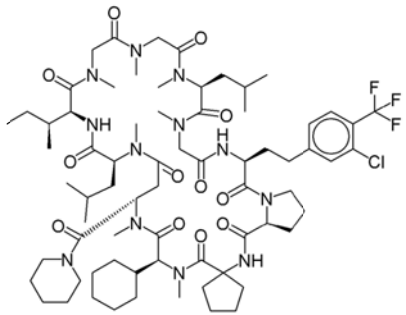
1629		1630	
1631		1632	

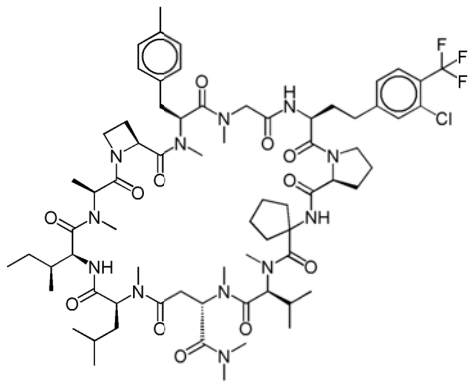
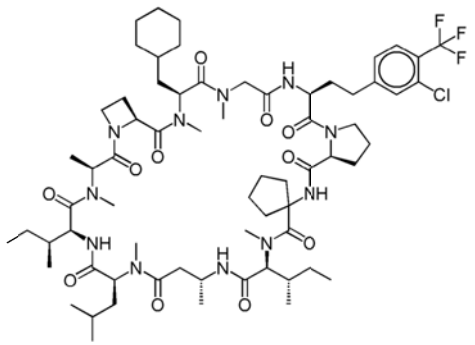
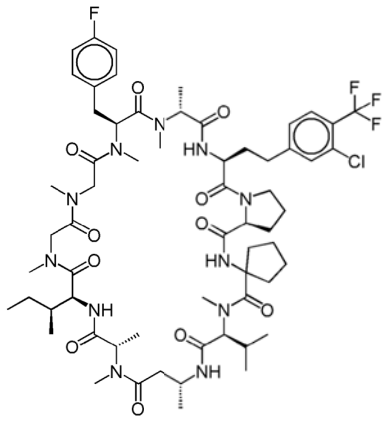
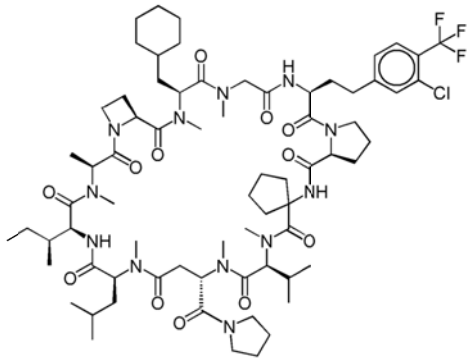
1633		1634	
1635		1636	

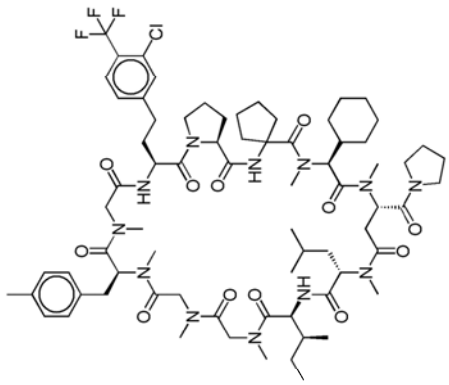
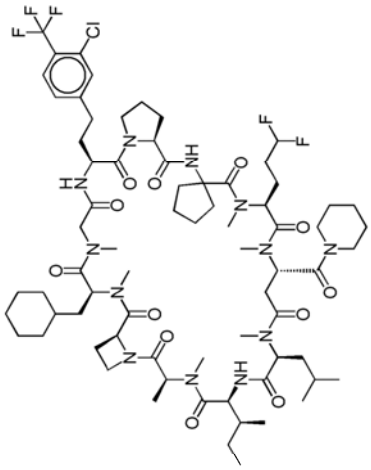
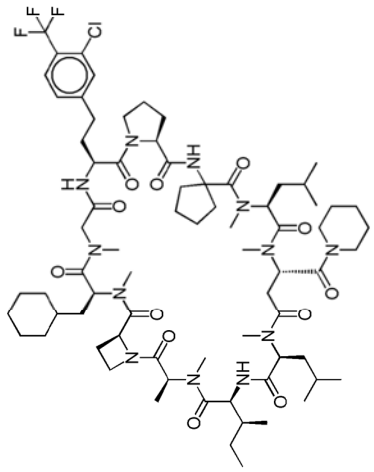
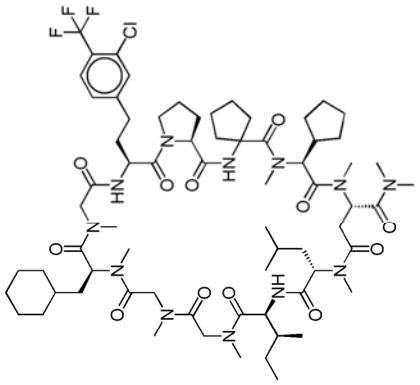
1638	1640
1637	1639

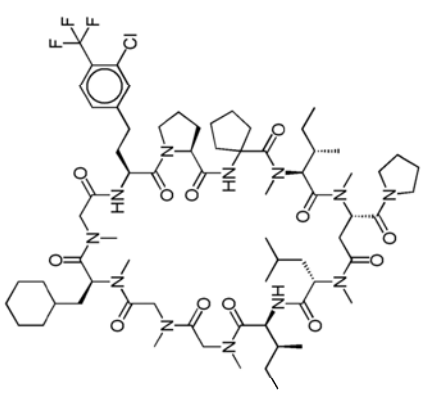
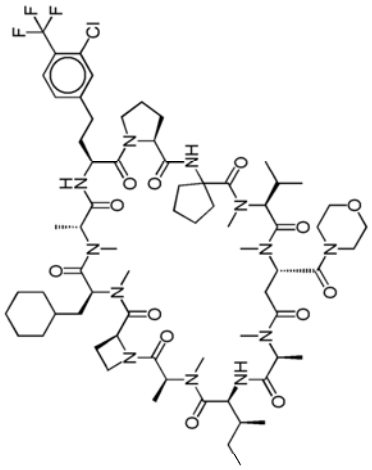
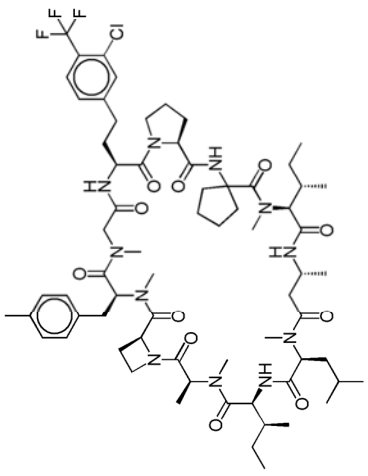
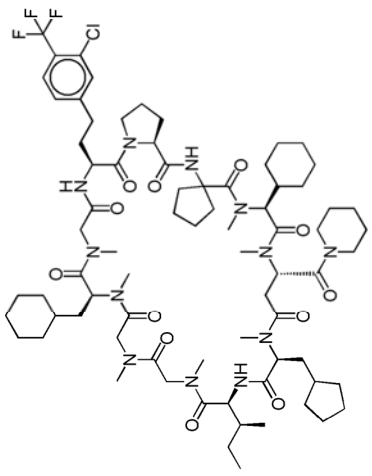
1641		1642	
1643		1644	

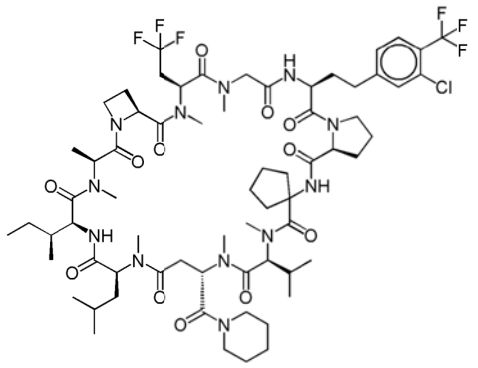
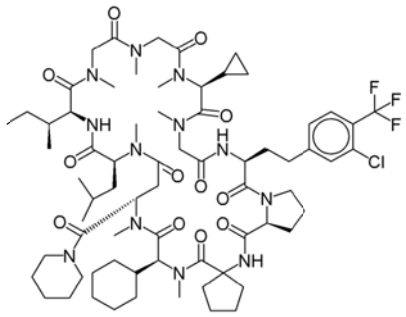
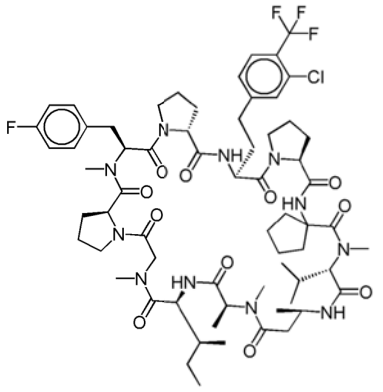
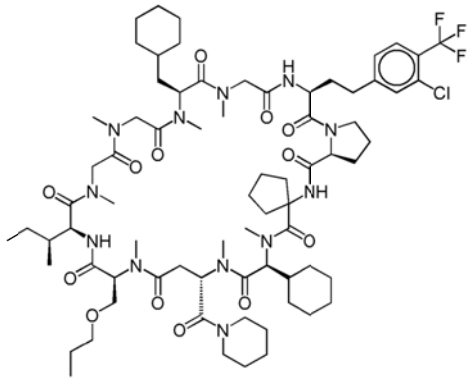
1645		1646	
1647		1648	

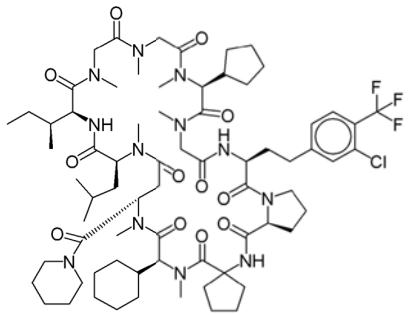
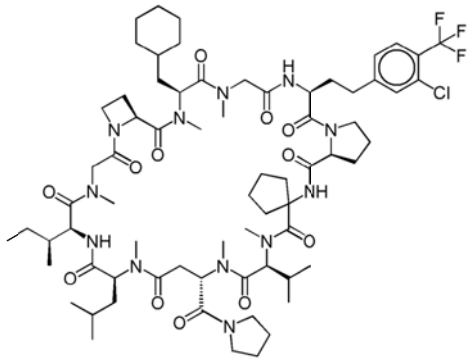
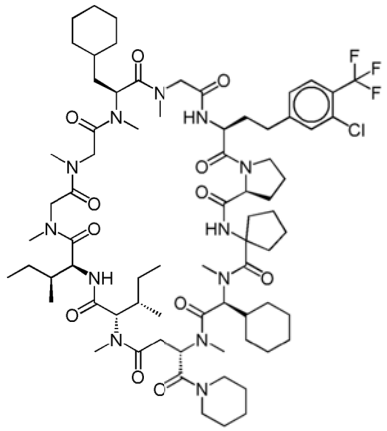
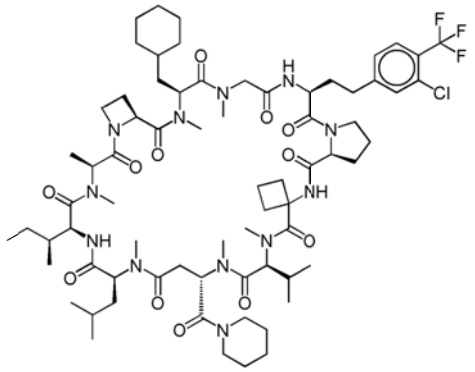
1649		1650	
1651		1652	

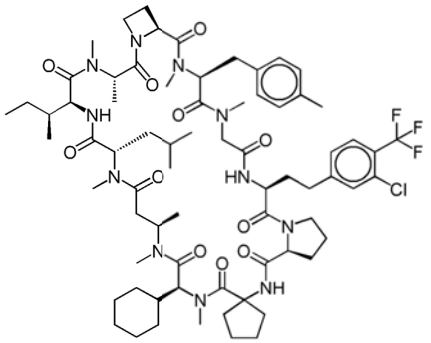
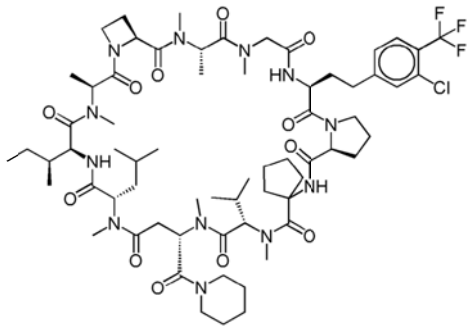
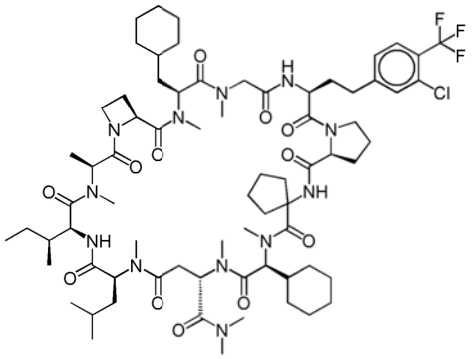
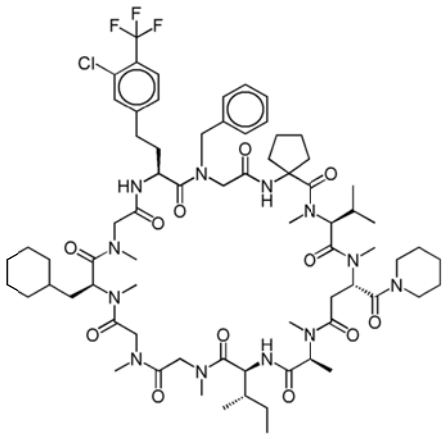
1653		1654	
1655		1656	

	
1658	1660
	
1657	1659

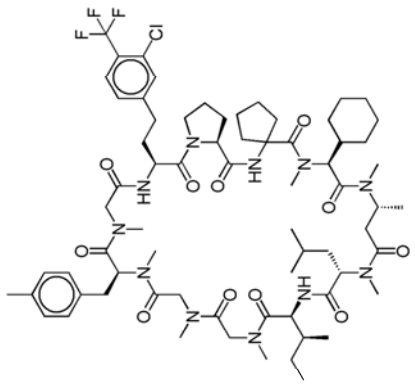
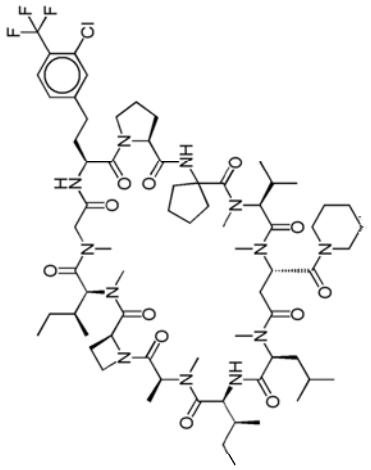
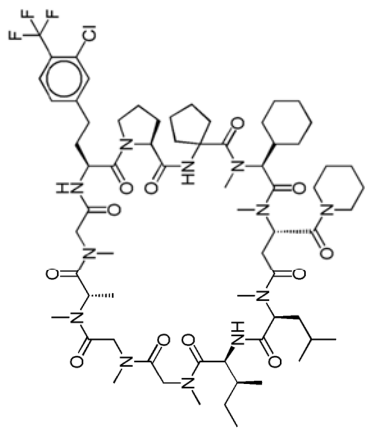
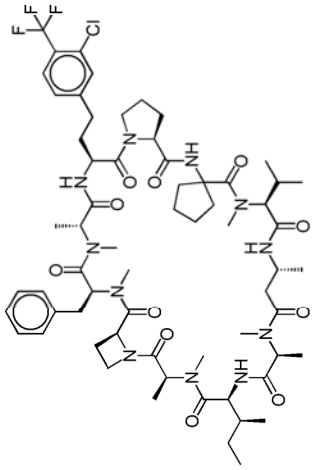
	
1662	1664
	
1661	1663

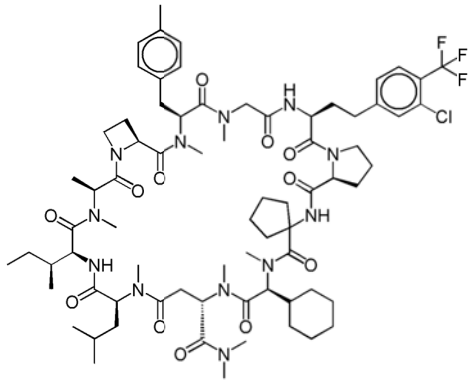
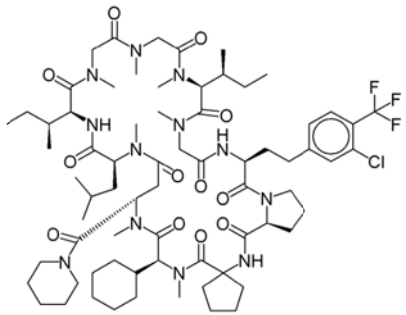
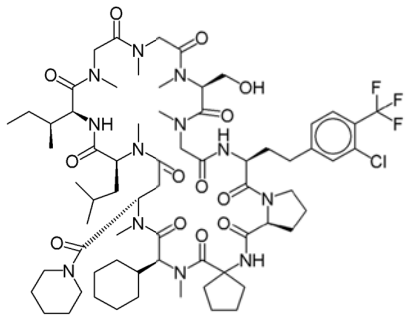
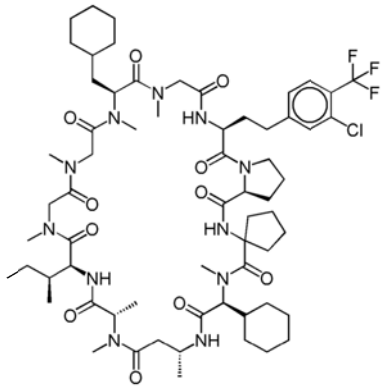
1665		1666	
1667		1668	

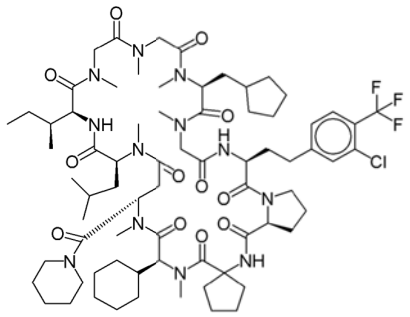
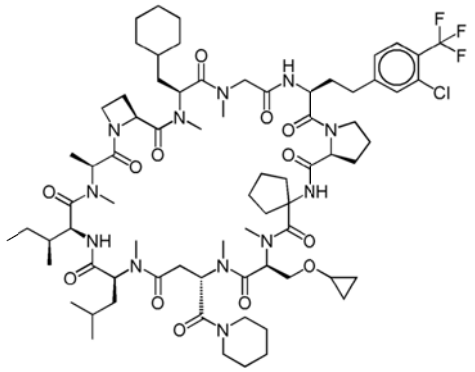
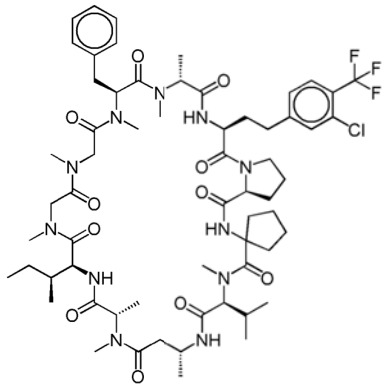
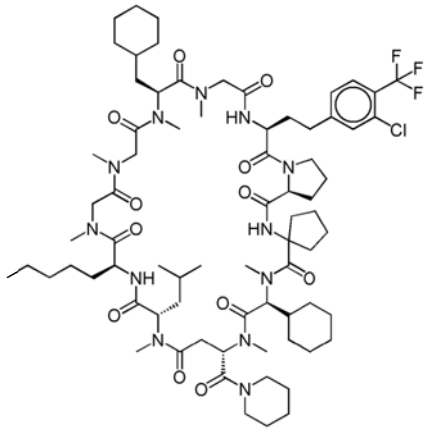
1669		1670	
1671		1672	

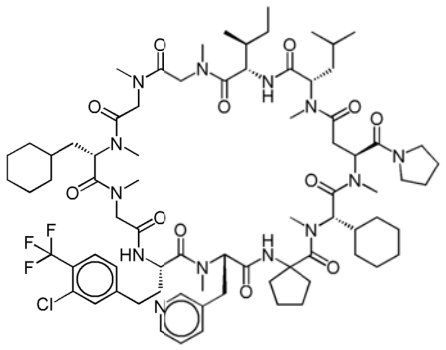
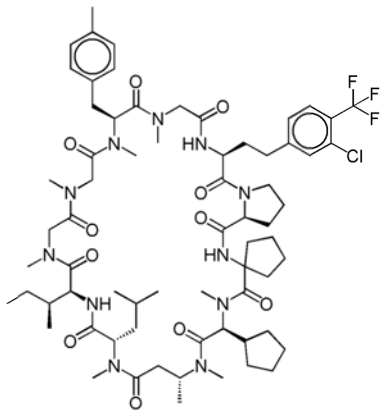
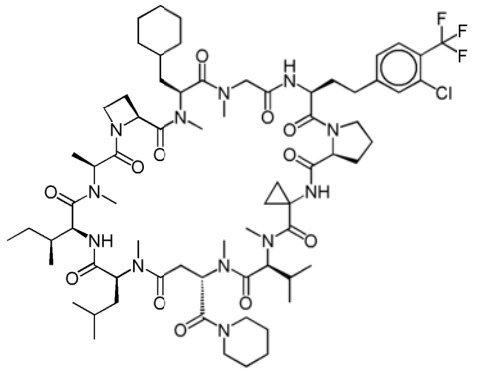
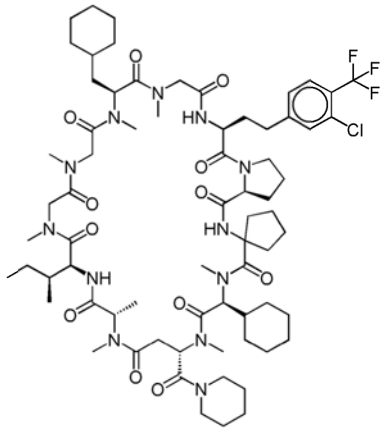
1673		1674	
1675		1676	

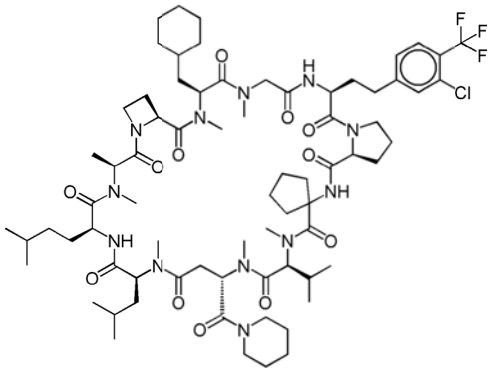
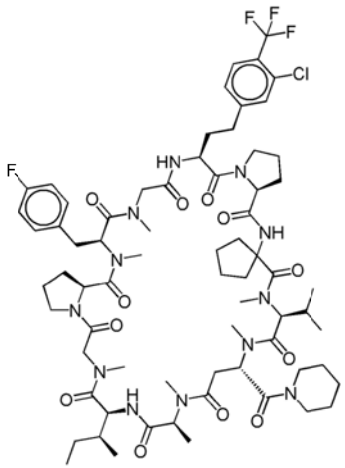
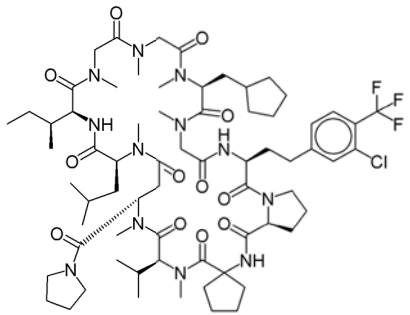
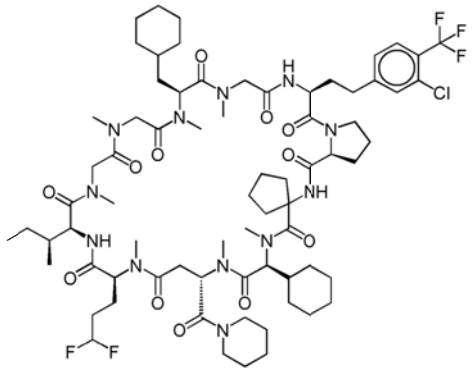
1678	1680
1677	1679

	
1682	1684
	
1681	1683

1685		1686	
1687		1688	

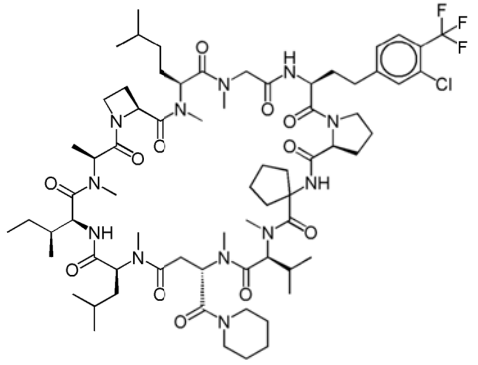
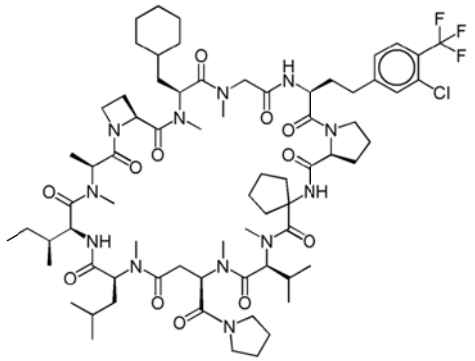
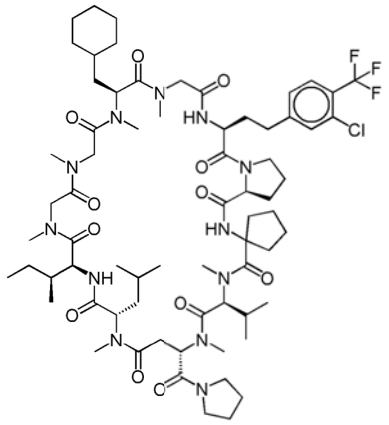
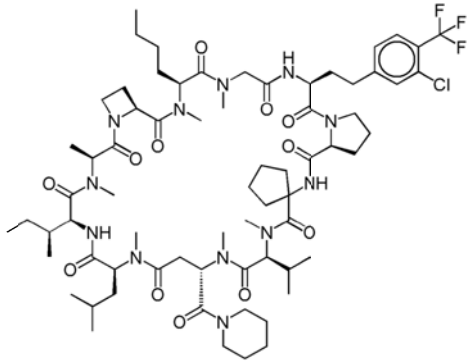
1689		1690	
1691		1692	

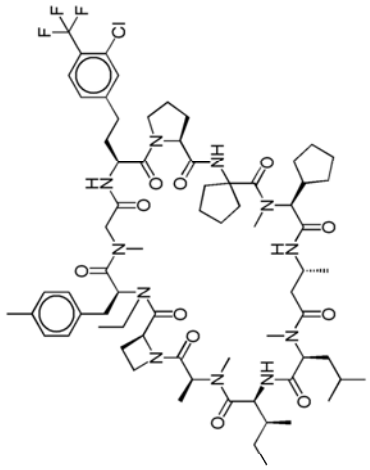
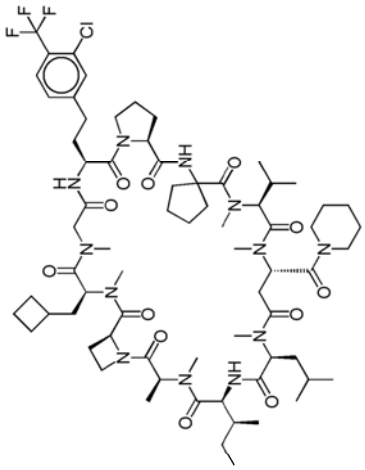
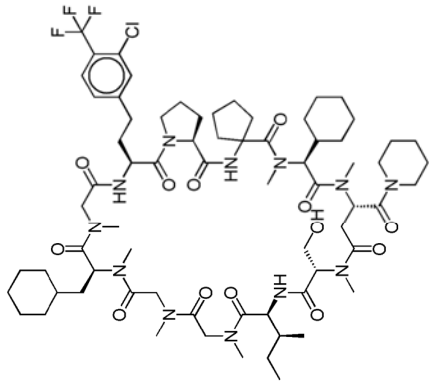
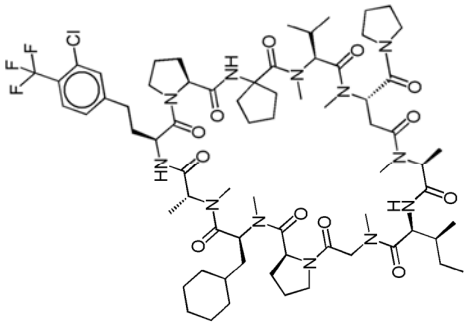
1693		1694	
1695		1696	

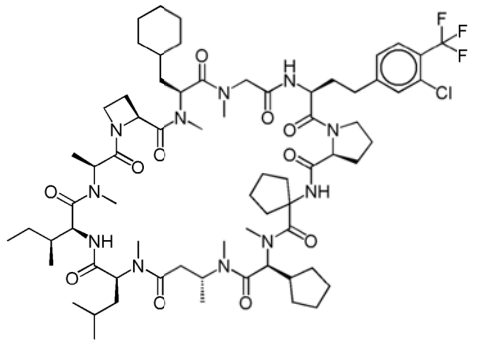
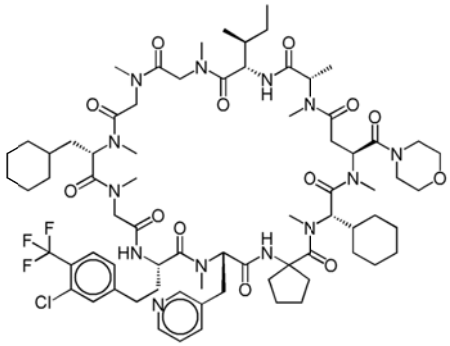
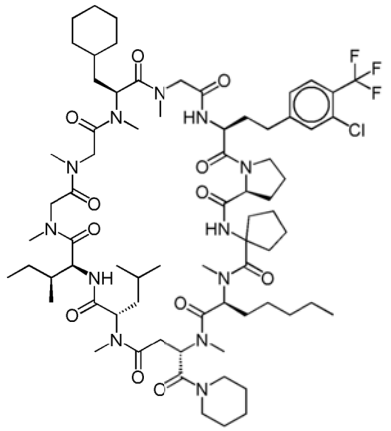
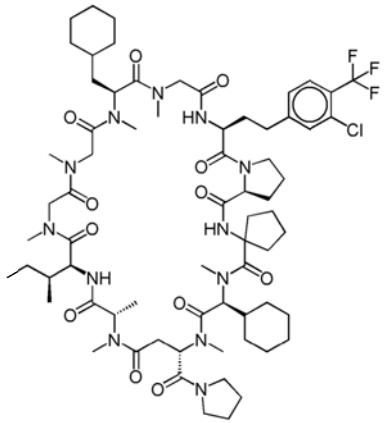
1697		1698	
1699		1700	

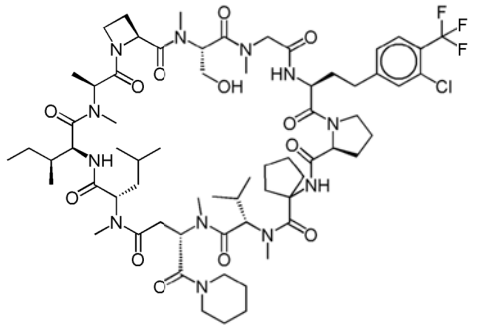
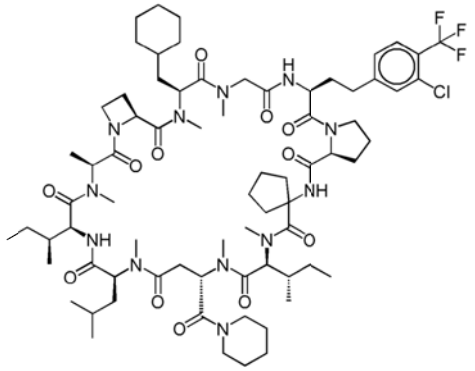
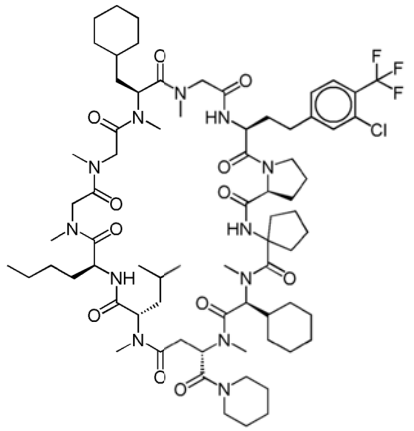
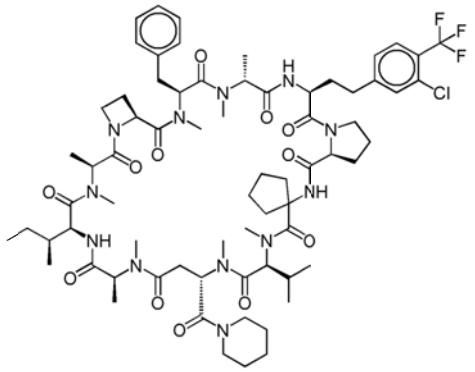
1702	1704
1701	1703

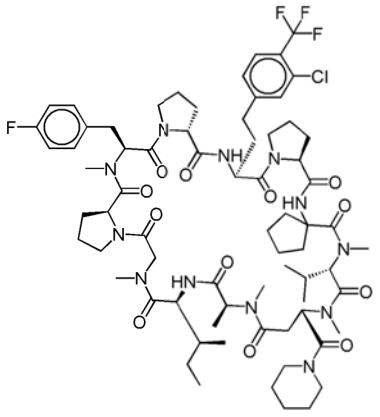
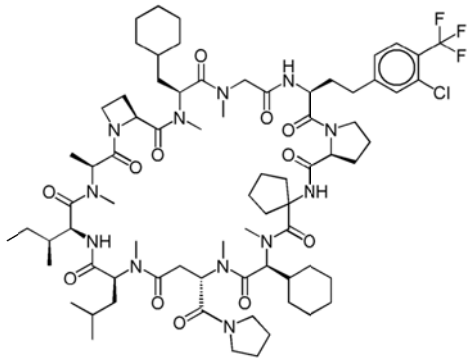
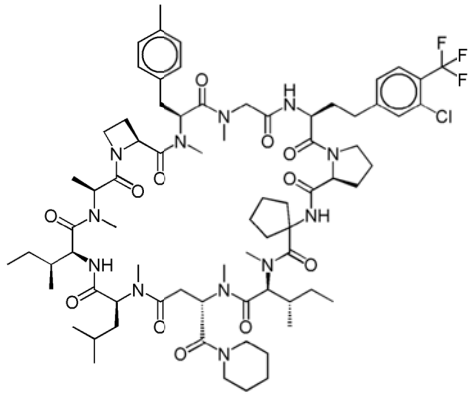
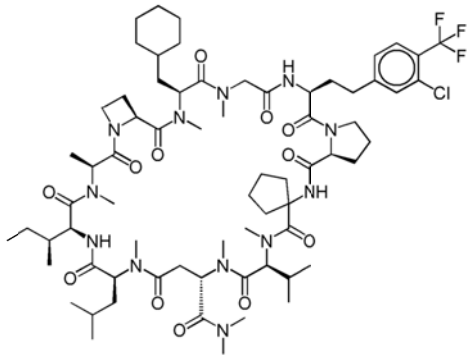
1706	1708
1705	1707

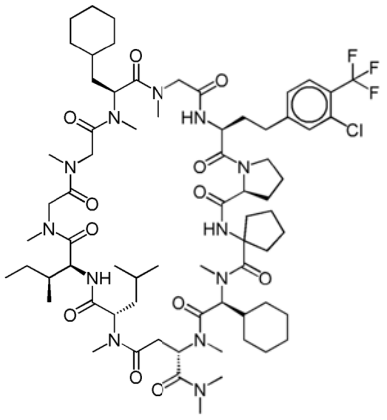
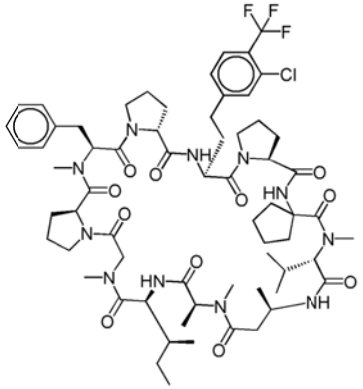
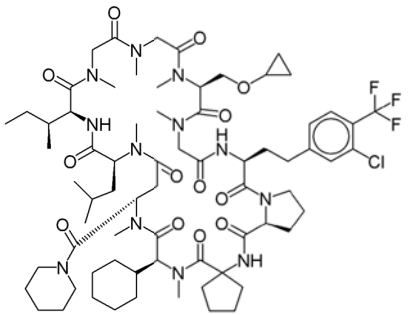
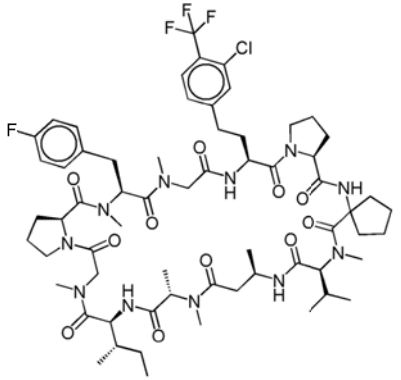
1709		1710	
1711		1712	

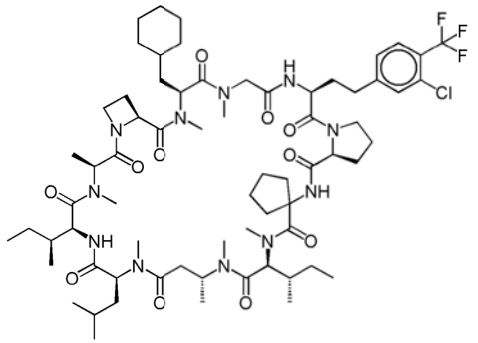
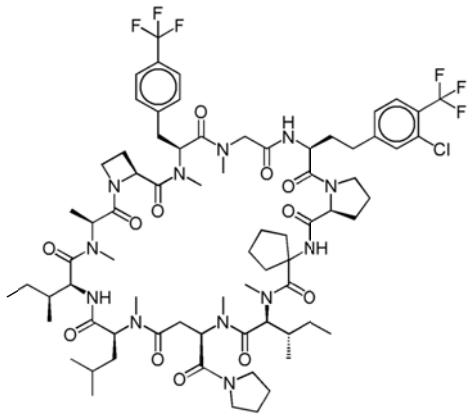
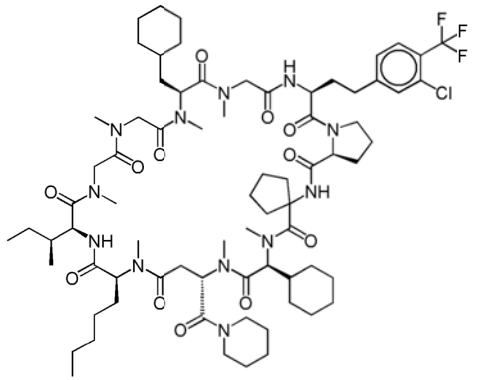
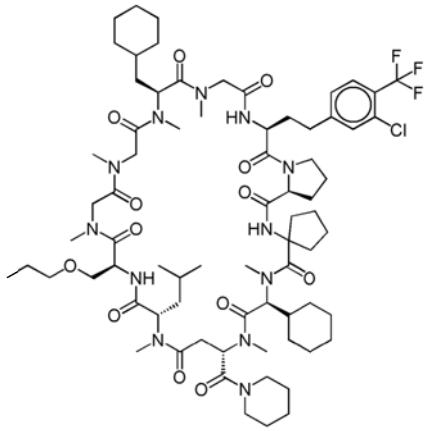
	
1714	1716
	
1713	1715

1717		1718	
1719		1720	

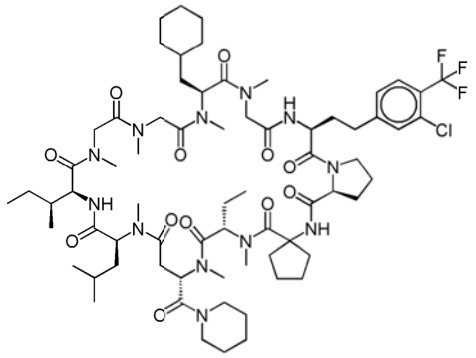
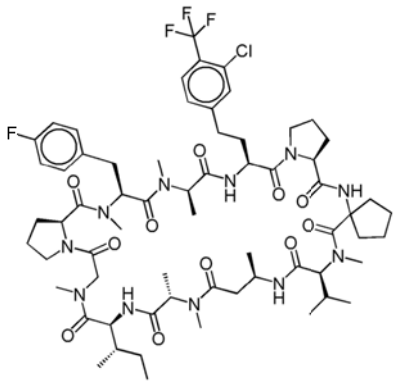
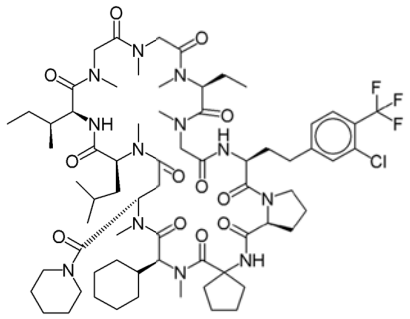
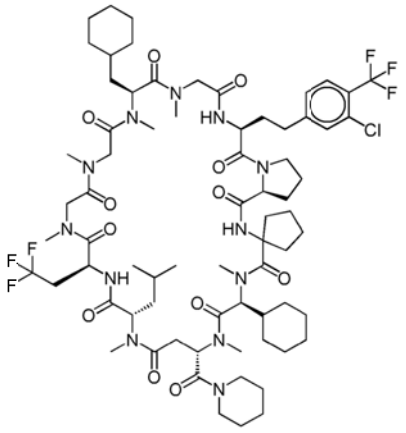
1721		1722	
1723		1724	

1725		1726	
1727		1728	

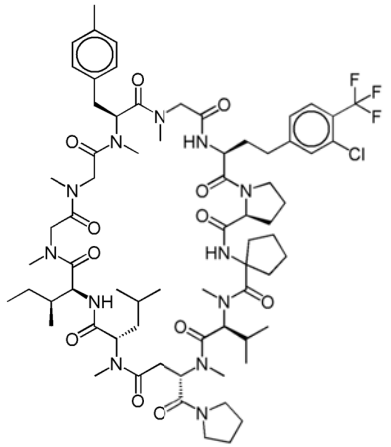
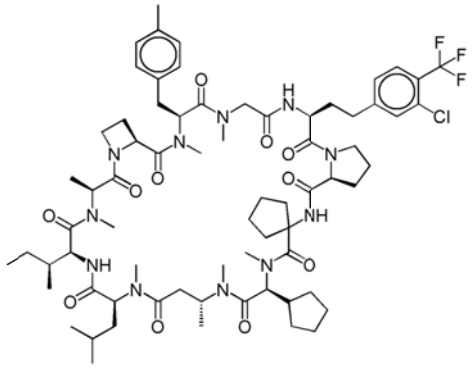
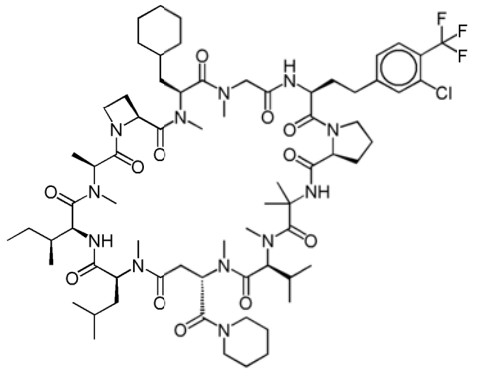
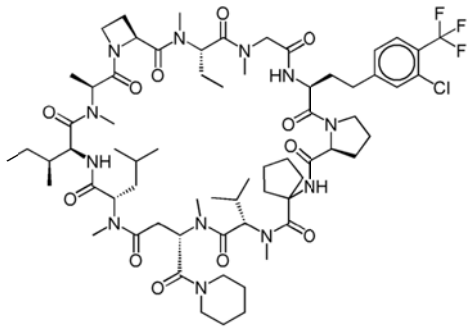
1729		1730	
1731		1732	

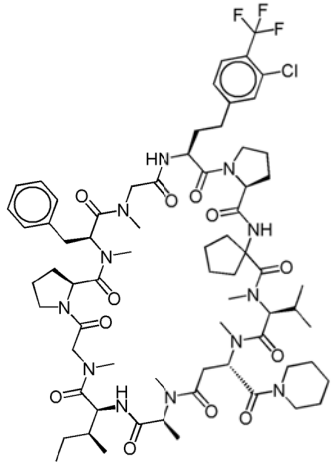
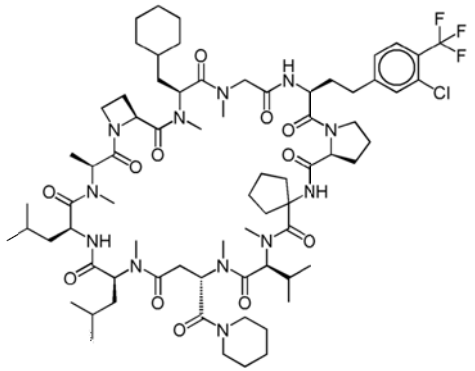
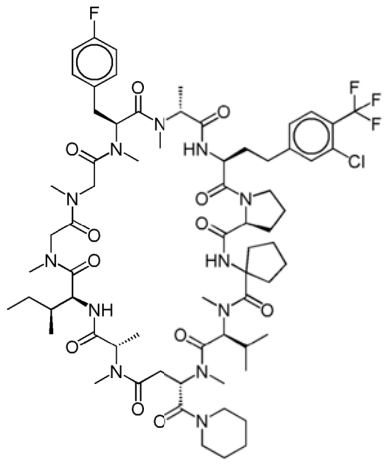
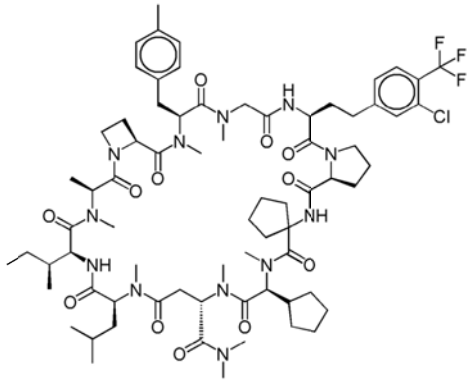
1733		1734	
1735		1736	

1738	1740
1737	1739

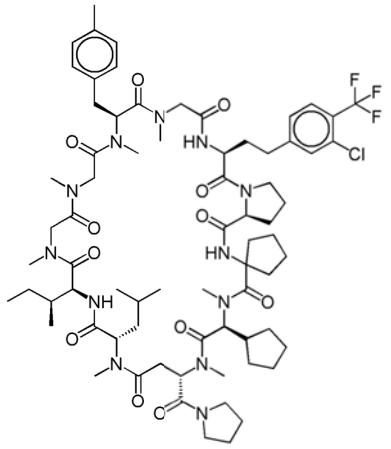
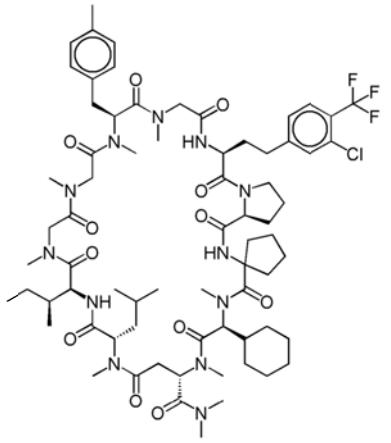
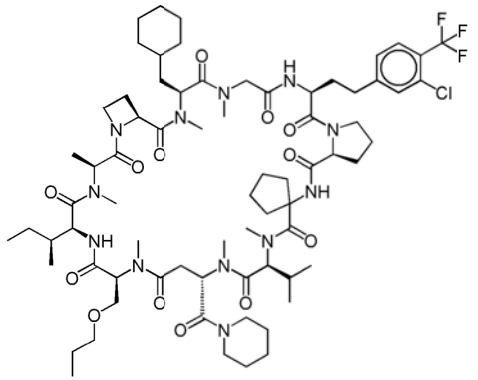
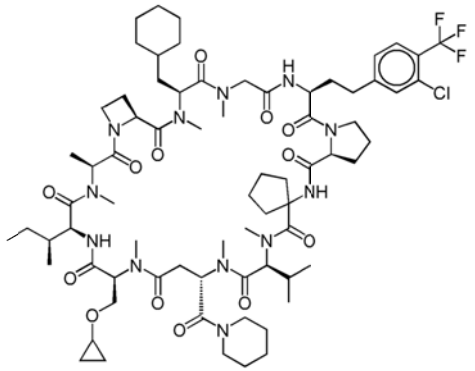
1741		1742	
1743		1744	

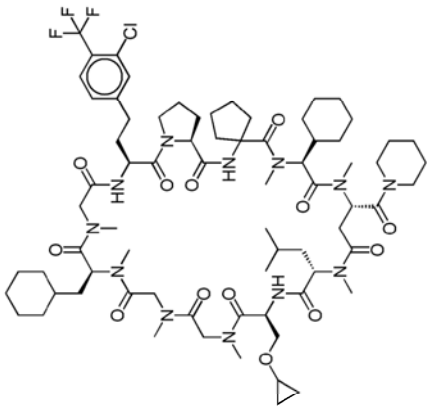
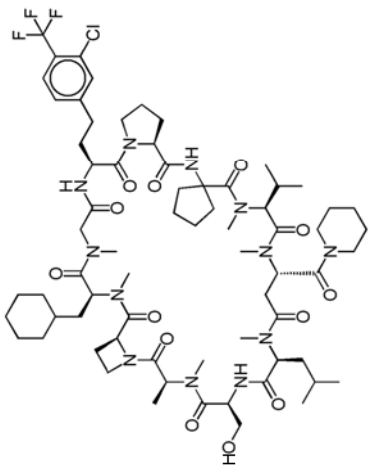
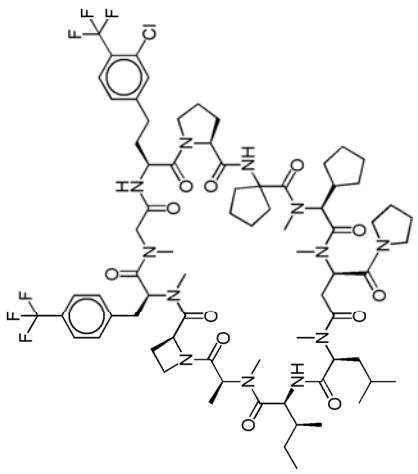
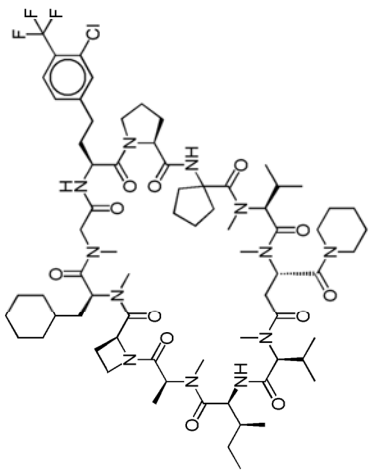
1746	1748
1745	1747

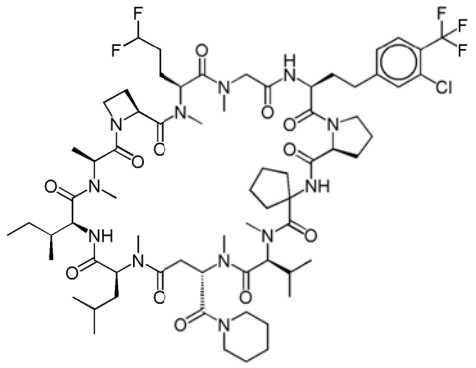
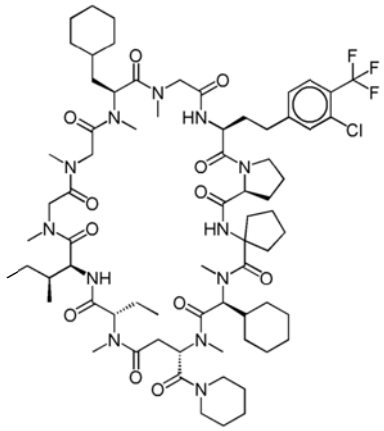
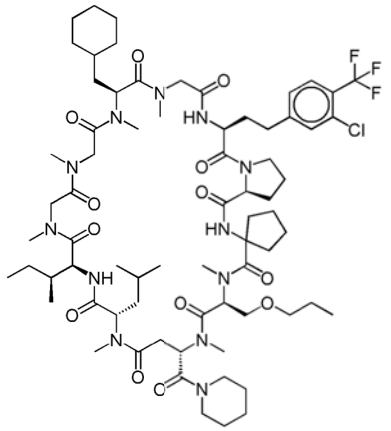
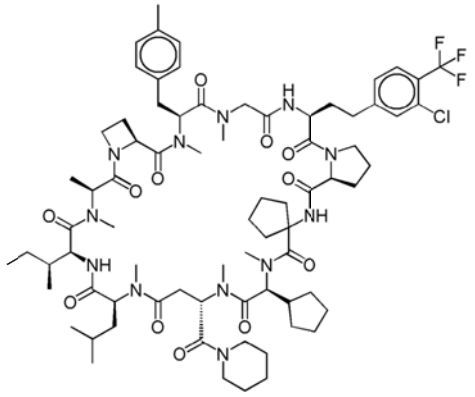
1749		1750	
1751		1752	

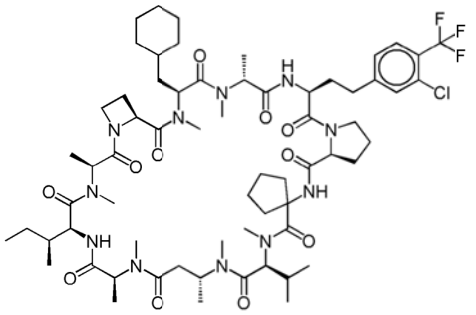
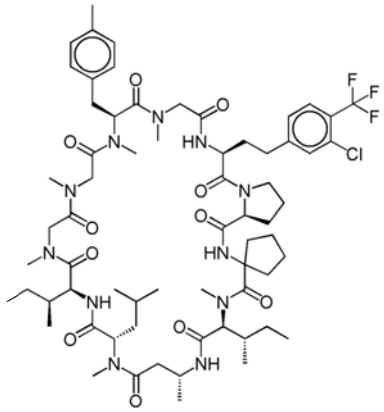
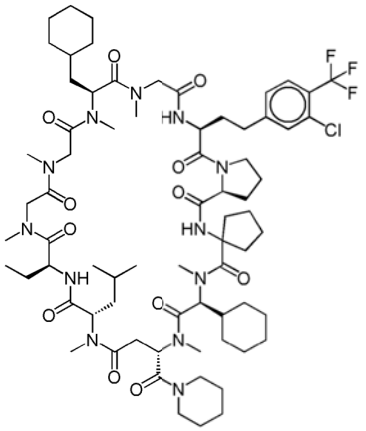
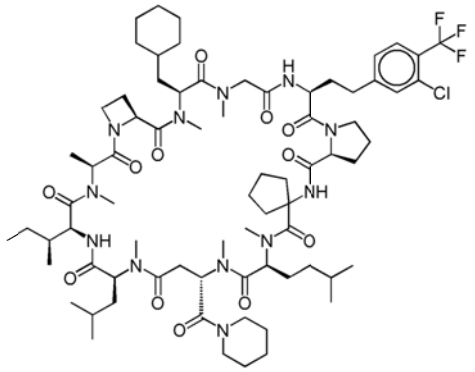
1753		1754	
1755		1756	

1758	1760
1757	1759

1761		1762	
1763		1764	

	
1766	1768
	
1765	1767

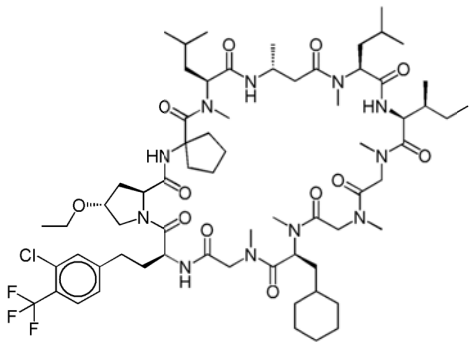
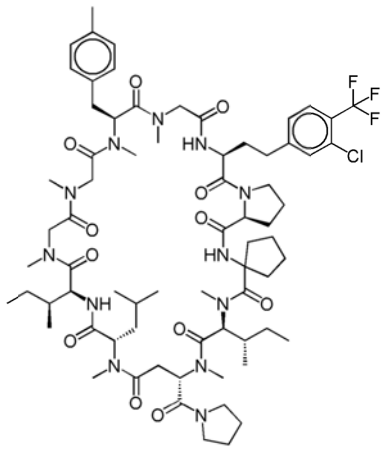
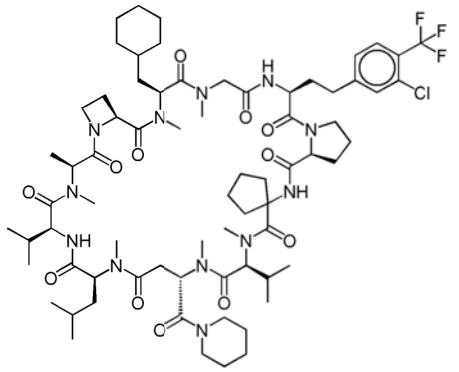
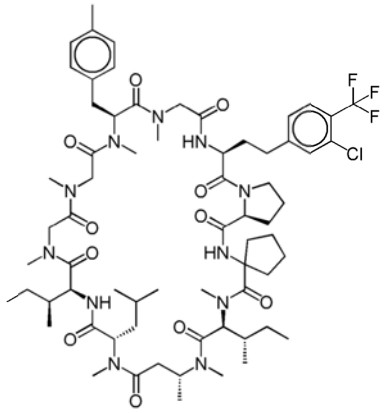
1769		1770	
1771		1772	

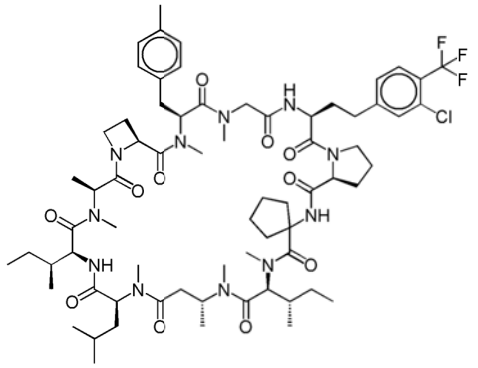
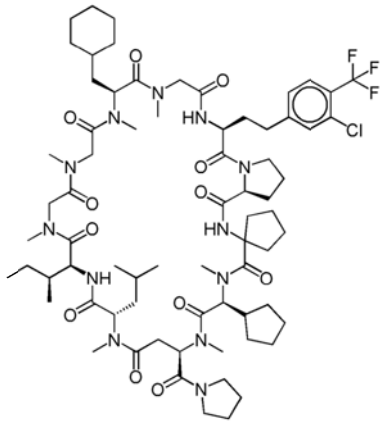
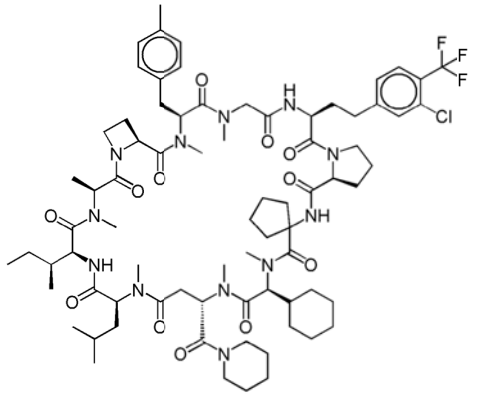
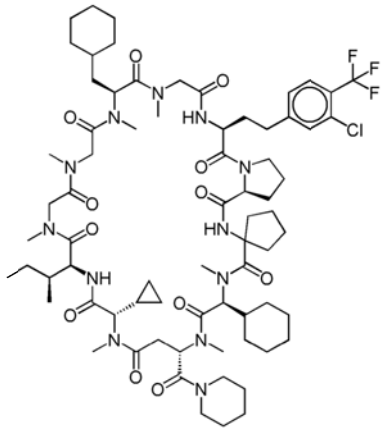
1773		1774	
1775		1776	

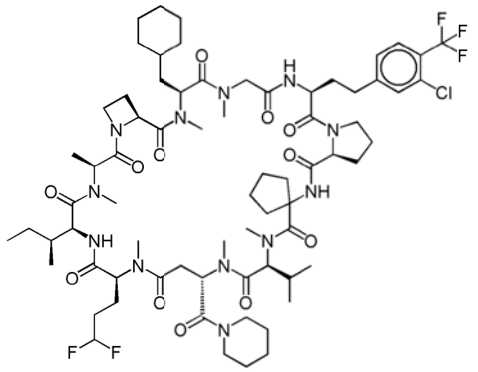
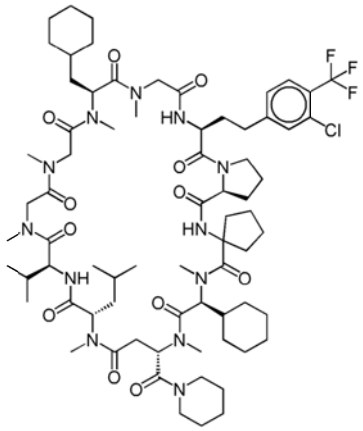
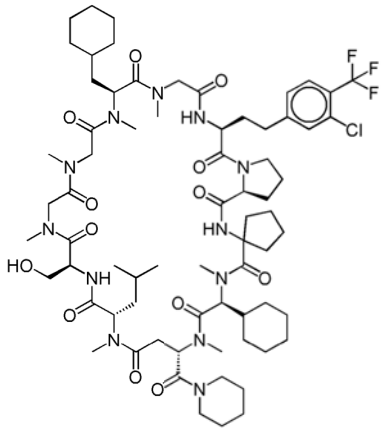
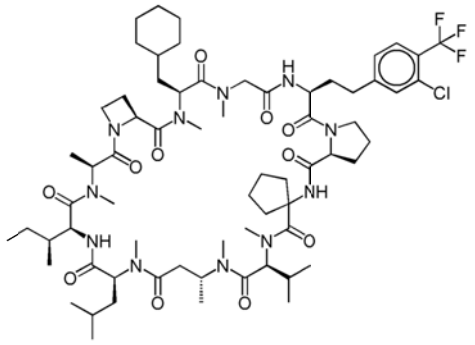
1778	1780
1777	1779

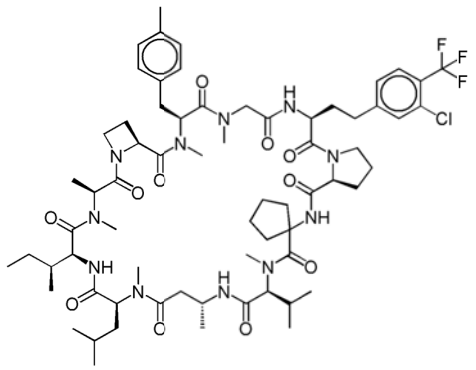
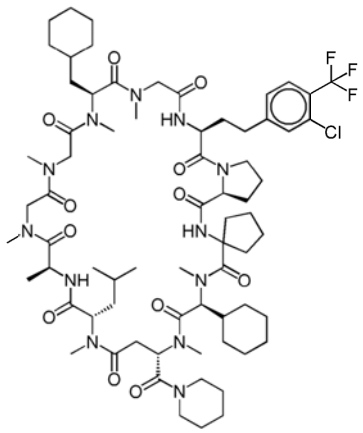
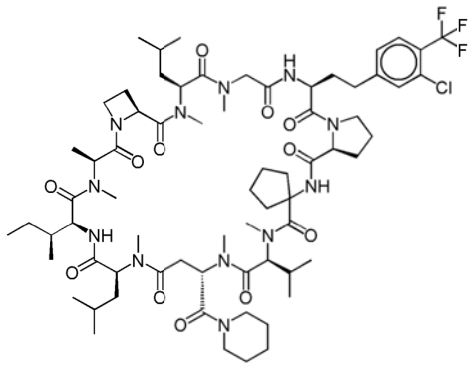
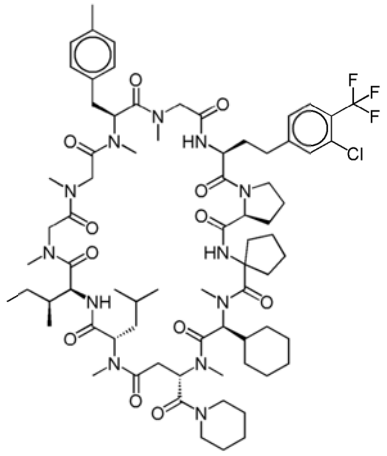
1782	1784
1781	1783

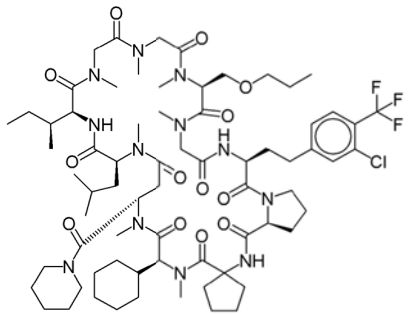
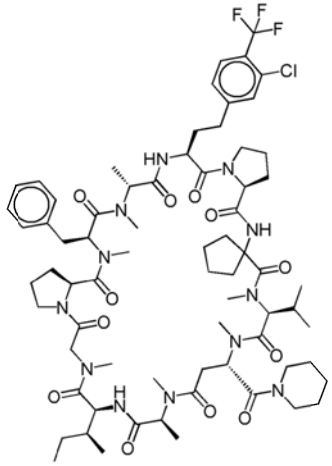
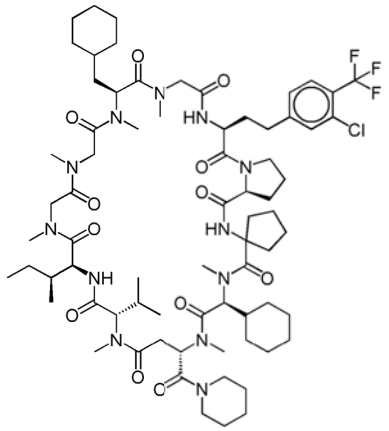
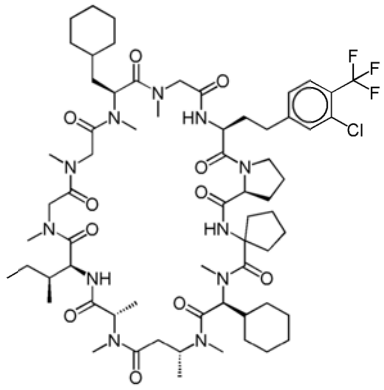
1786	1788
1785	1787

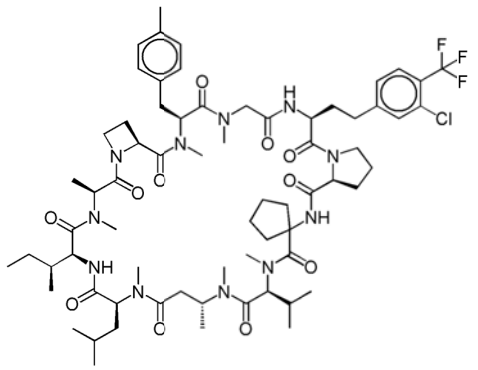
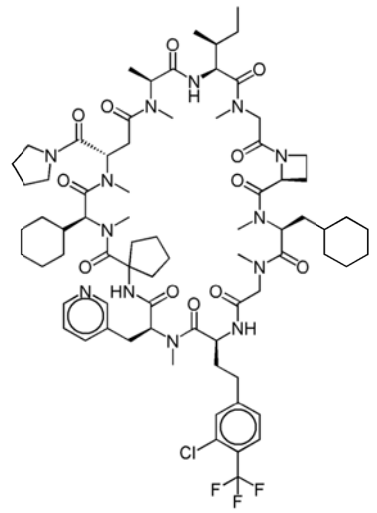
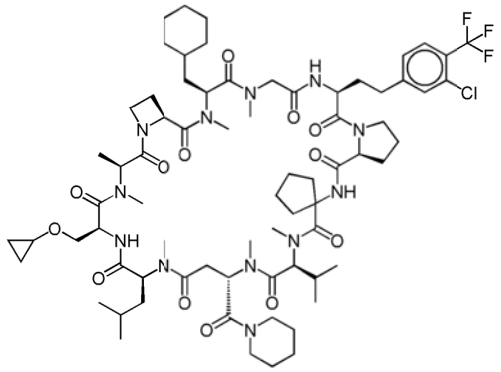
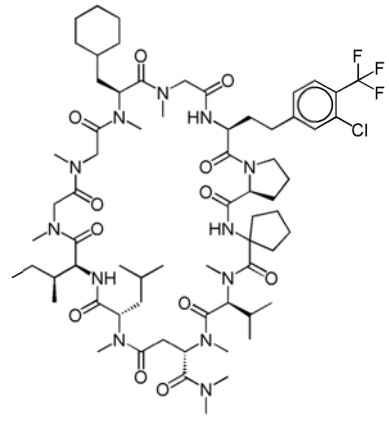
1789		1790	
1791		1792	

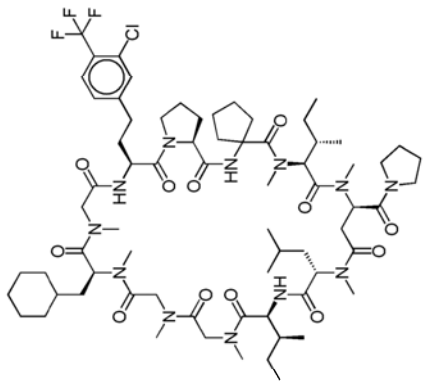
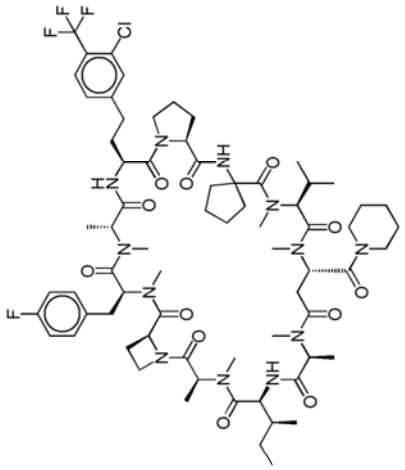
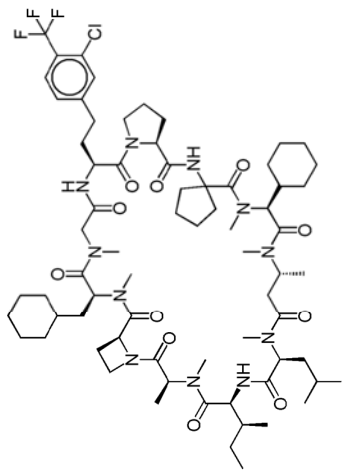
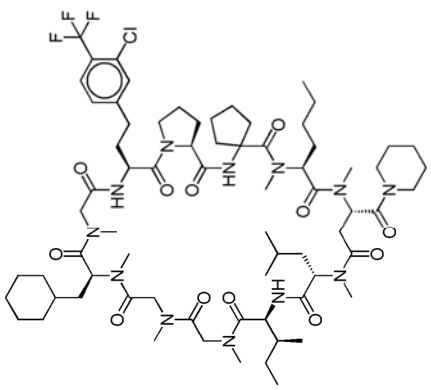
1793		1794	
1795		1796	

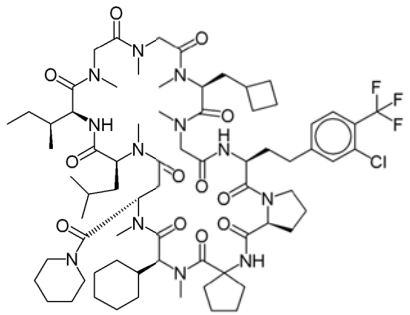
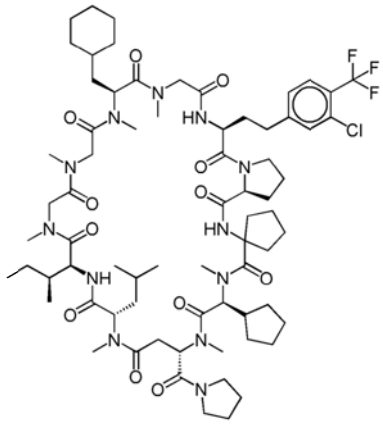
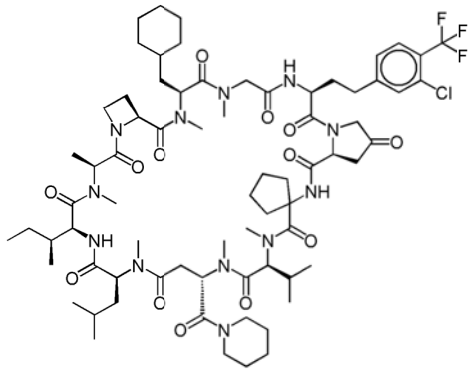
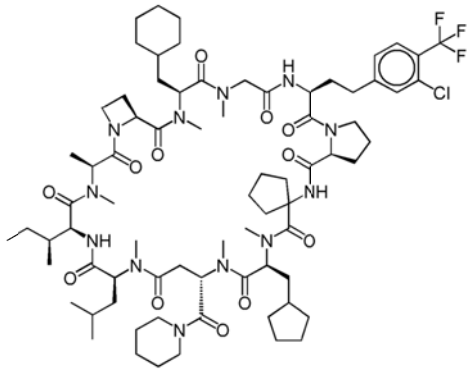
1797		1798	
1799		1800	

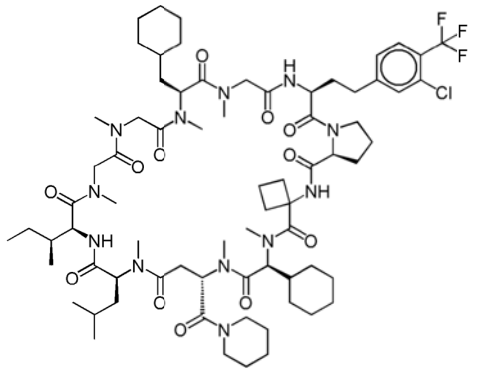
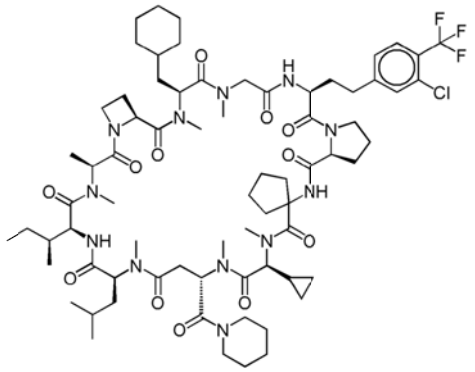
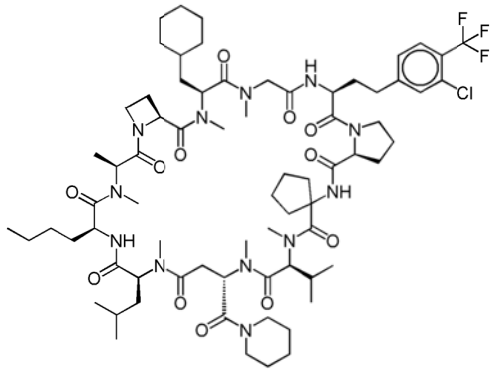
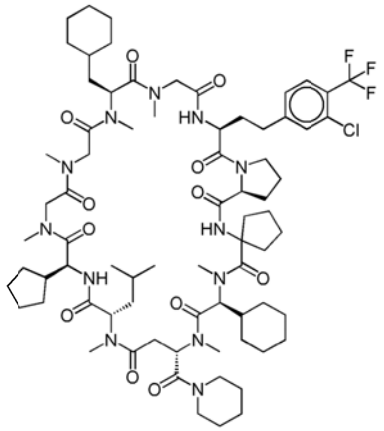
1801		1802	
1803		1804	

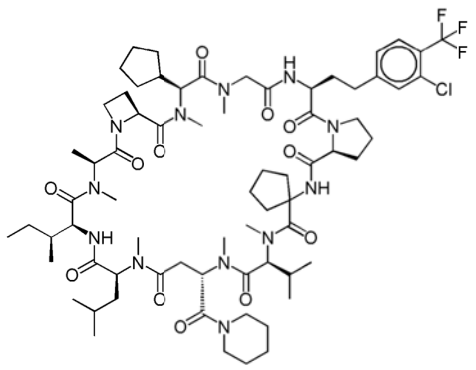
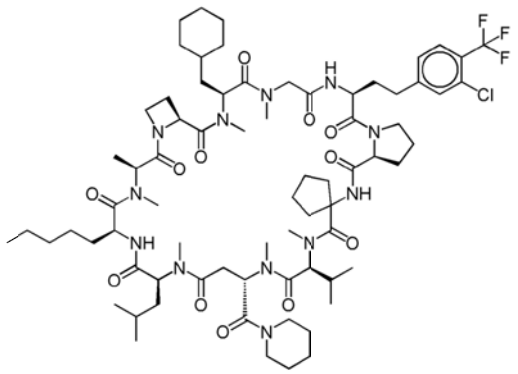
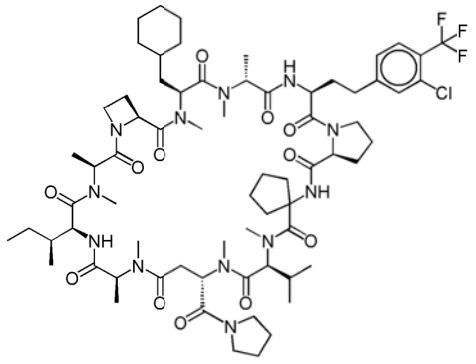
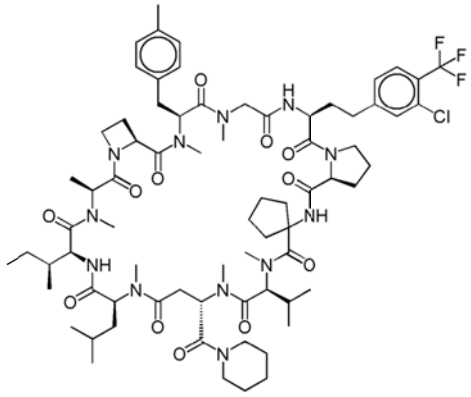
1805		1806	
1807		1808	

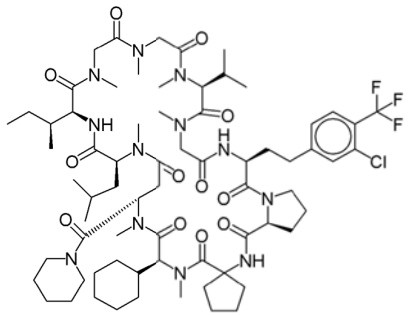
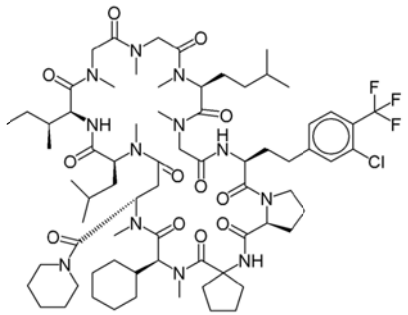
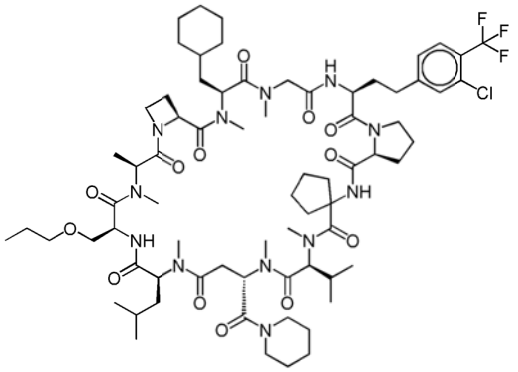
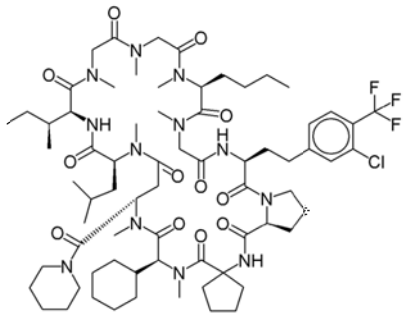
1809		1810	
1811		1812	

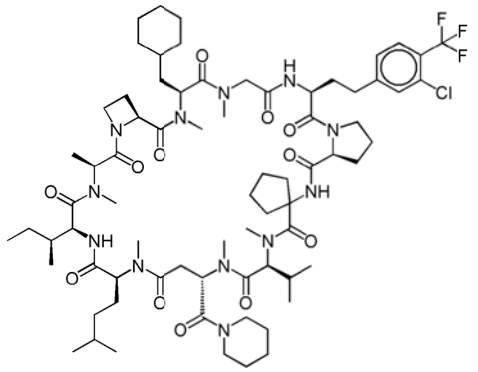
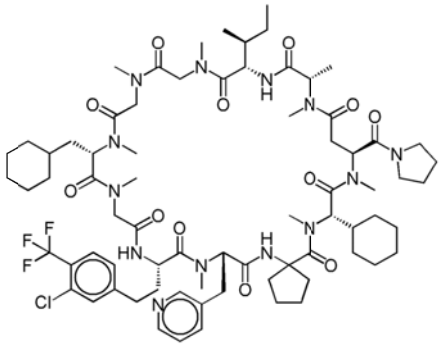
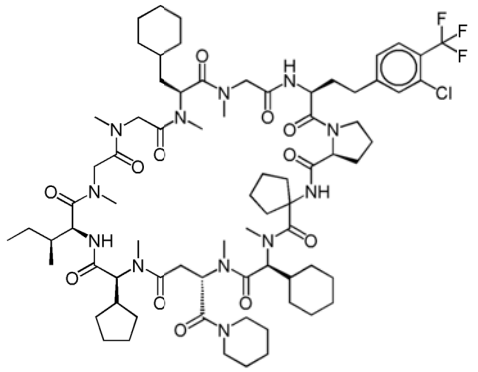
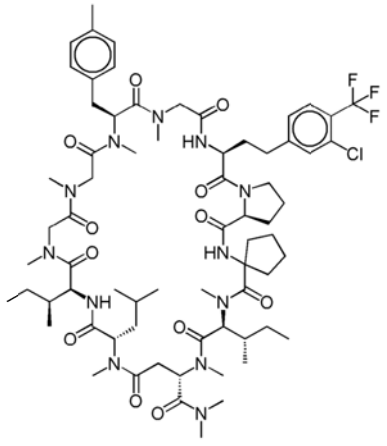
	
1814	1816
	
1813	1815

1817		1818	
1819		1820	

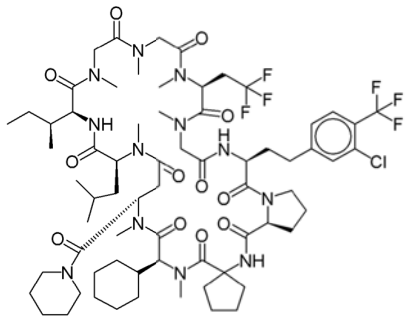
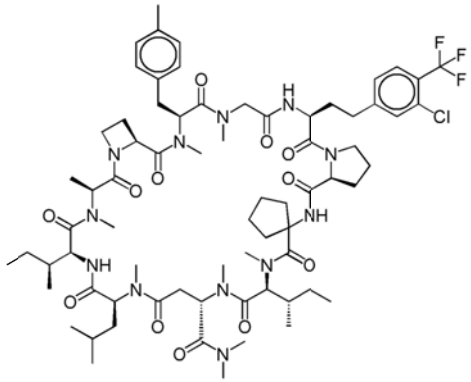
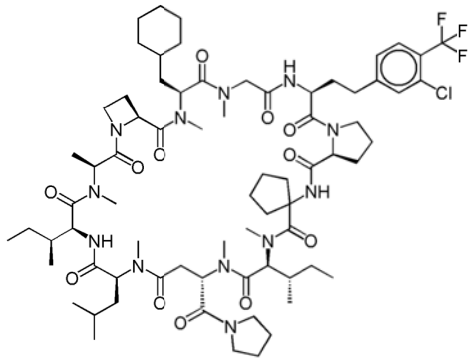
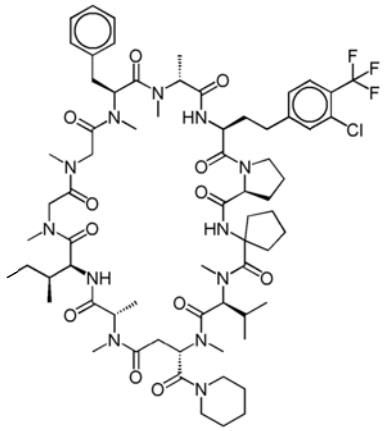
1821		1822	
1823		1824	

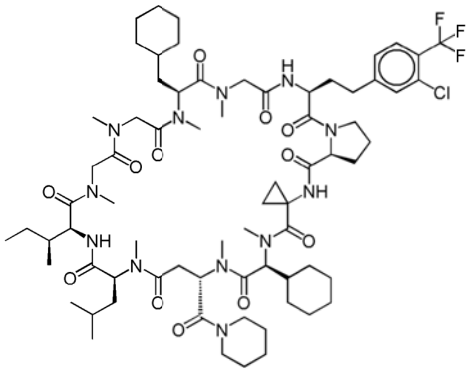
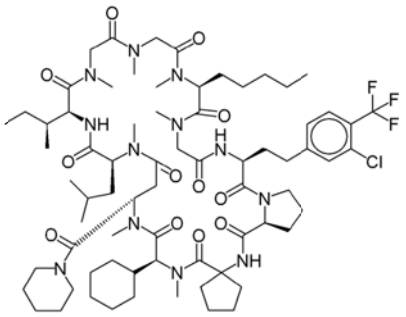
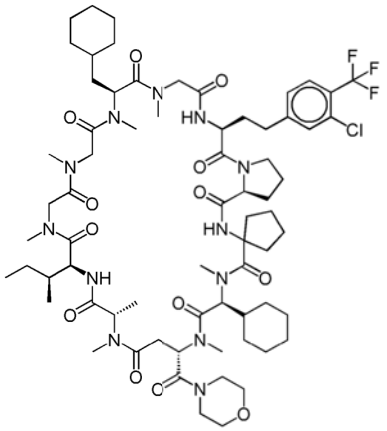
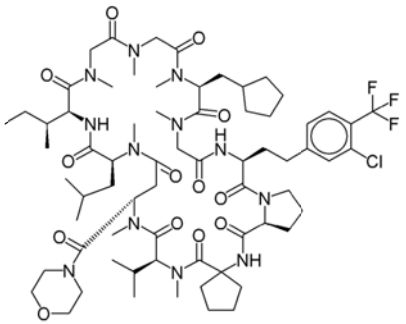
1825		1826	
1827		1828	

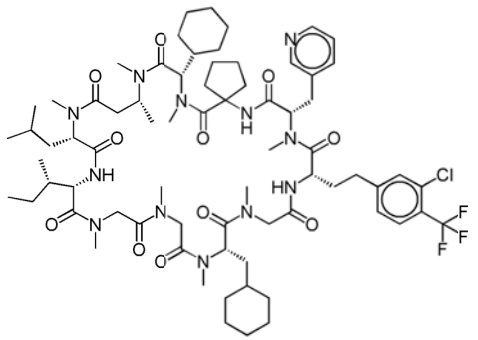
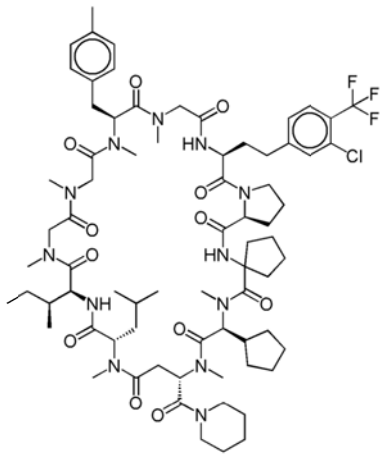
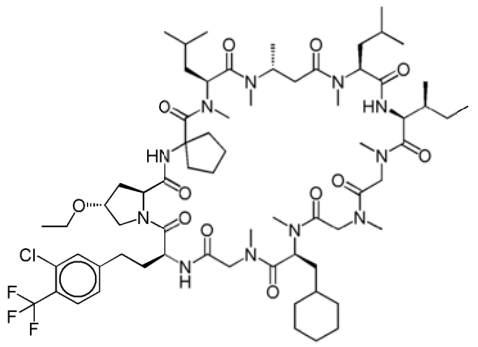
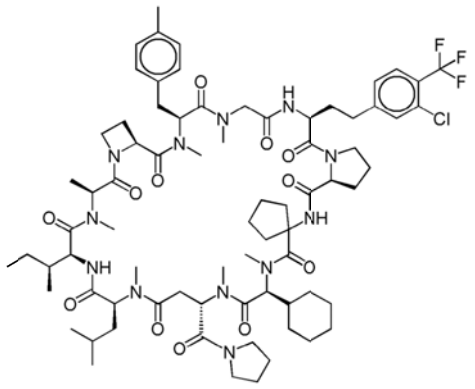
1829		1830	
1831		1832	

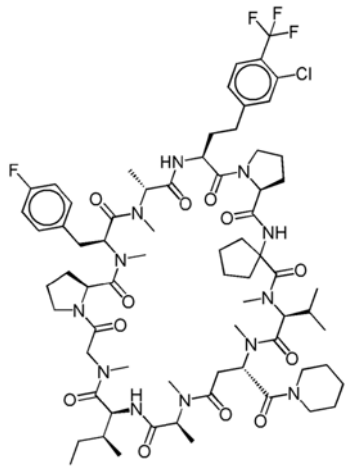
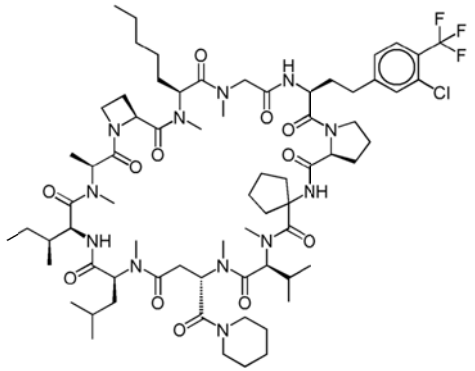
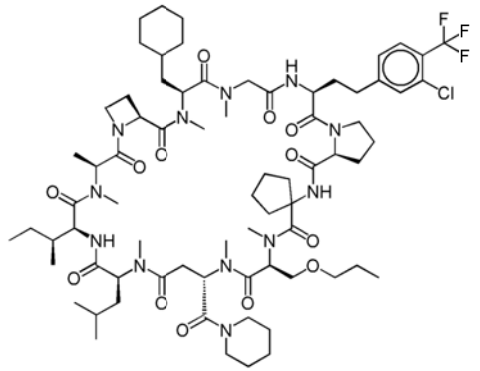
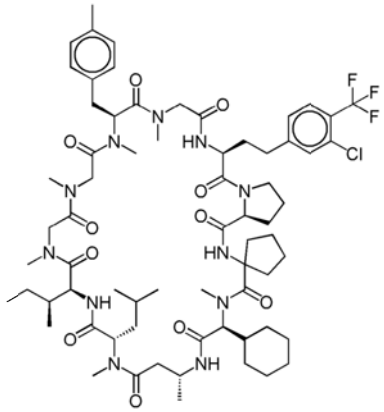
1833		1834	
1835		1836	

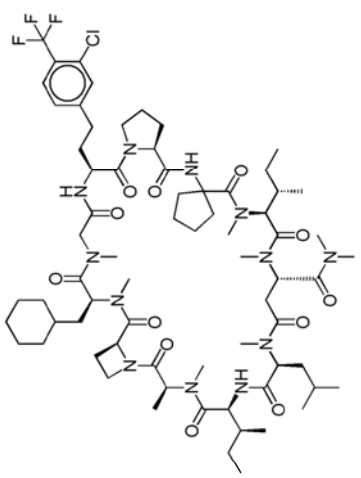
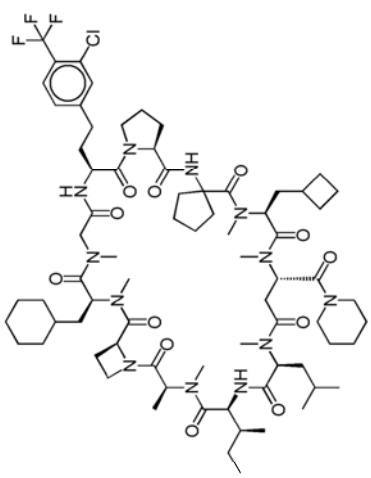
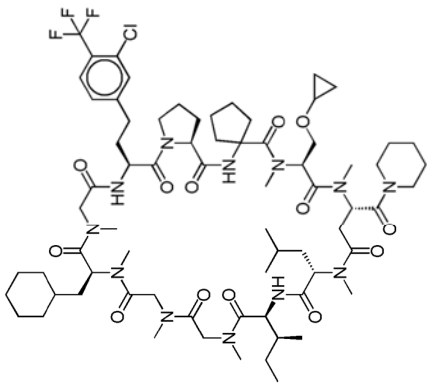
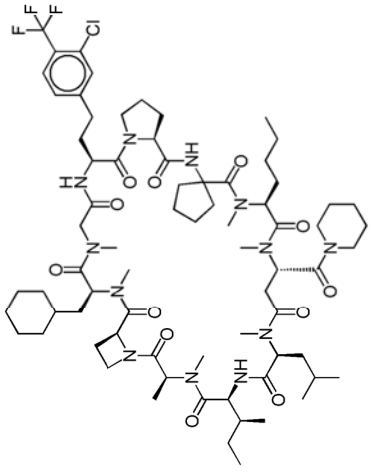
1838	1840
1837	1839

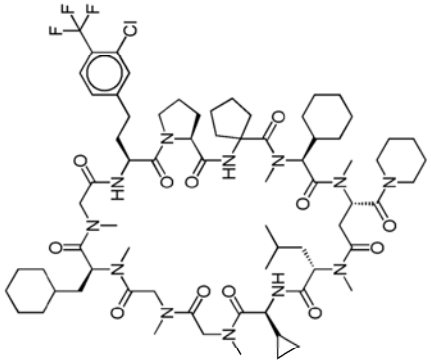
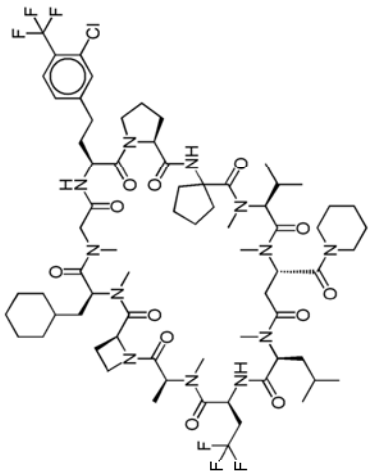
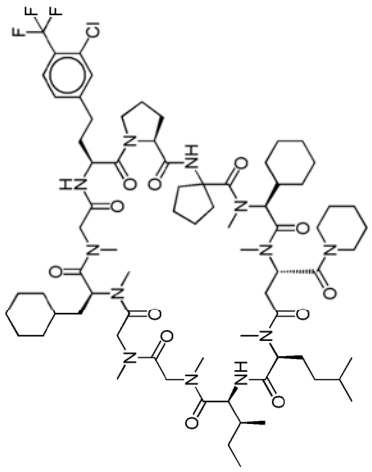
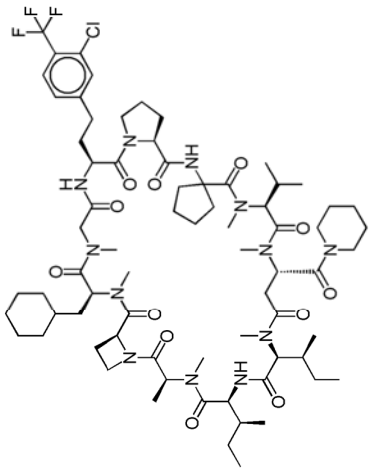
1841		1842	
1843		1844	

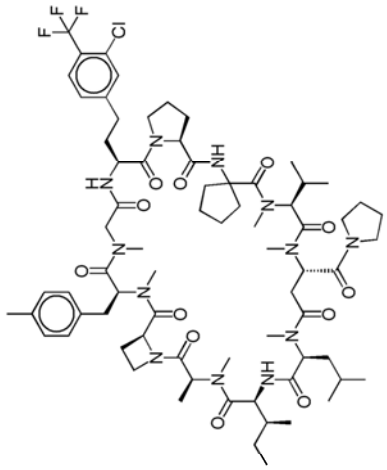
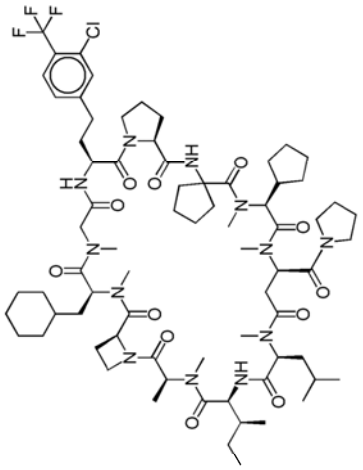
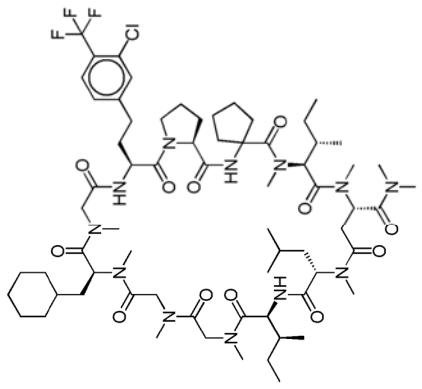
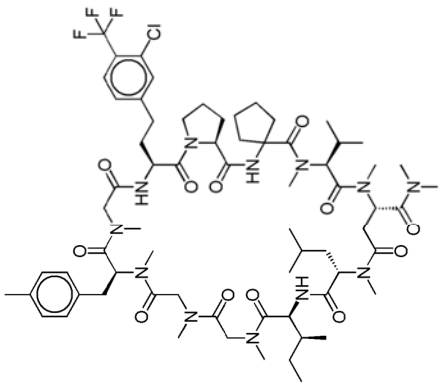
1845		1846	
1847		1848	

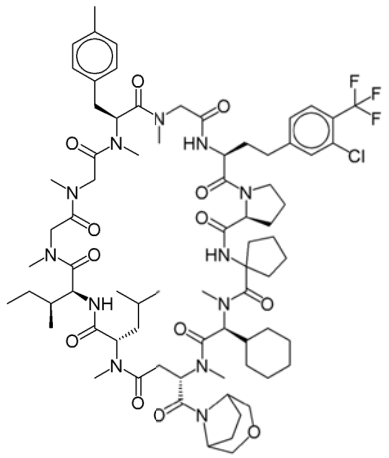
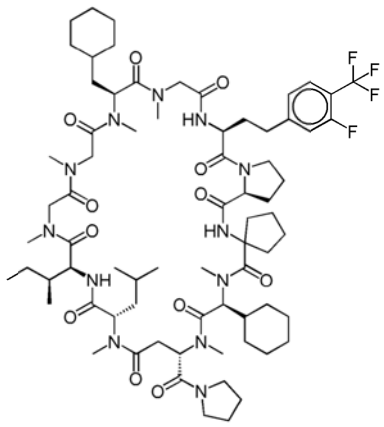
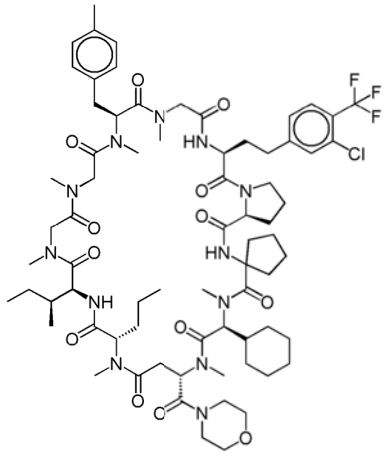
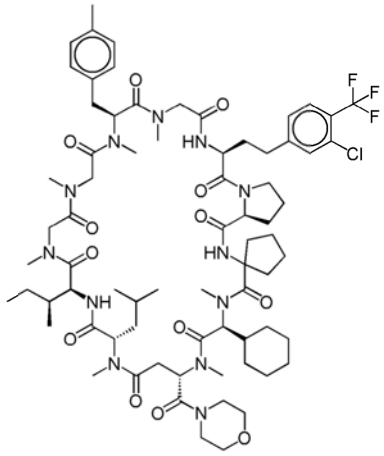
1849		1850	
1851		1852	

1853		1854	
1855		1856	

	
1858	1860
	
1857	1859

	
1862	1864
	
1861	1863

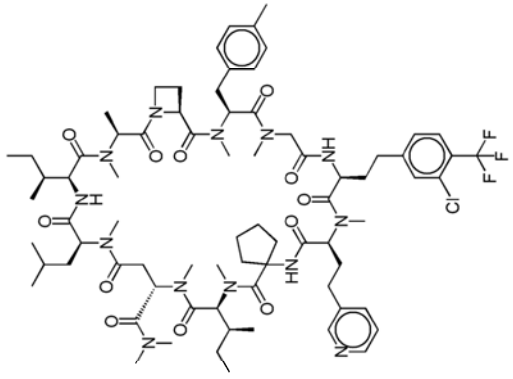
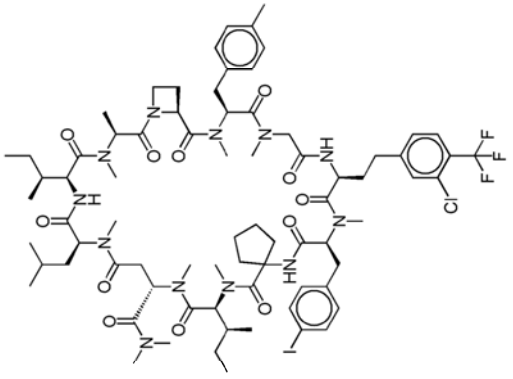
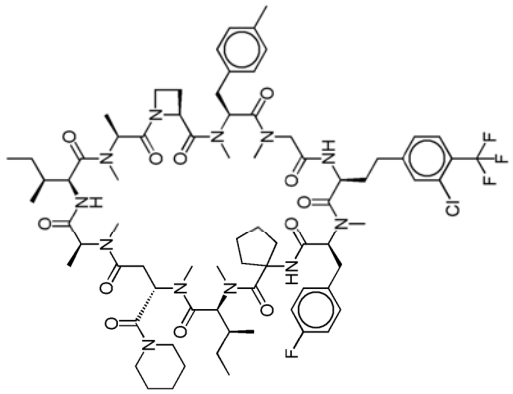
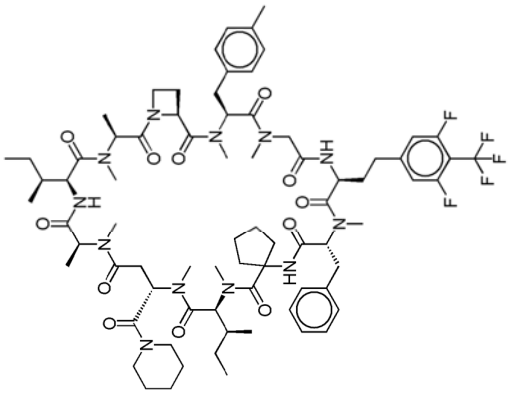
	
1866	1868
	
1865	1867

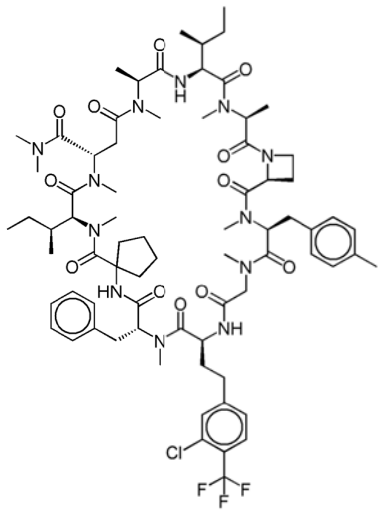
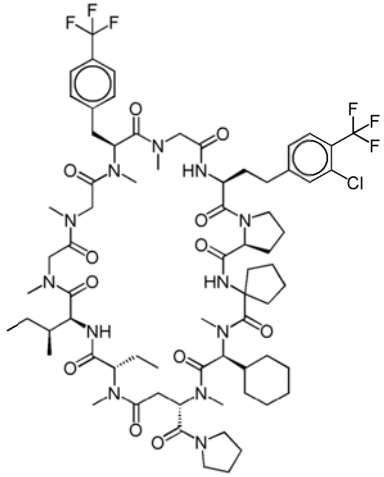
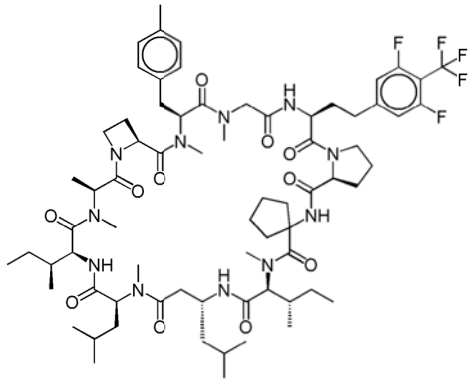
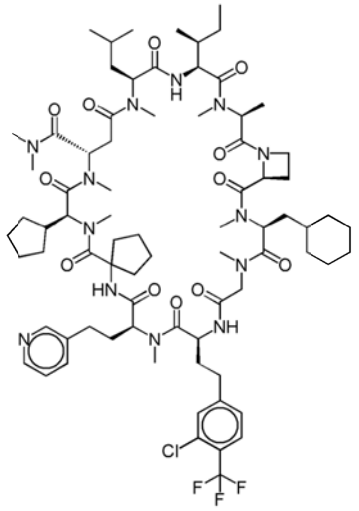
1869		1870	
1871		1872	

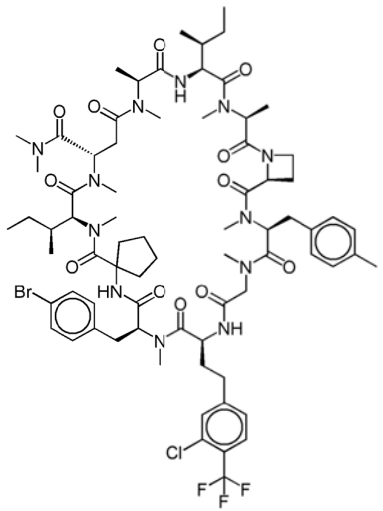
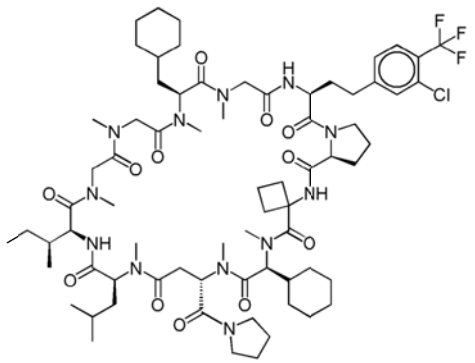
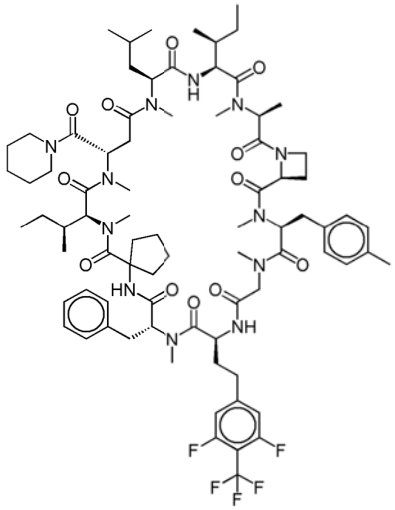
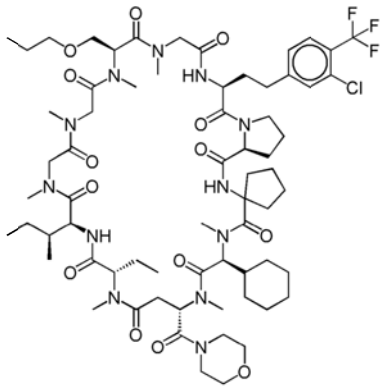
1874	1876
1873	1875

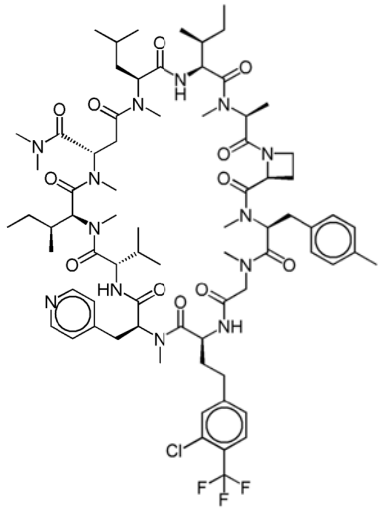
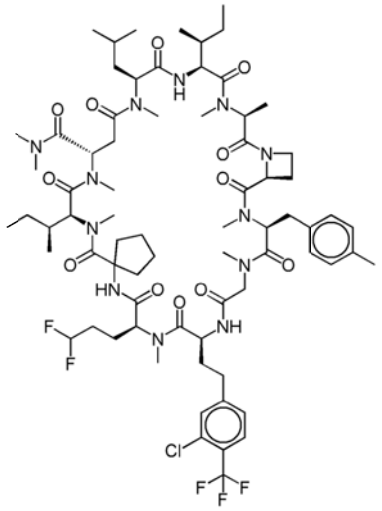
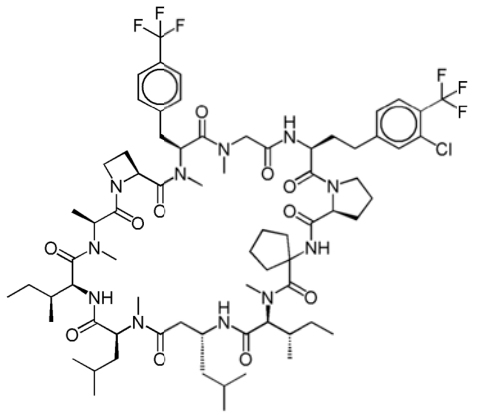
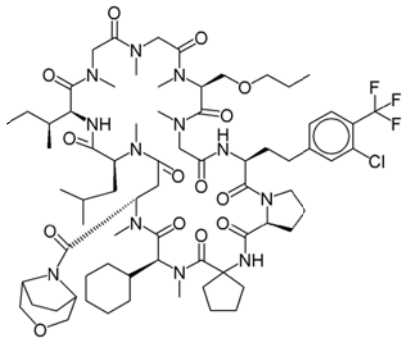
1878	1880
1877	1879

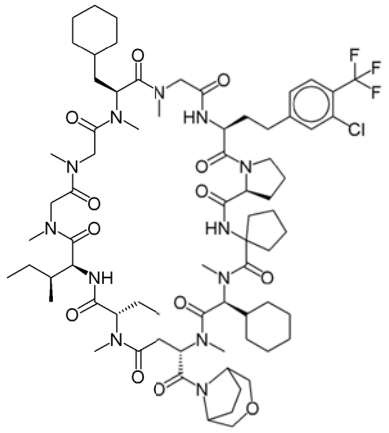
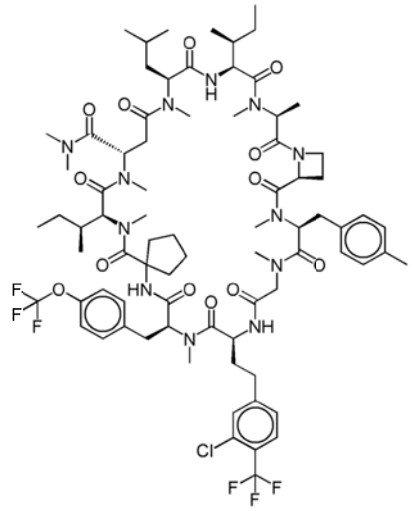
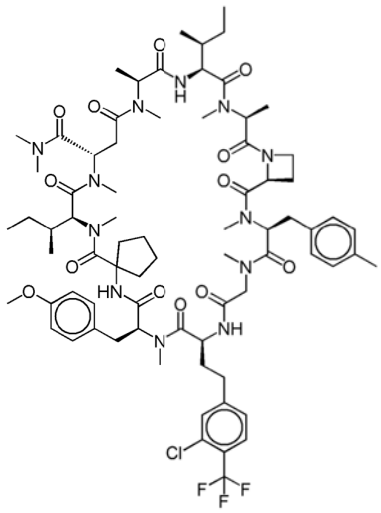
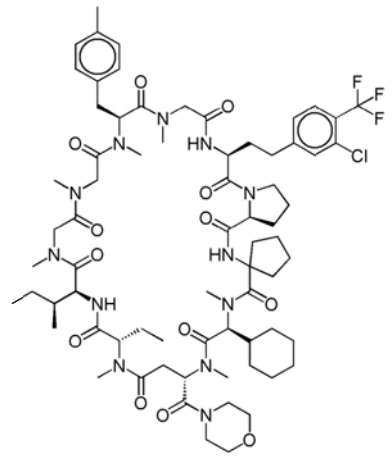
1882	1884
1881	1883

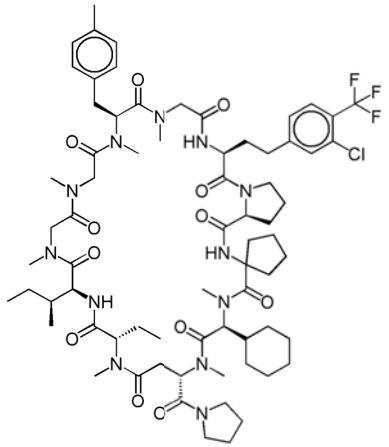
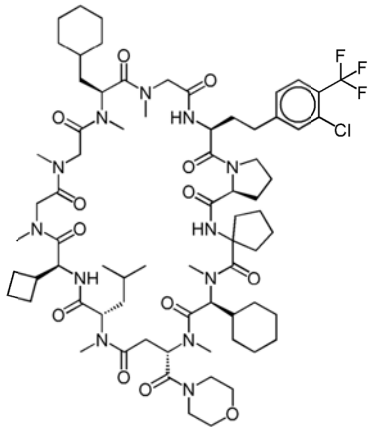
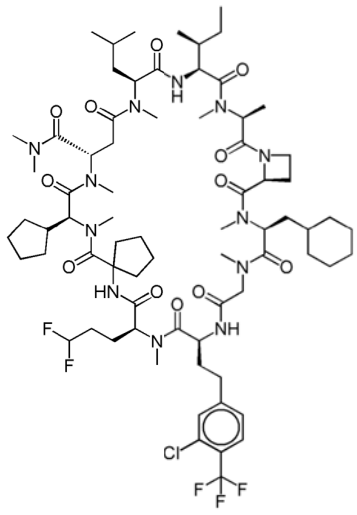
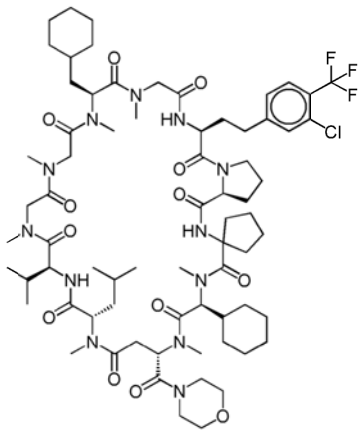
	
1886	1888
	
1885	1887

1889		1890	
1891		1892	

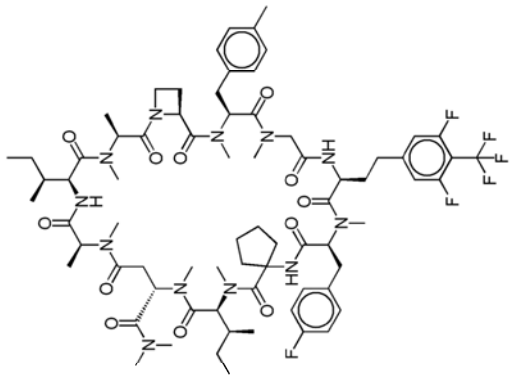
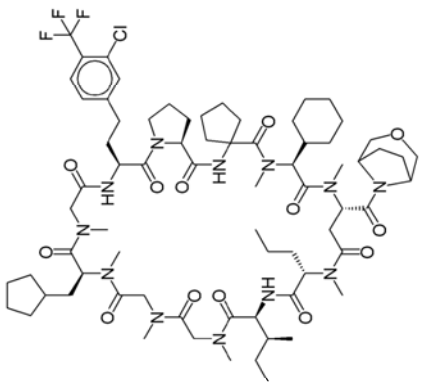
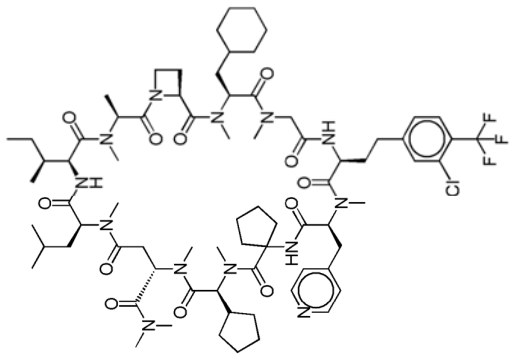
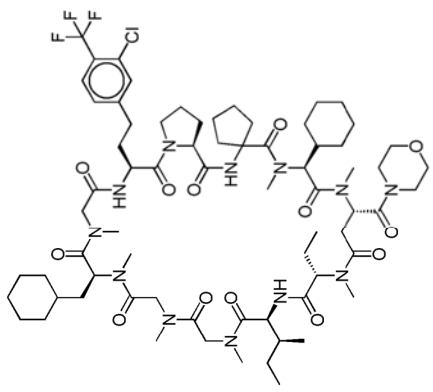
1893		1894	
1895		1896	

1897		1898	
1899		1900	

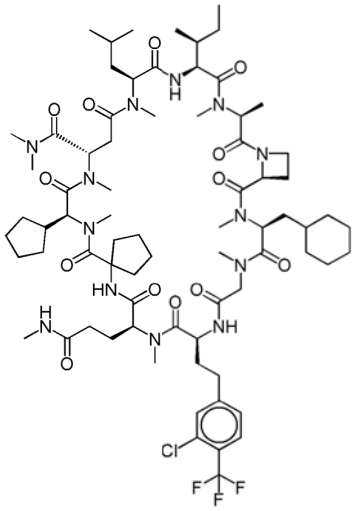
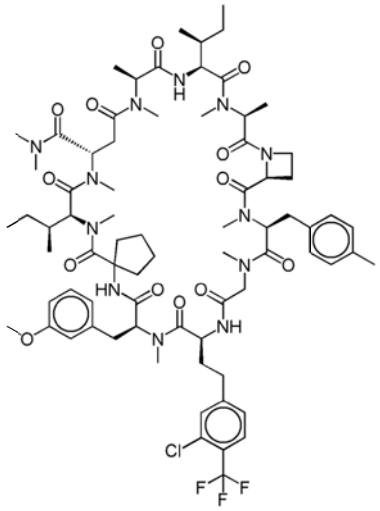
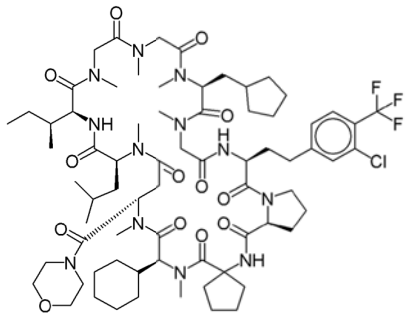
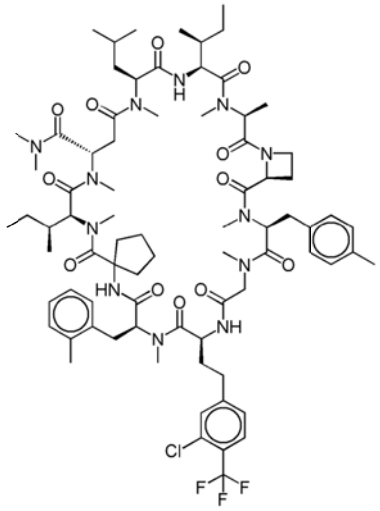
1901		1902	
1903		1904	

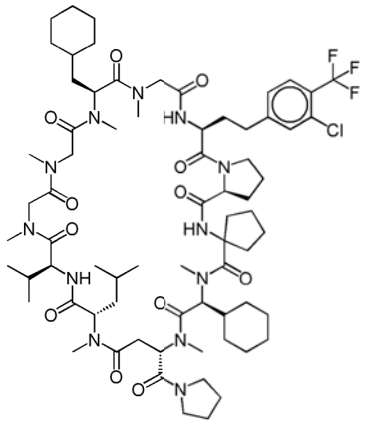
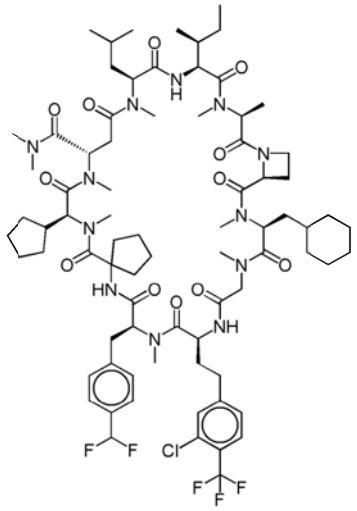
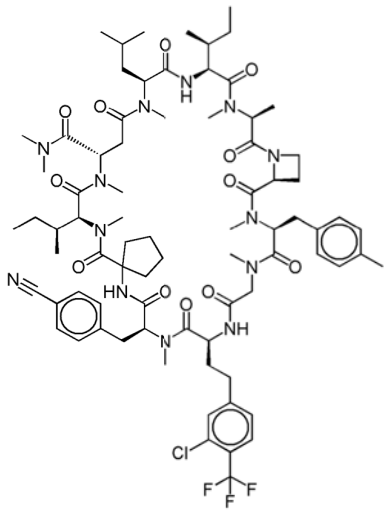
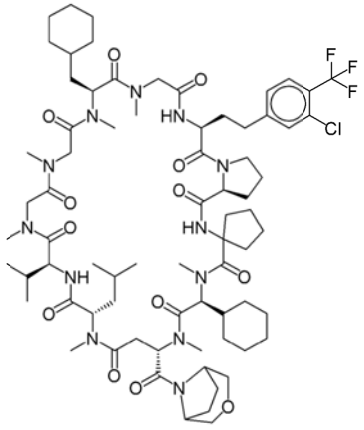
1905		1906	
1907		1908	

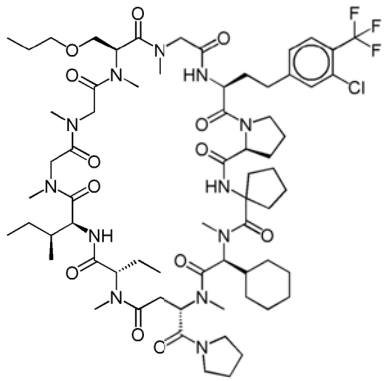
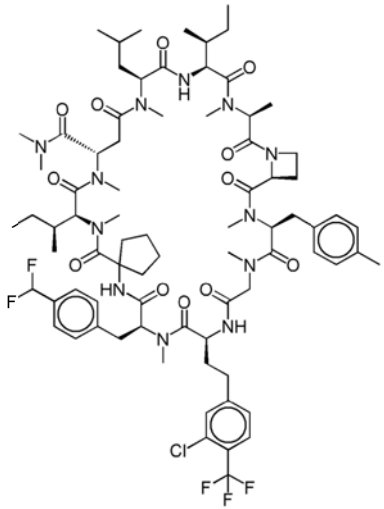
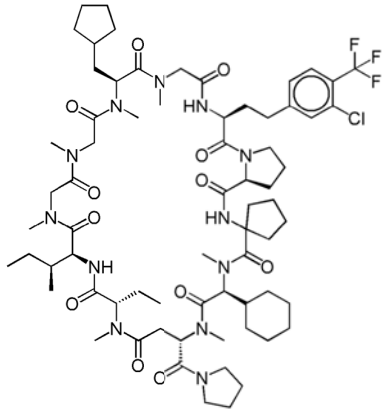
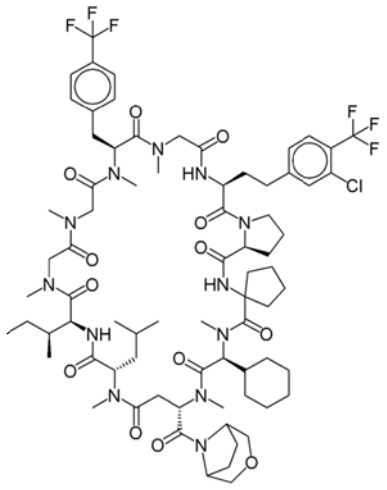
1910	1912
1909	1911

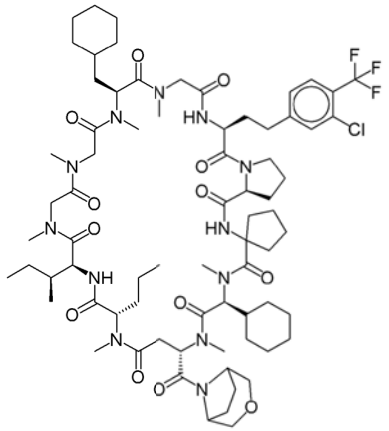
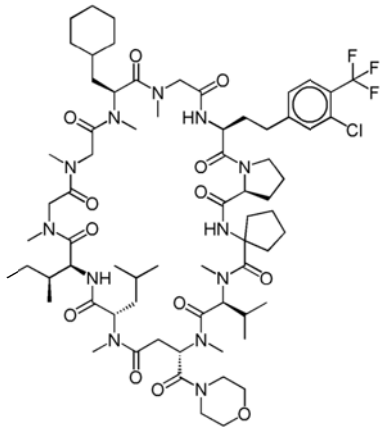
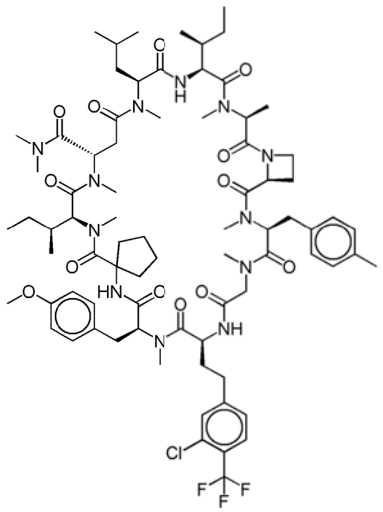
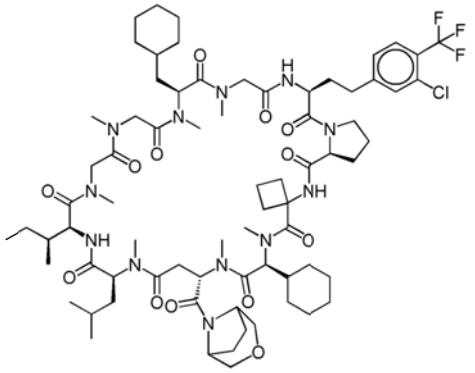
	
1914	1916
	
1913	1915

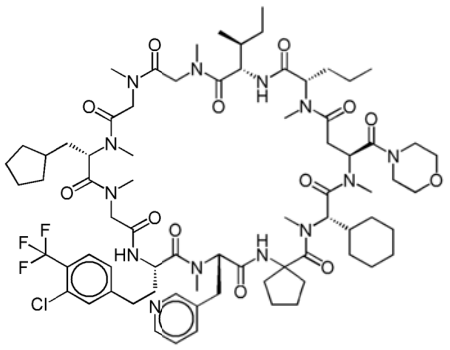
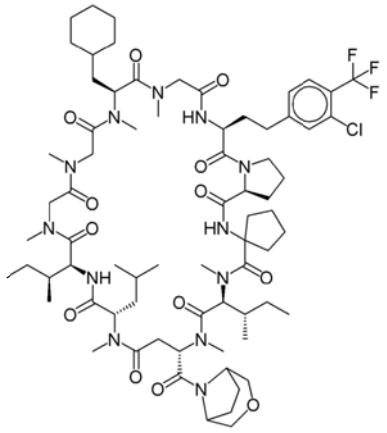
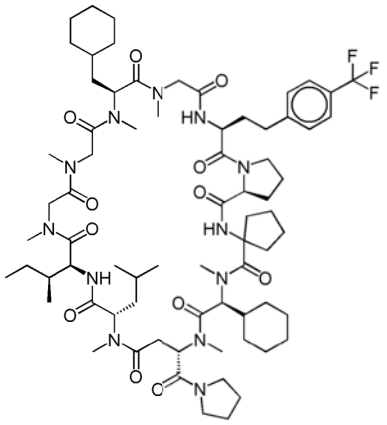
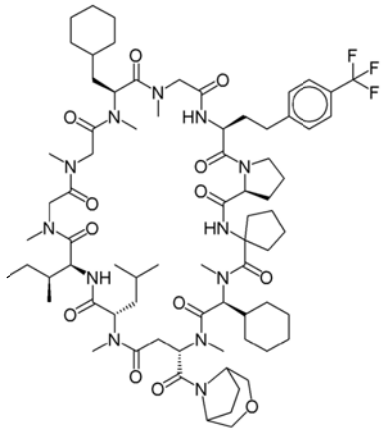
1918	1920
1917	1919

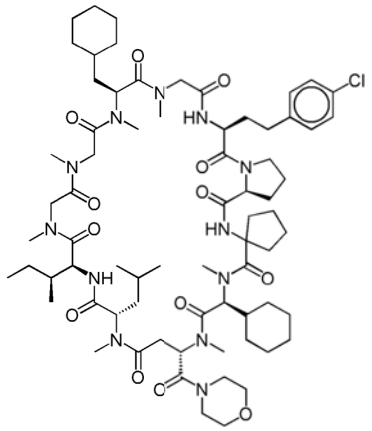
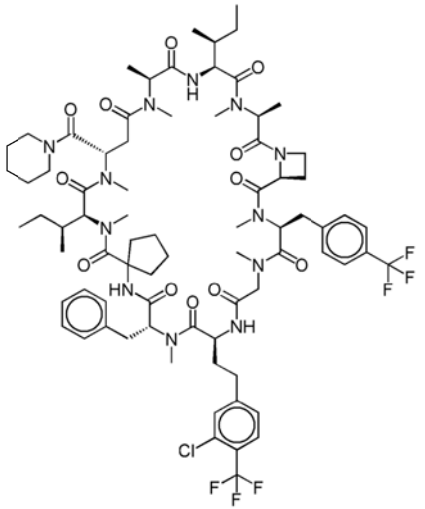
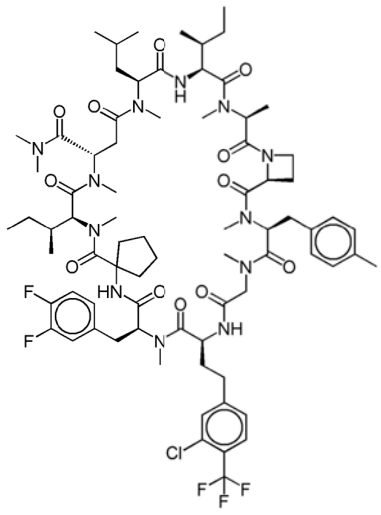
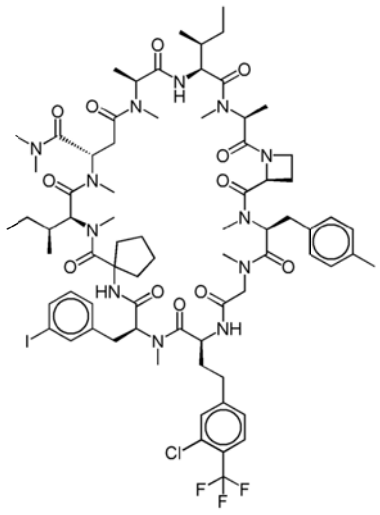
1921		1922	
1923		1924	

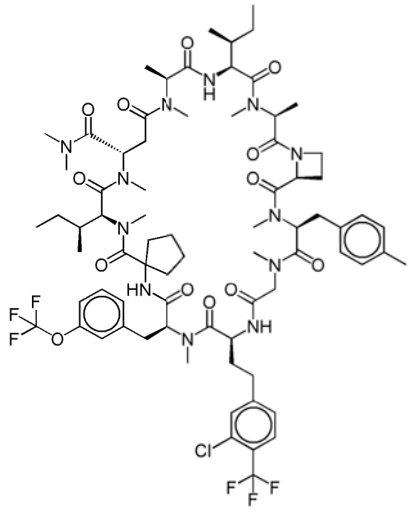
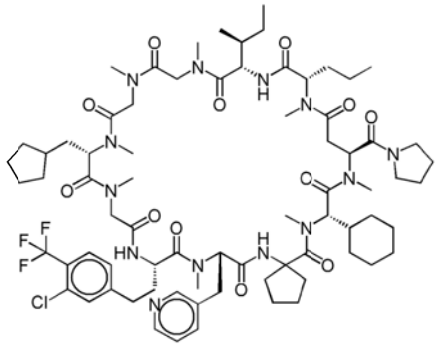
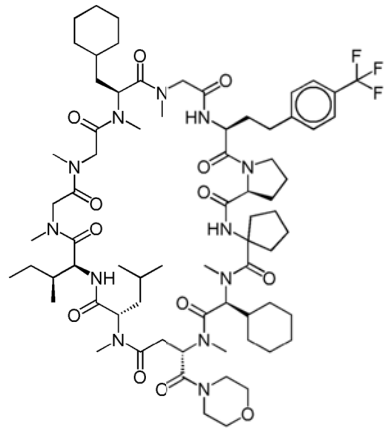
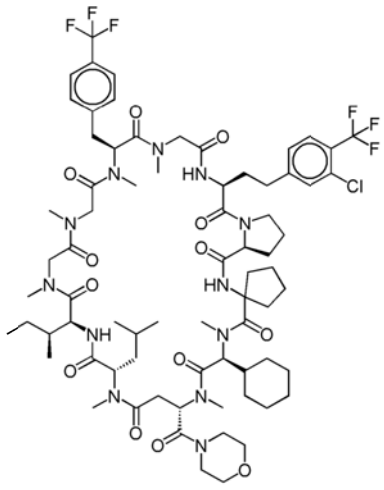
1925		1926	
1927		1928	

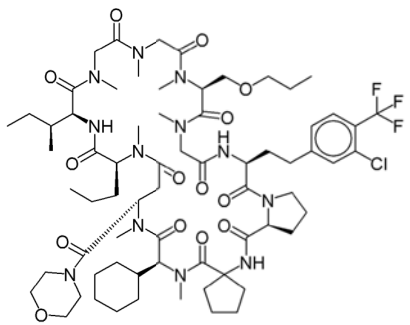
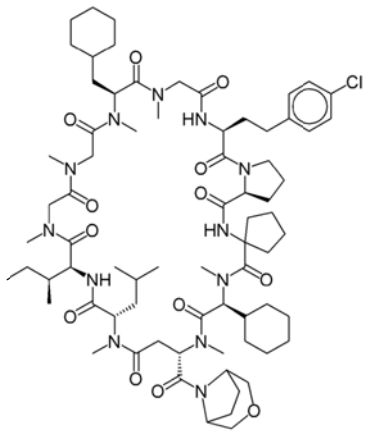
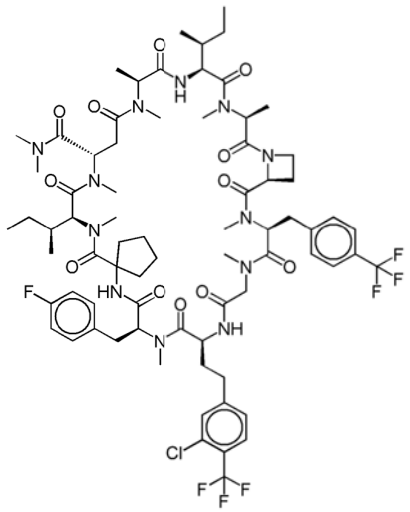
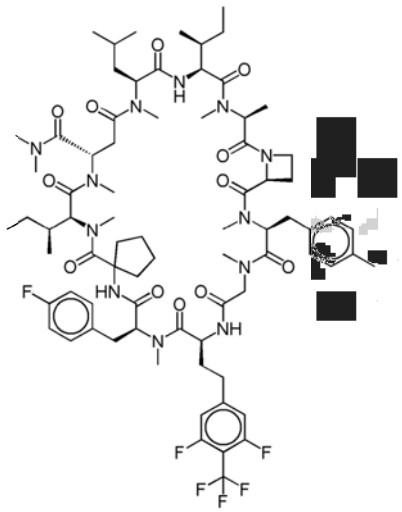
1929		1930	
1931		1932	

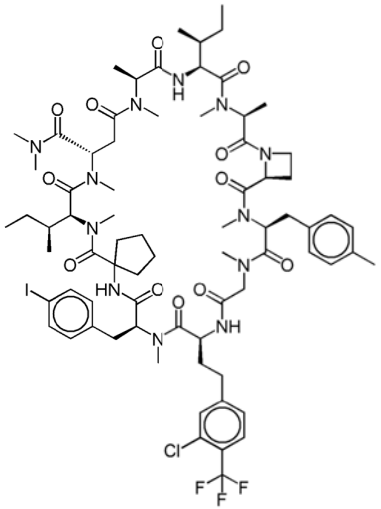
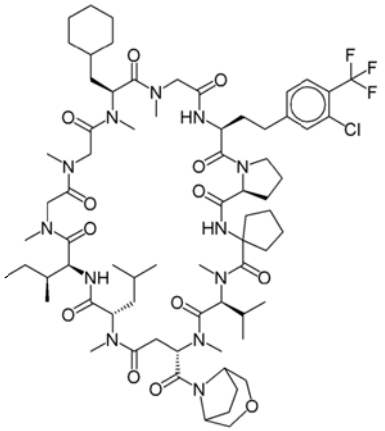
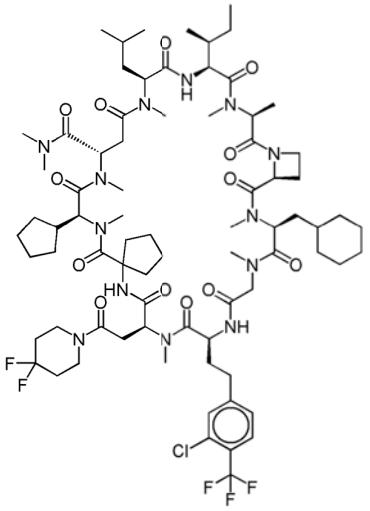
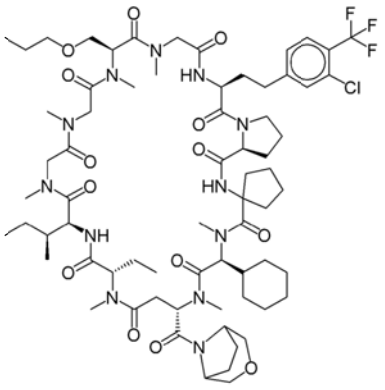
1933		1934	
1935		1936	

1937		1938	
1939		1940	

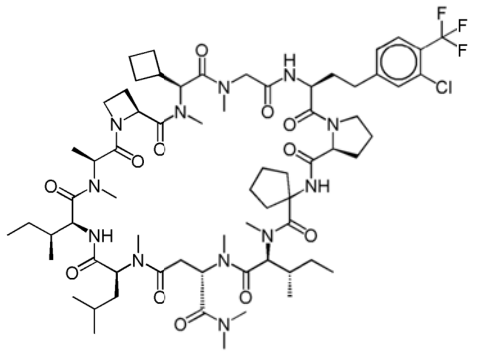
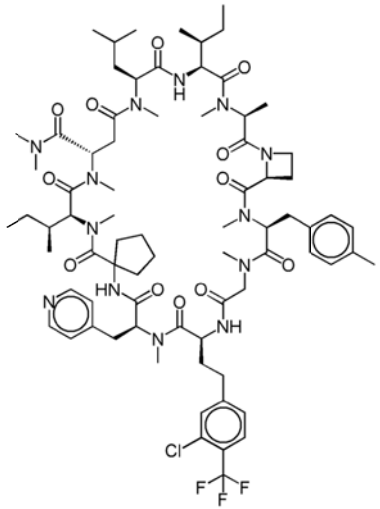
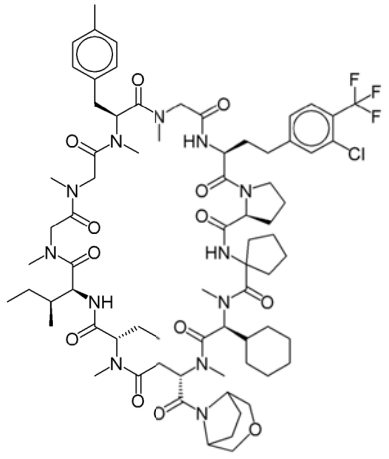
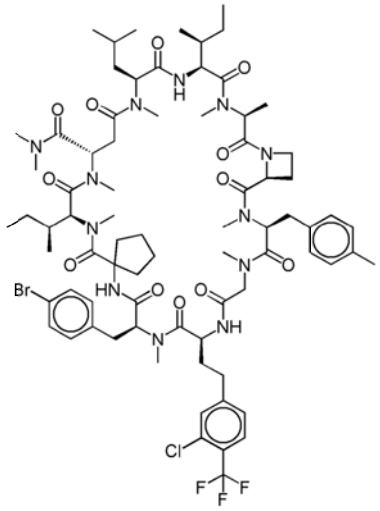
1941		1942	
1943		1944	

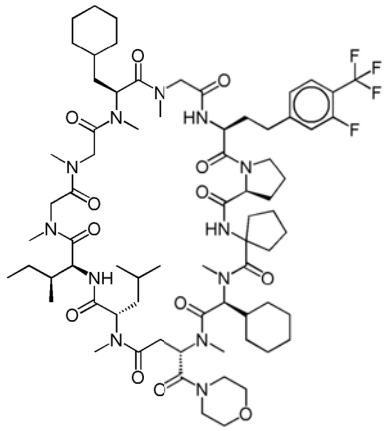
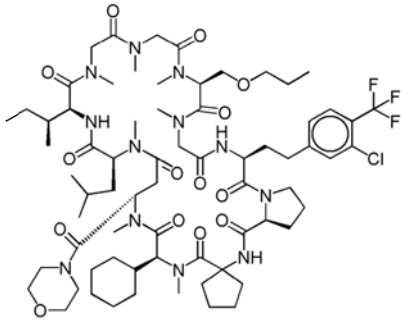
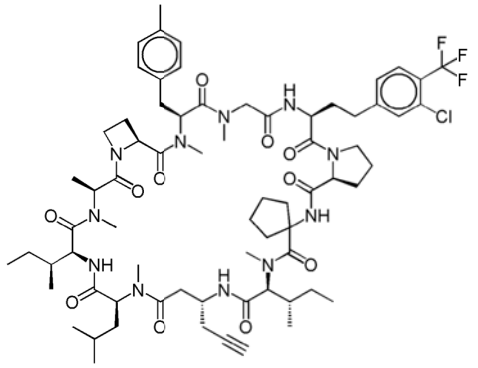
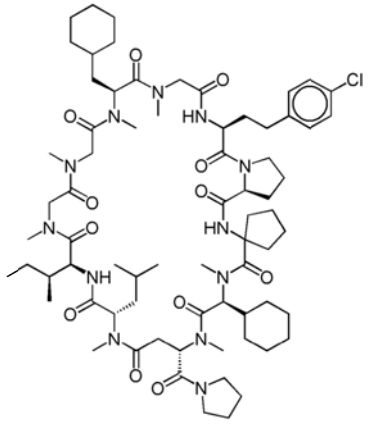
1945		1946	
1947		1948	

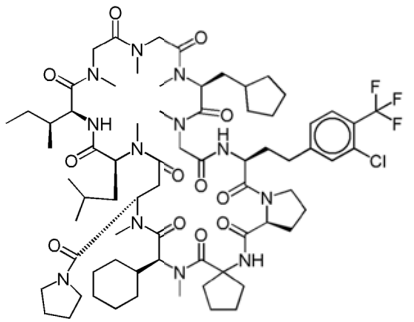
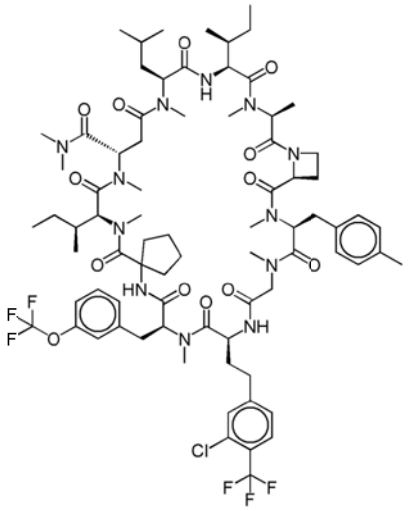
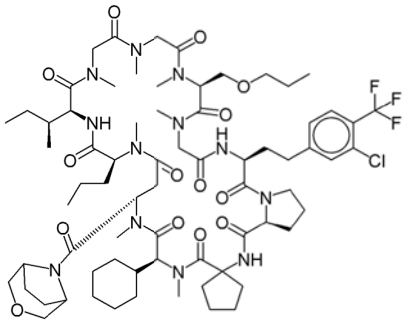
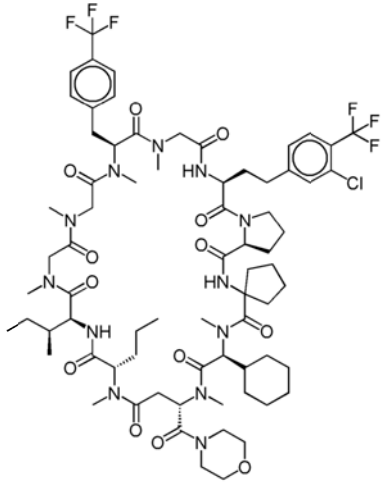
1949		1950	
1951		1952	

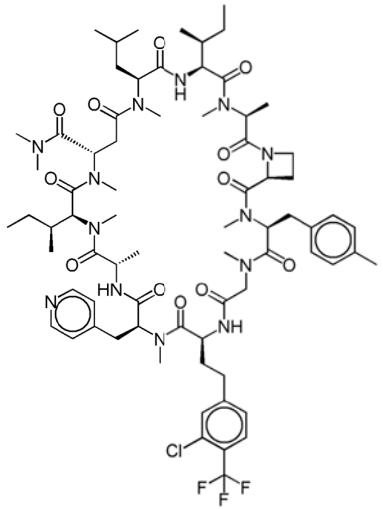
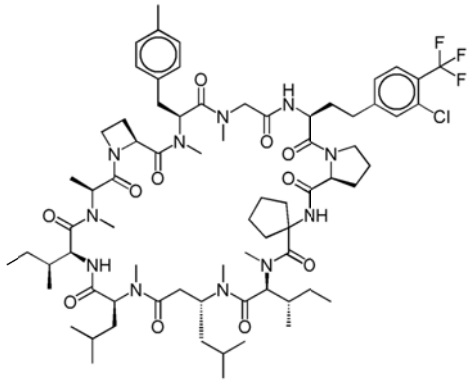
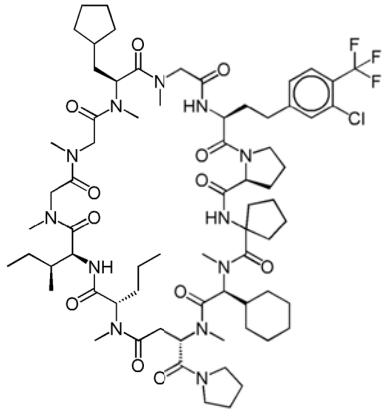
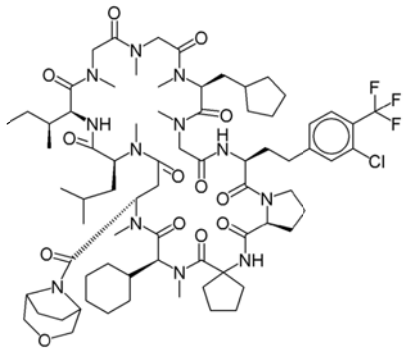
1953		1954	
1955		1956	

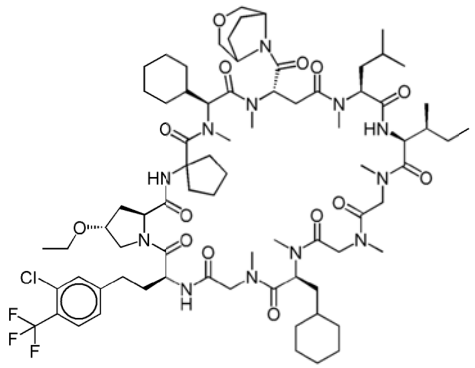
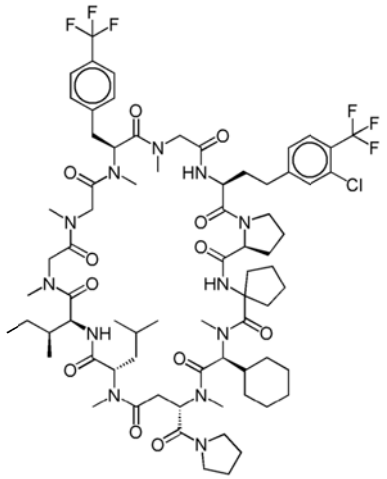
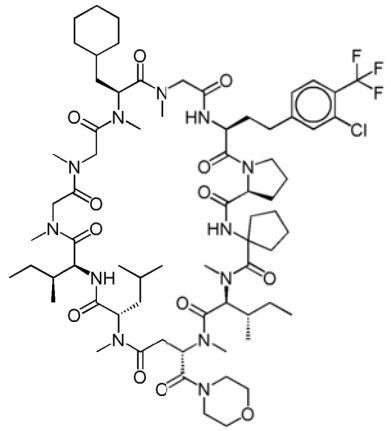
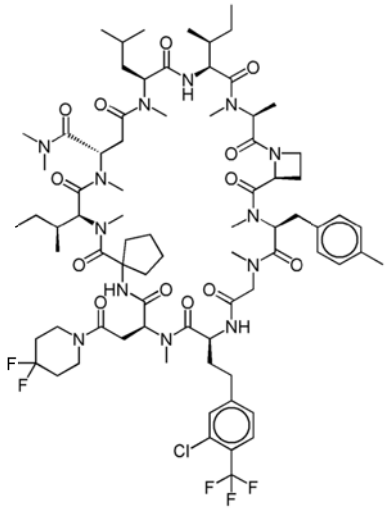
1958	1960
1957	1959

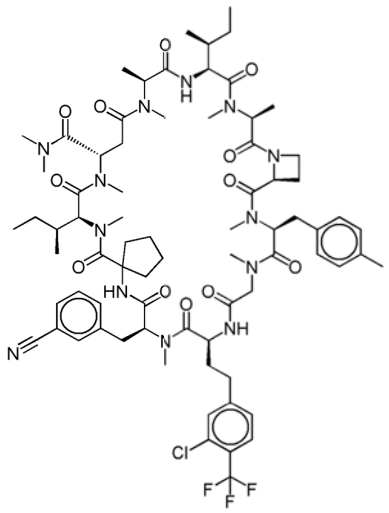
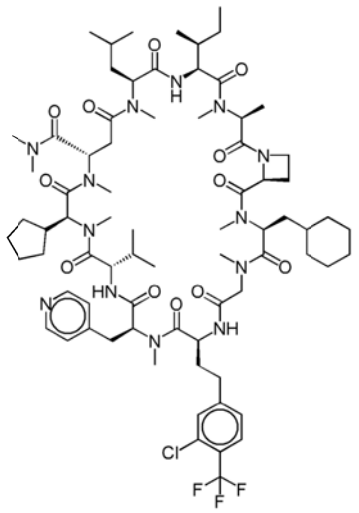
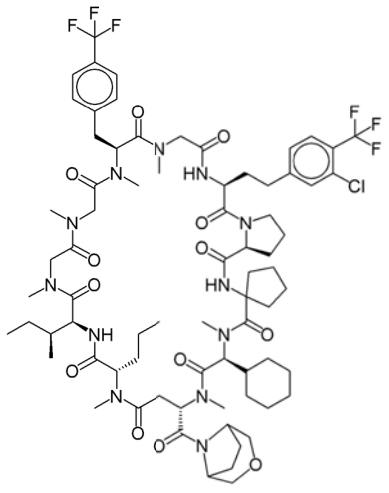
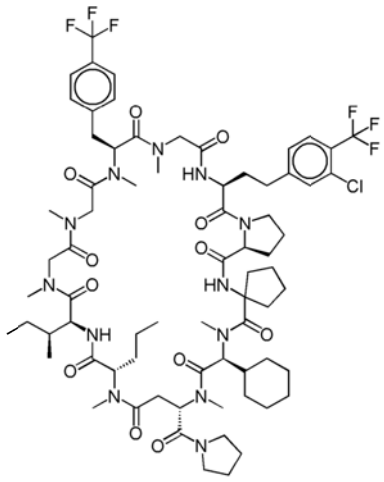
1961		1962	
1963		1964	

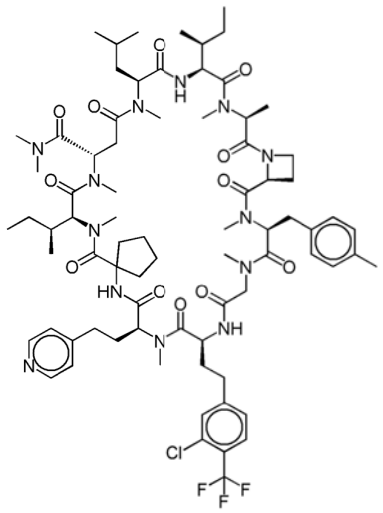
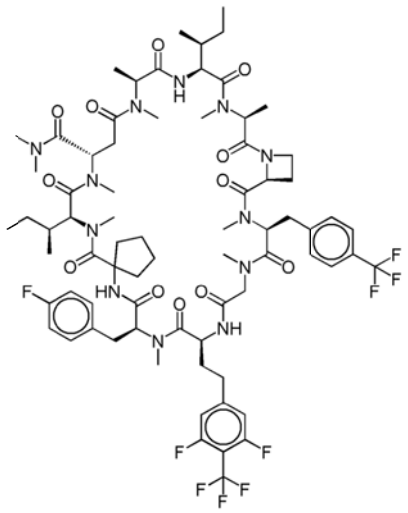
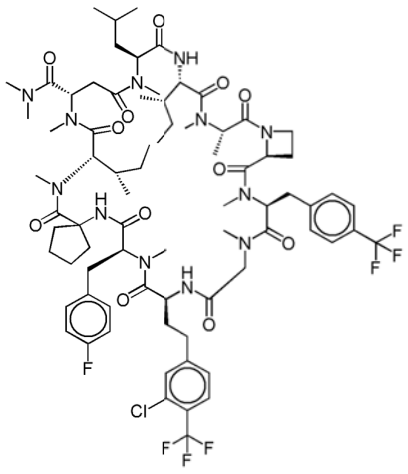
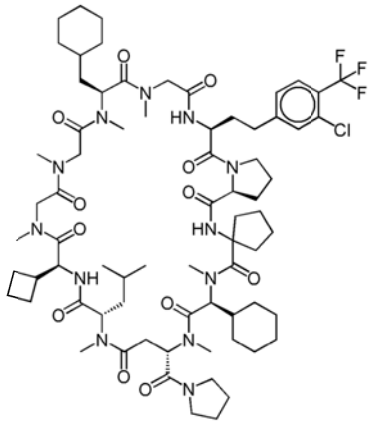
1965		1966	
1967		1968	

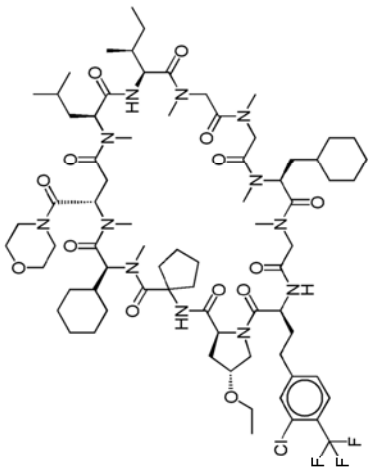
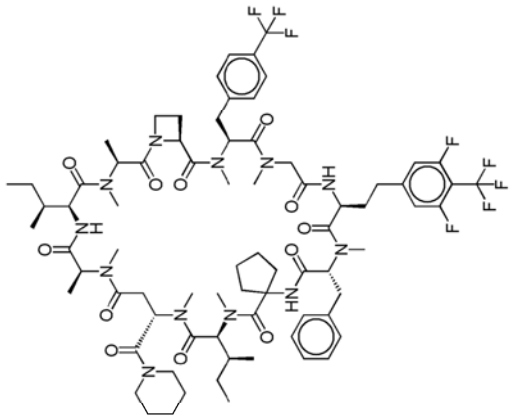
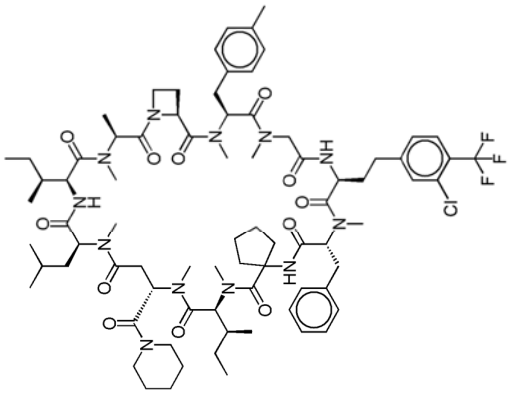
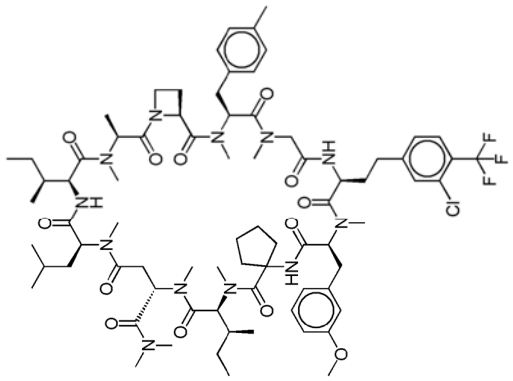
1969		1970	
1971		1972	

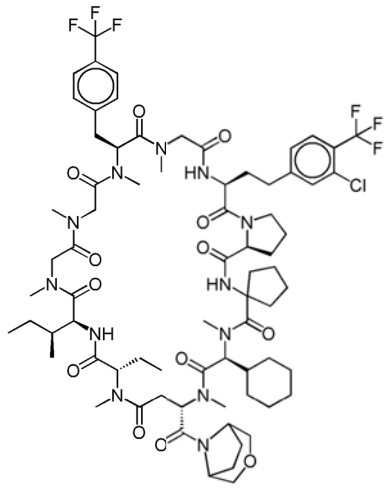
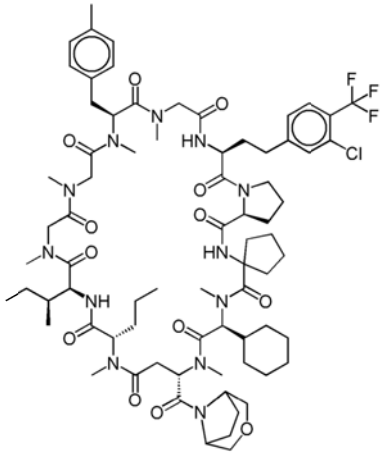
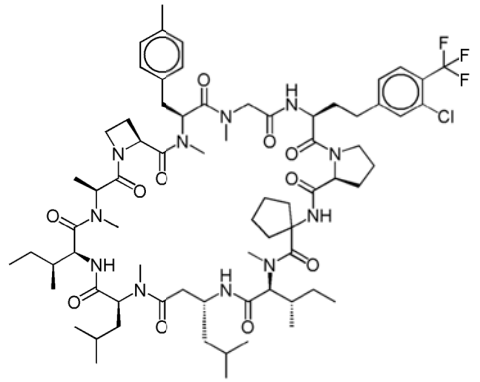
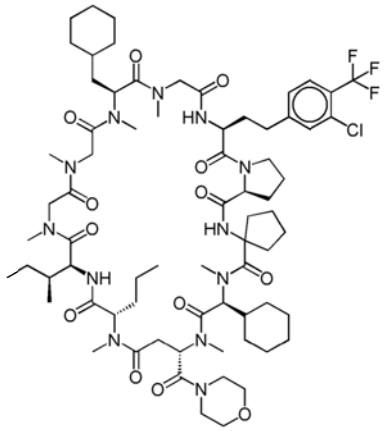
1973		1974	
1975		1976	

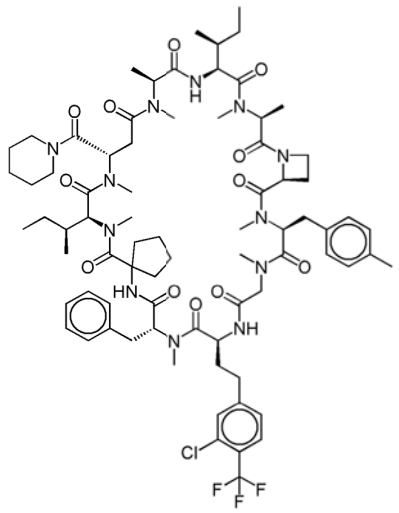
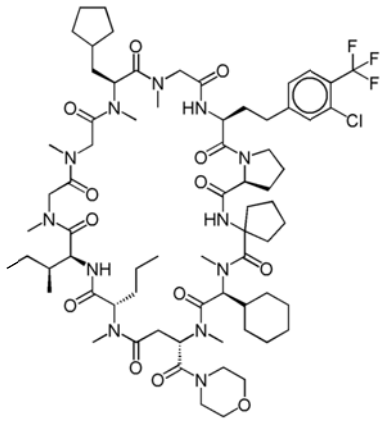
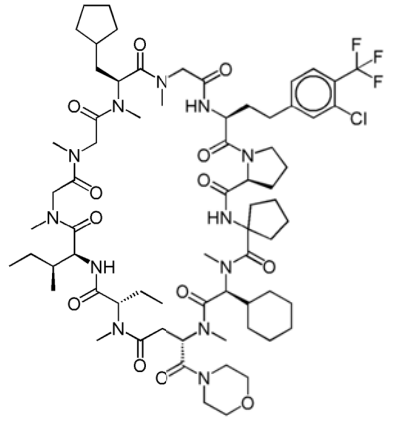
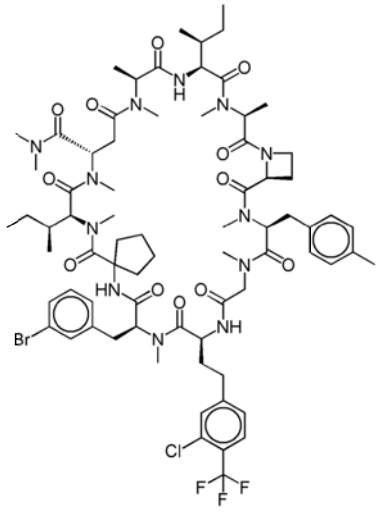
1977		1978	
1979		1980	

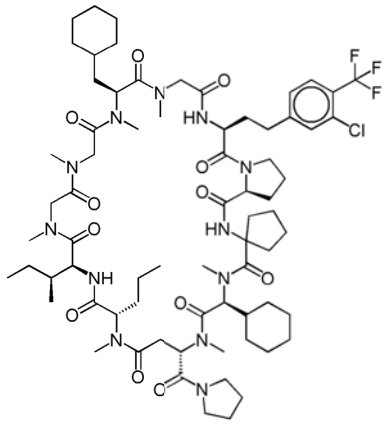
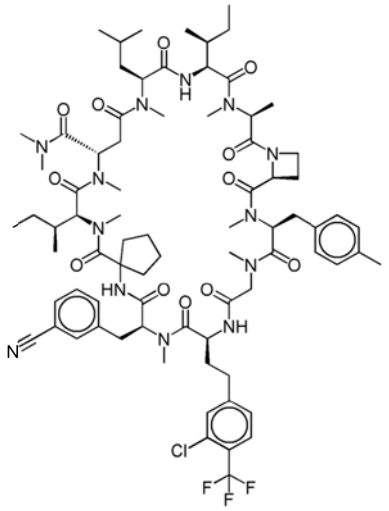
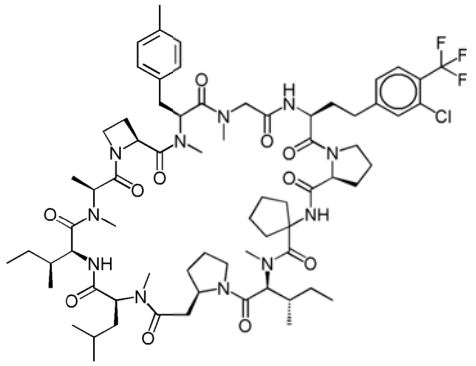
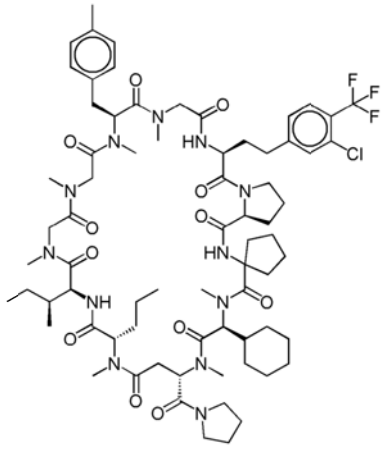
1981		1982	
1983		1984	

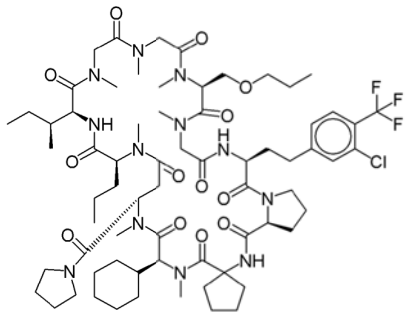
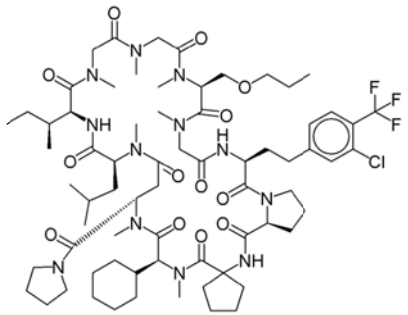
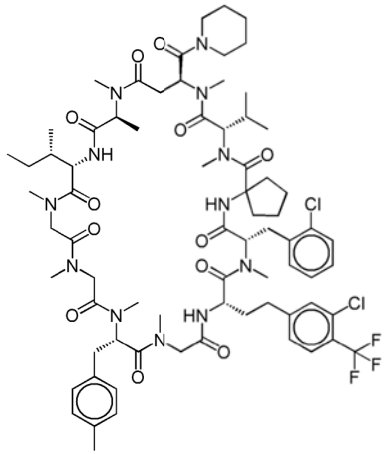
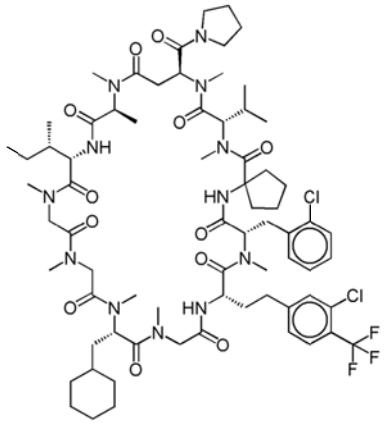
1985		1986	
1987		1988	

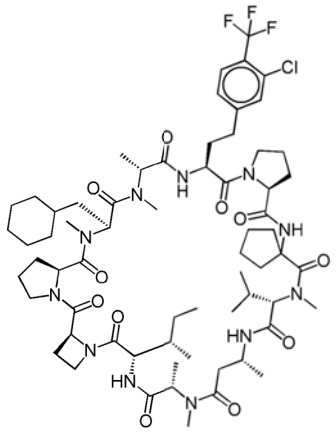
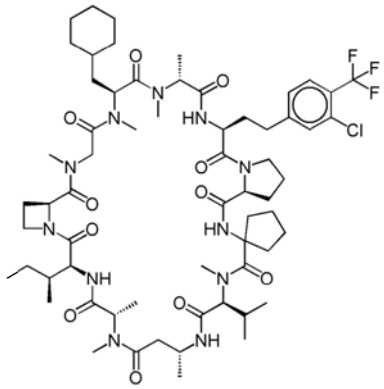
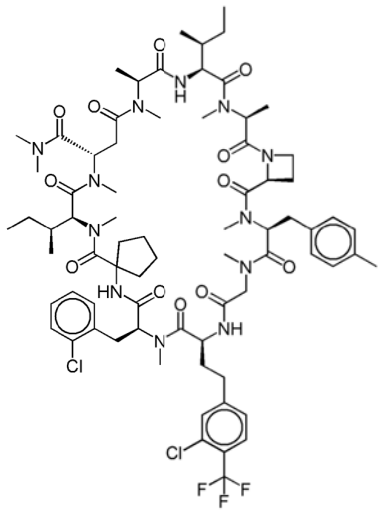
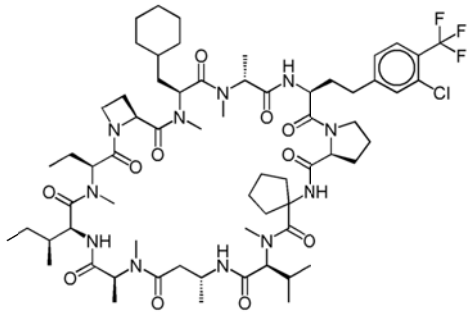
	
1990	1992
	
1989	1991

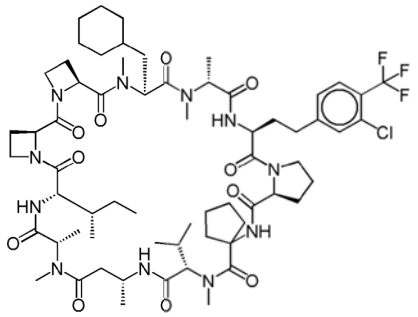
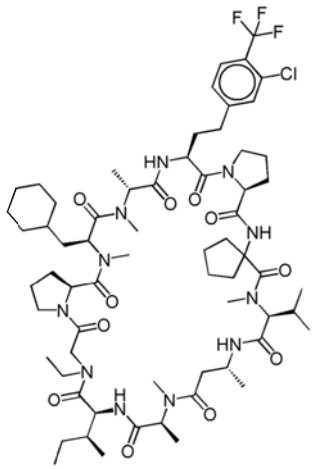
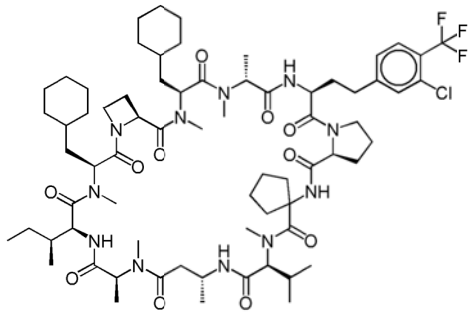
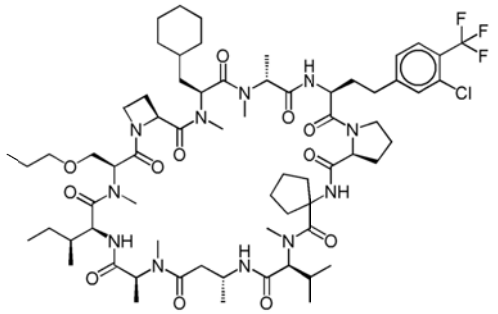
1993		1994	
1995		1996	

1997		1998	
1999		2000	

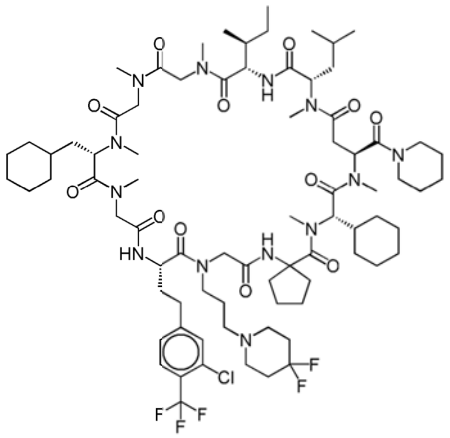
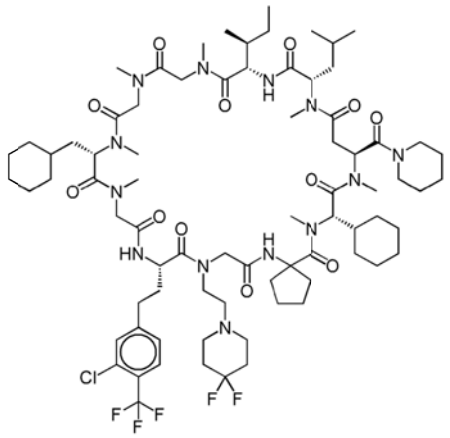
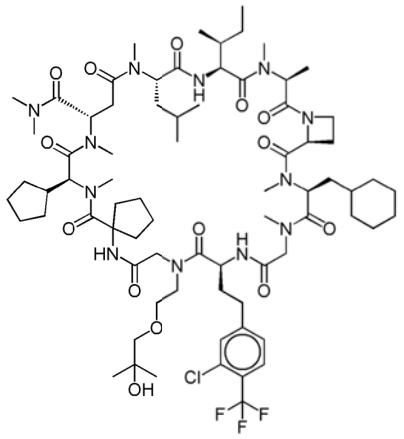
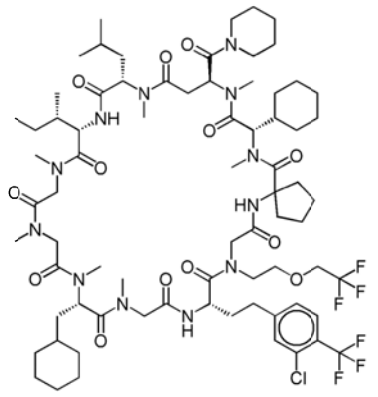
2001		2002	
2003		2004	

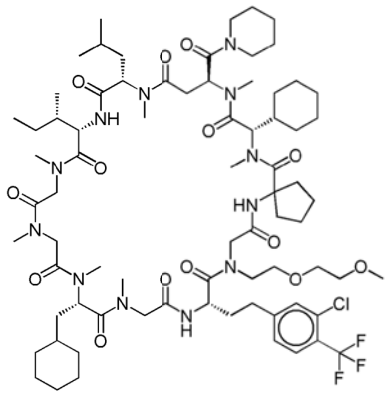
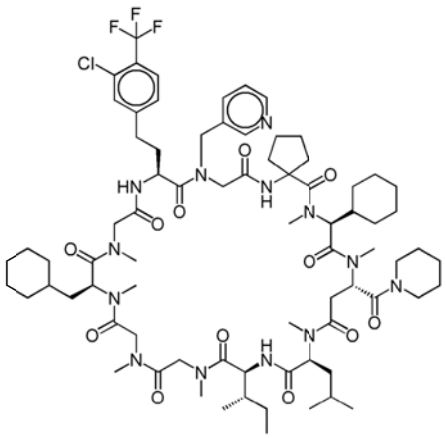
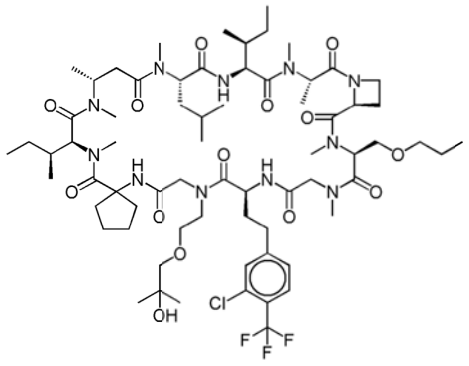
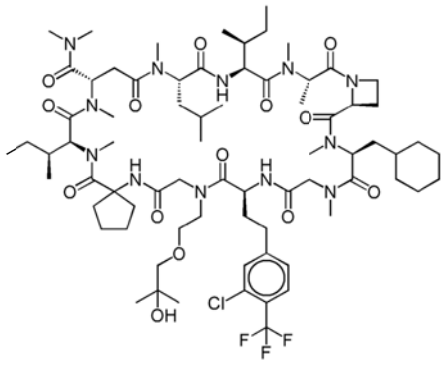
2005		2006	
2007		2008	

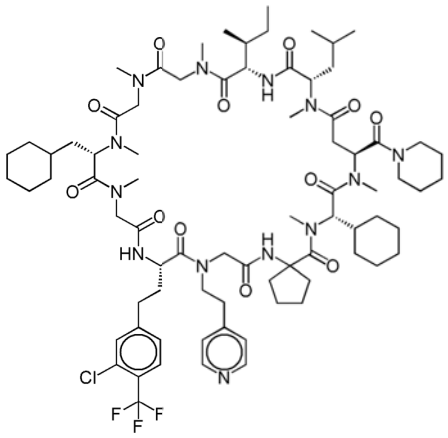
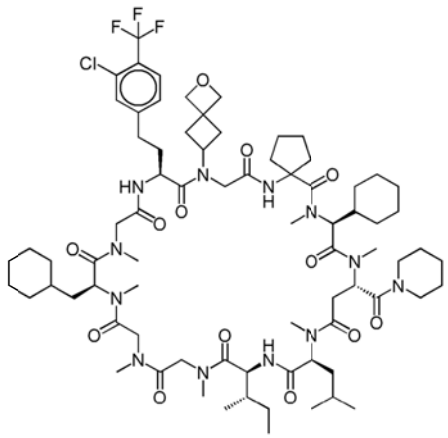
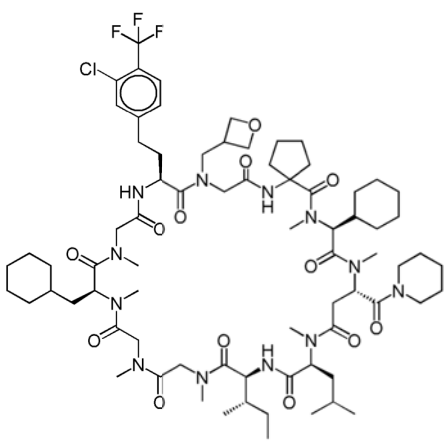
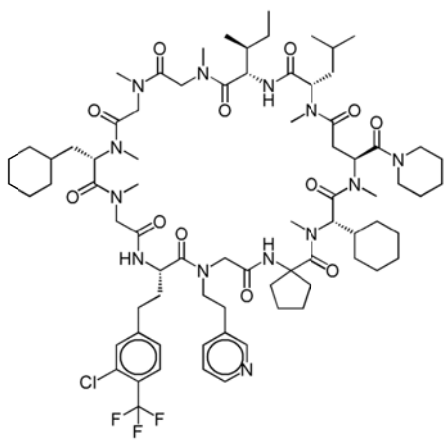
2009		2010	
2011		2012	

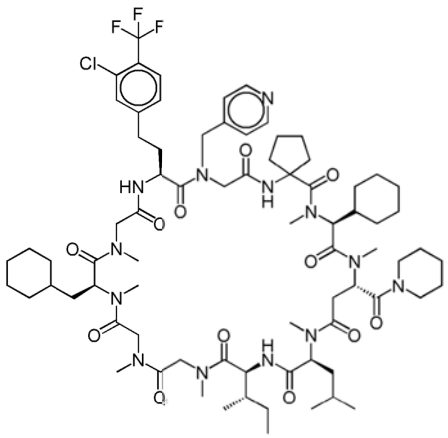
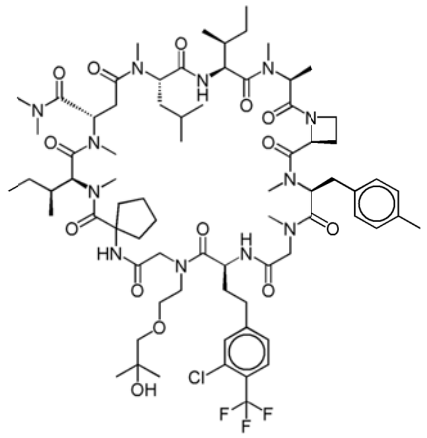
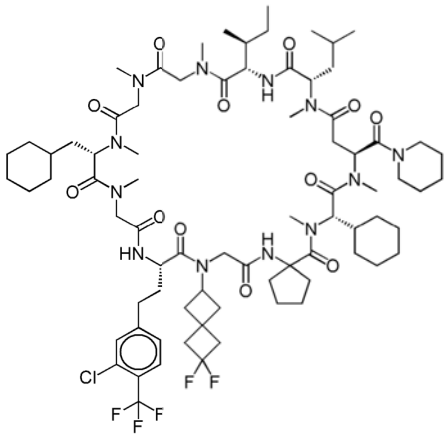
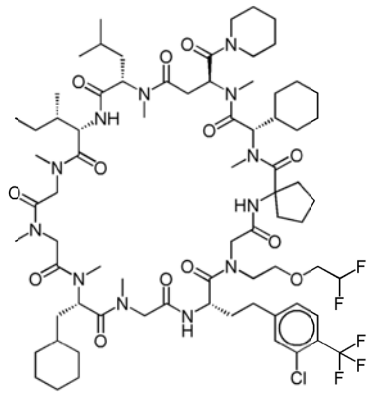
2013		2014	
2015		2016	

2018	2020
2017	2019

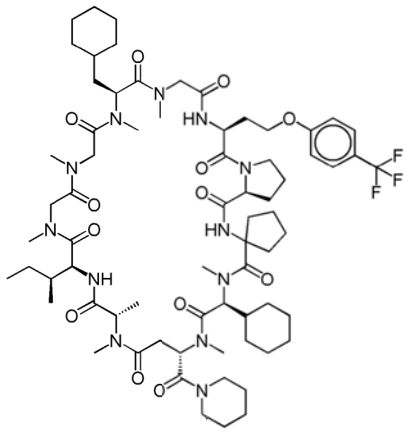
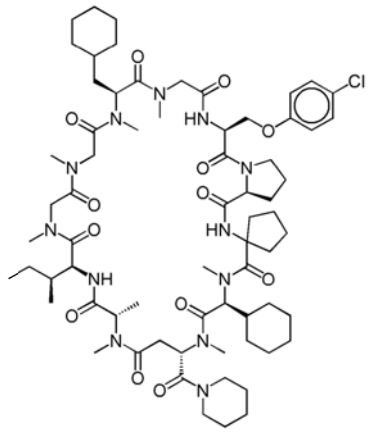
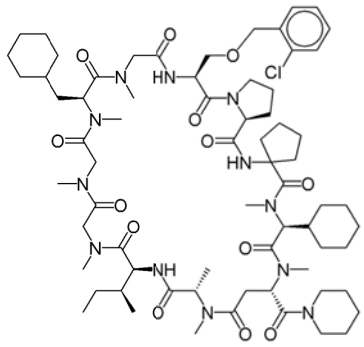
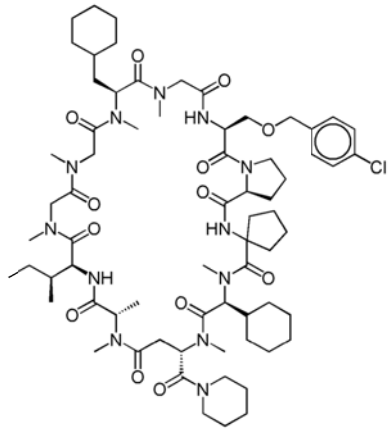
2021		2022	
2023		2024	

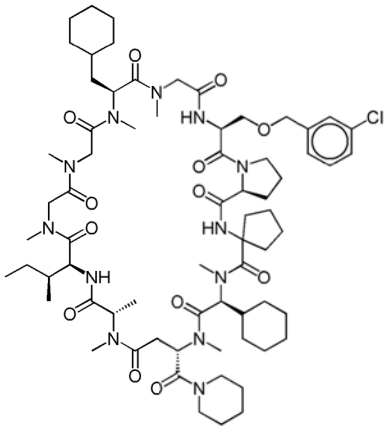
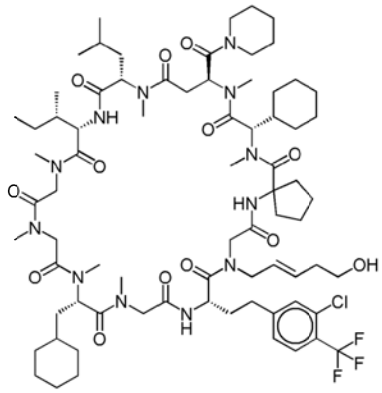
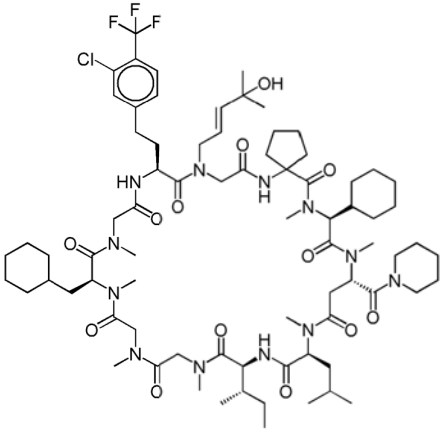
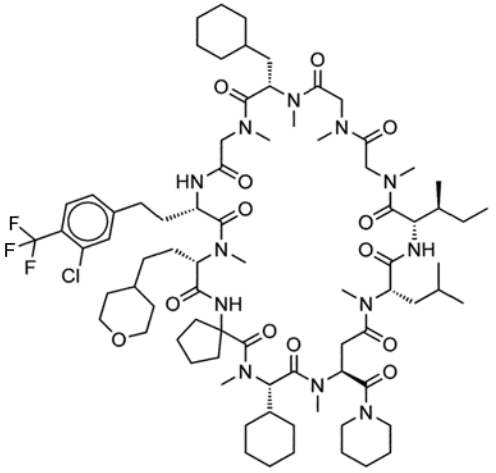
2025		2026	
2027		2028	

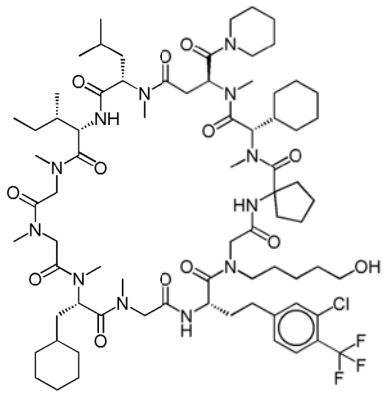
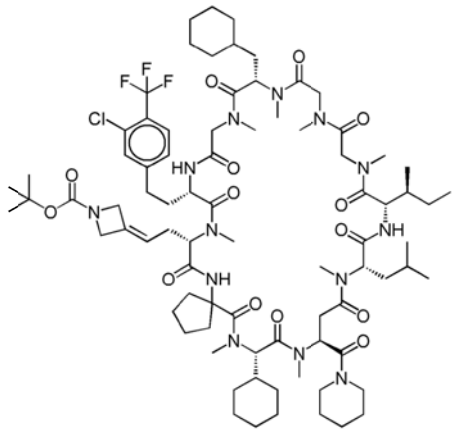
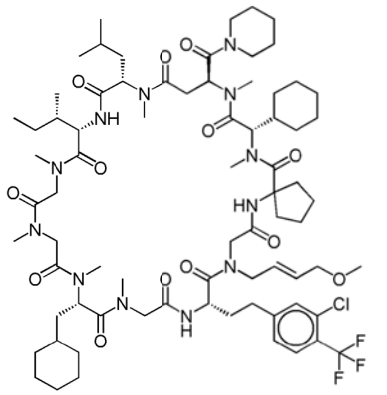
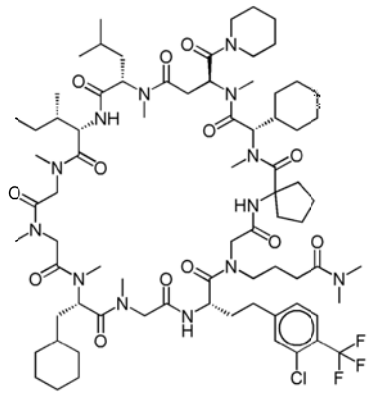
2029		2030	
2031		2032	

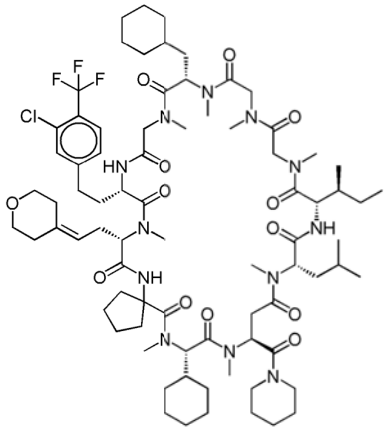
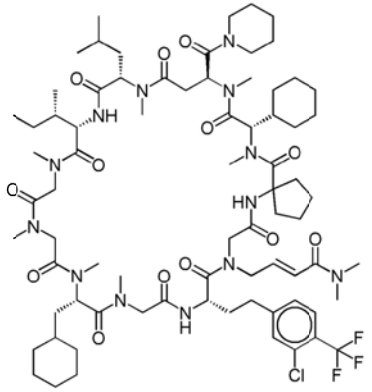
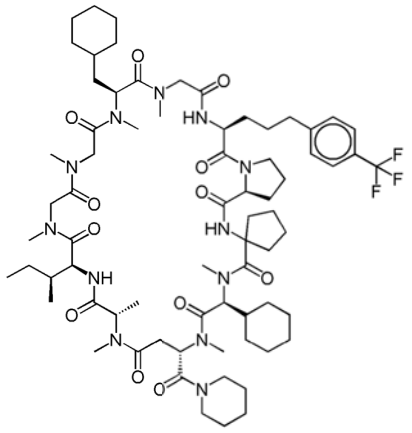
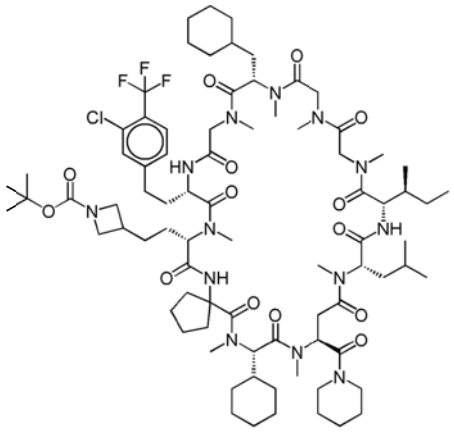
2033		2034	
2035		2036	

2038	2040
2037	2039

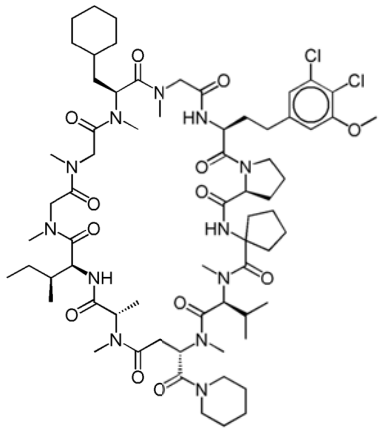
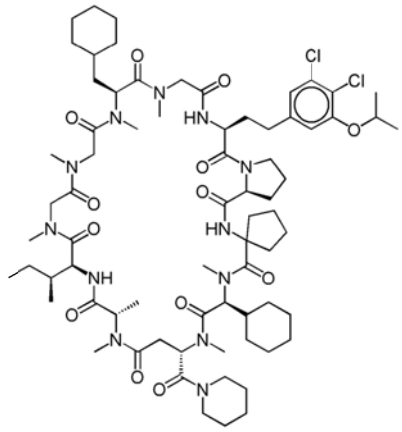
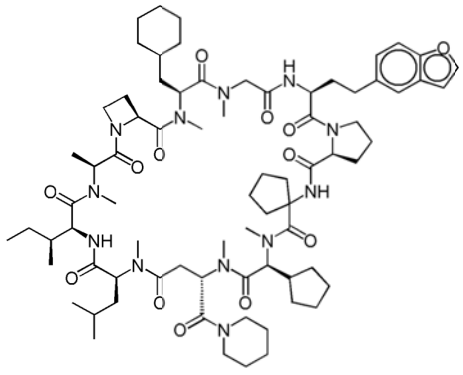
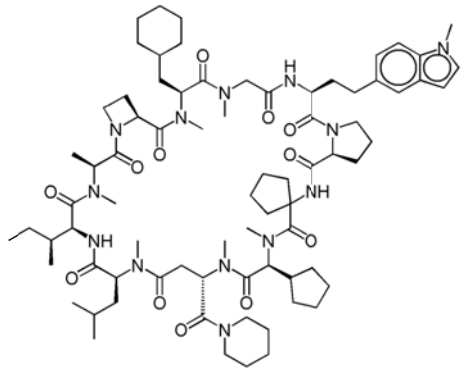
2041		2042	
2043		2044	

2045		2046	
2047		2048	

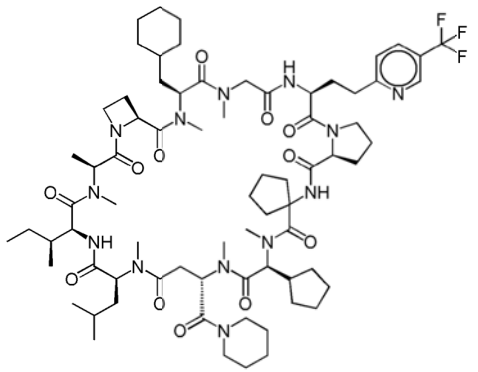
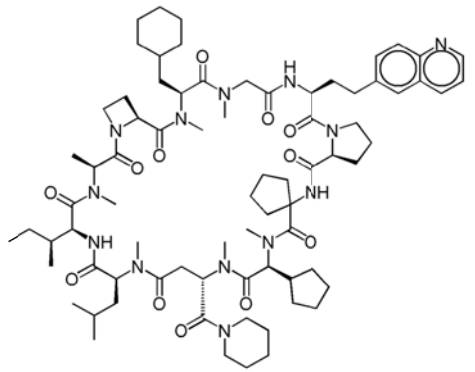
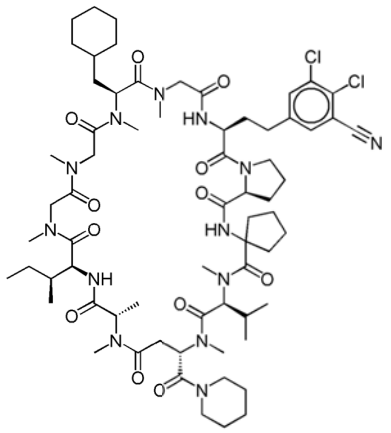
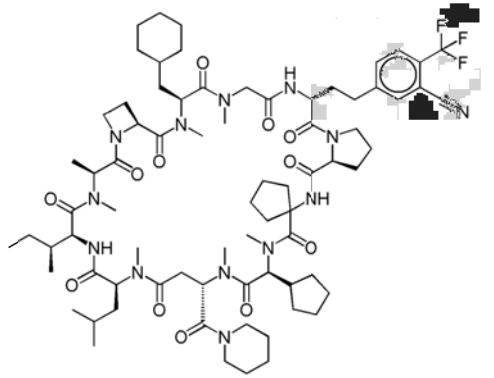
2049		2050	
2051		2052	

2053		2054	
2055		2056	

2058	2060
2057	2059

2061		2062	
2063		2064	

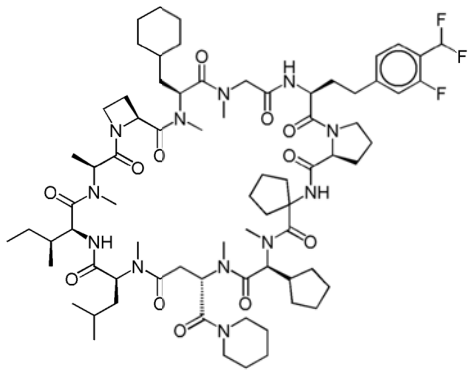
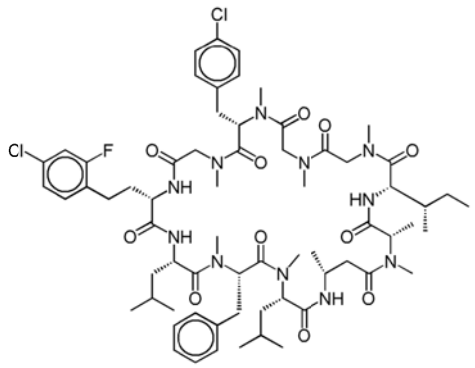
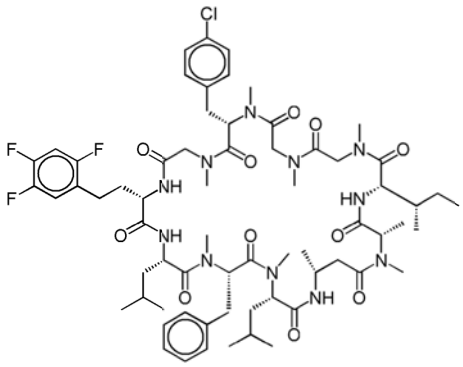
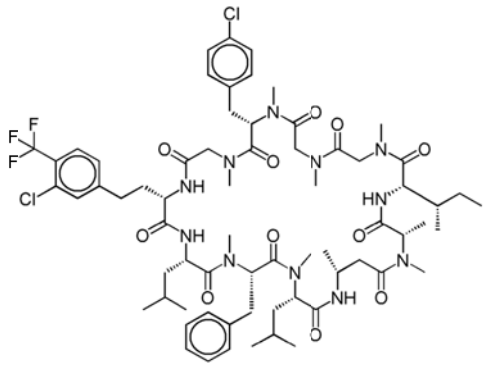
2066	2068
2065	2067

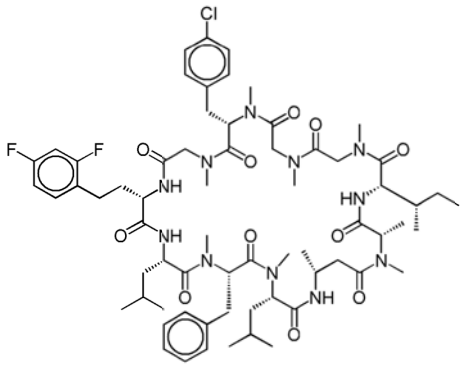
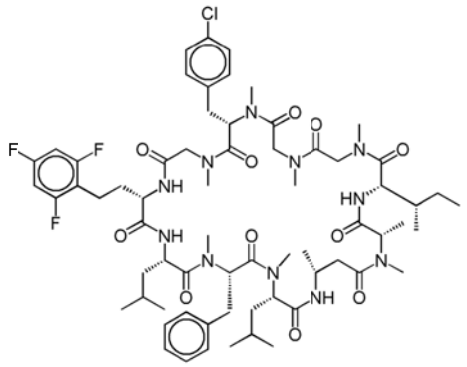
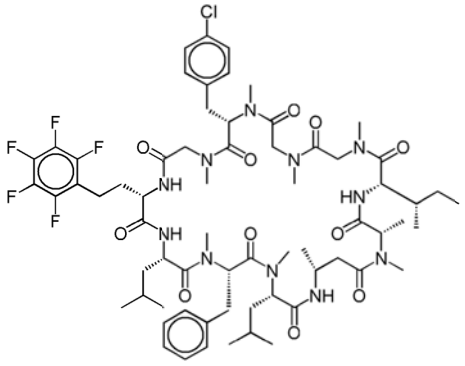
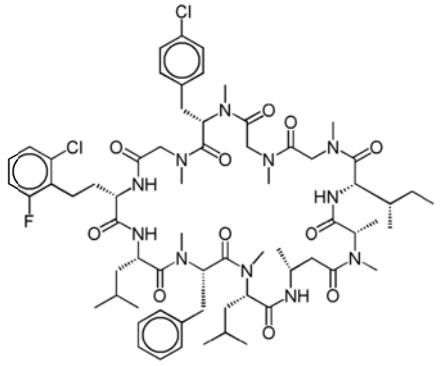
2069		2070	
2071		2072	

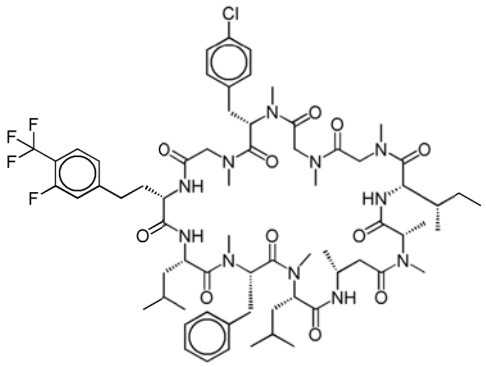
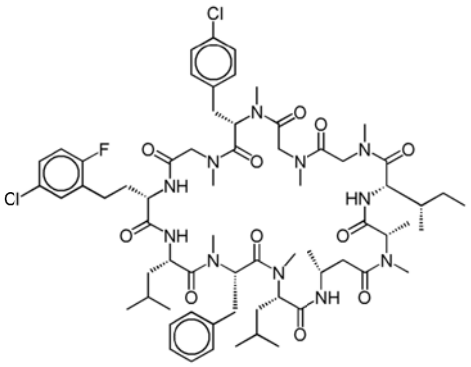
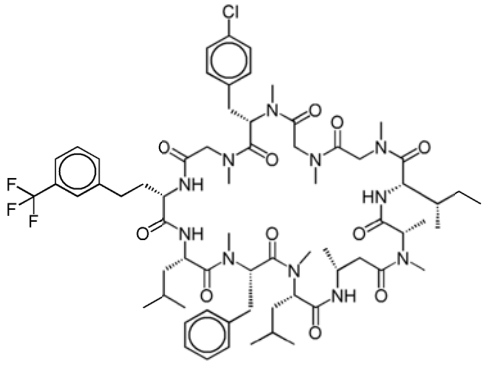
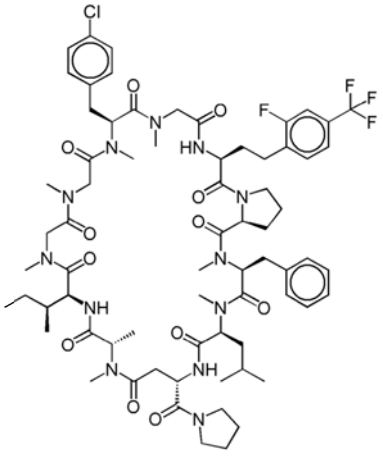
2074	2076
2073	2075

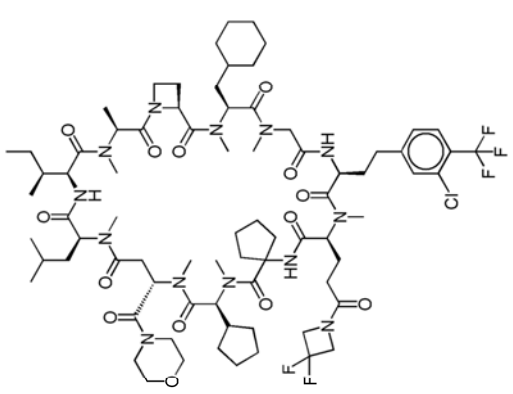
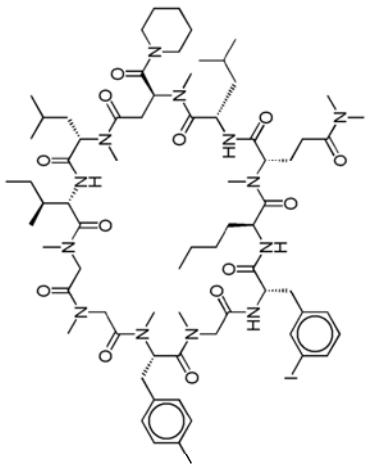
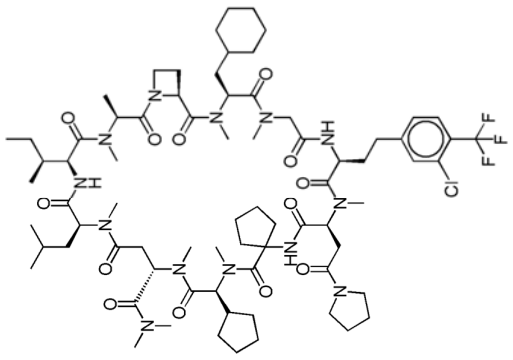
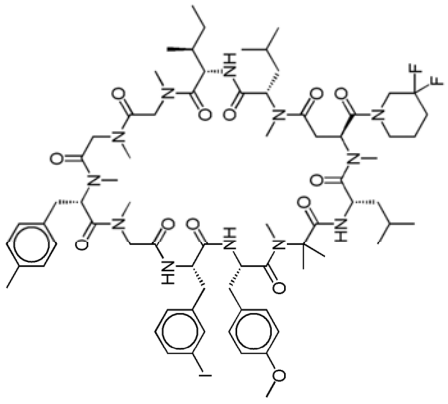
2078	2080
2077	2079

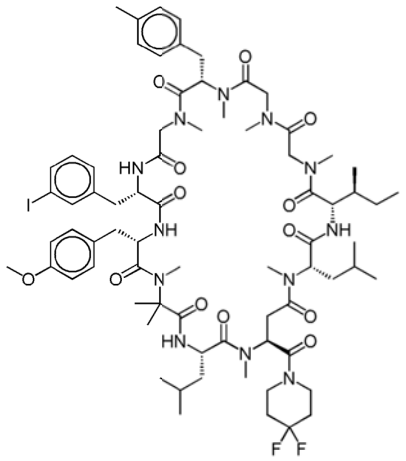
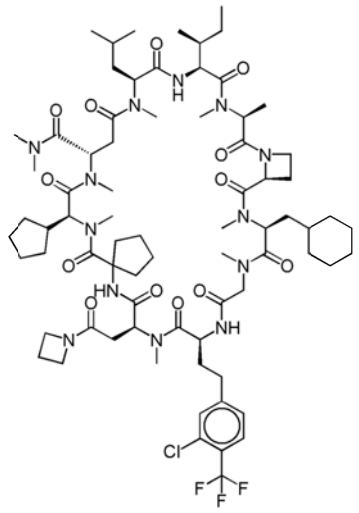
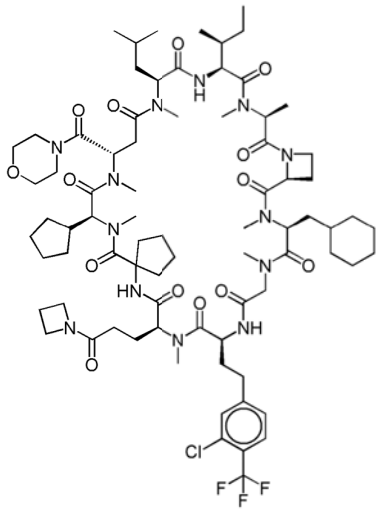
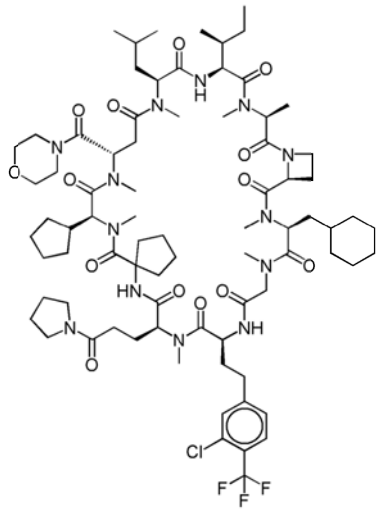
2082	2084
2081	2083

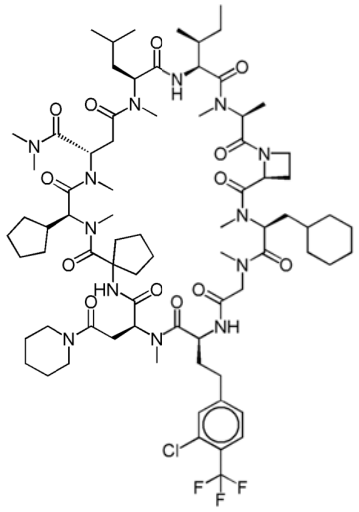
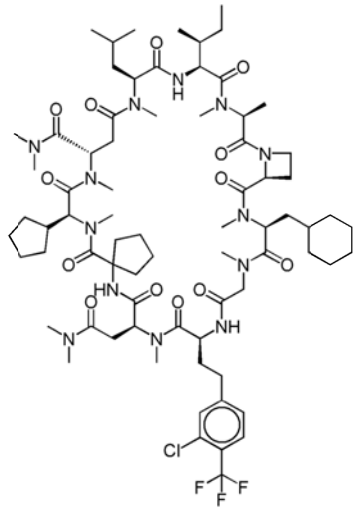
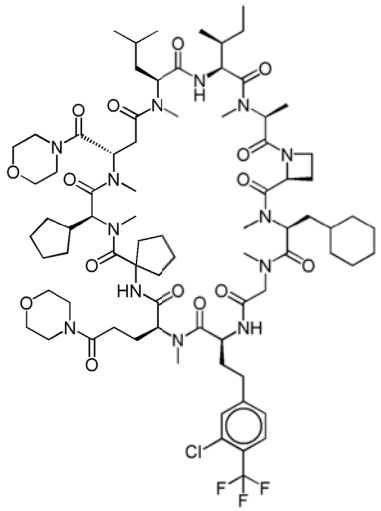
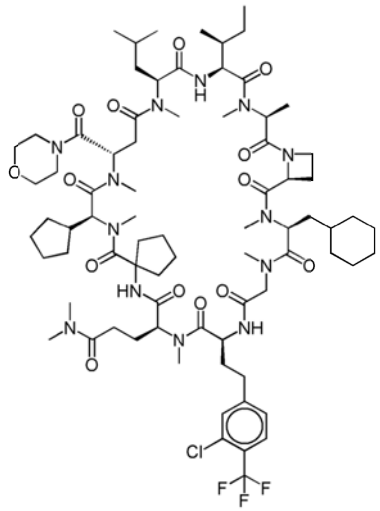
2085		2086	
2087		2088	

2089		2090	
2091		2092	

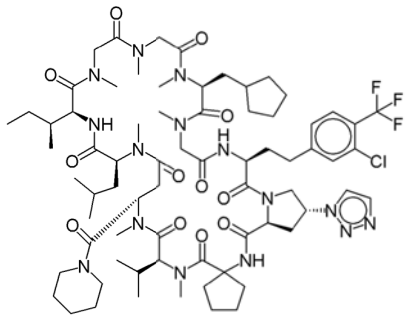
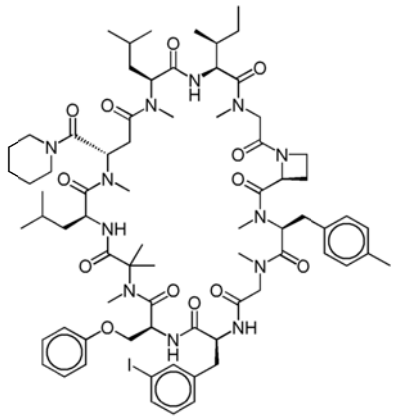
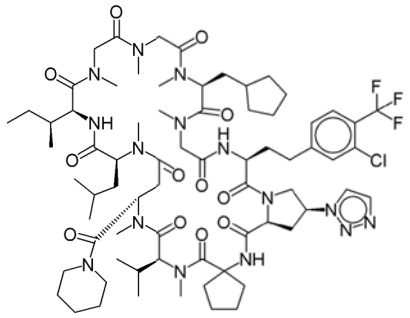
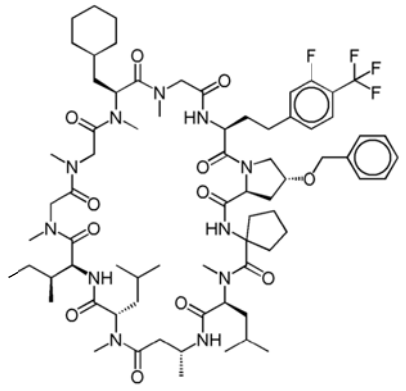
2093		2094	
2095		2096	

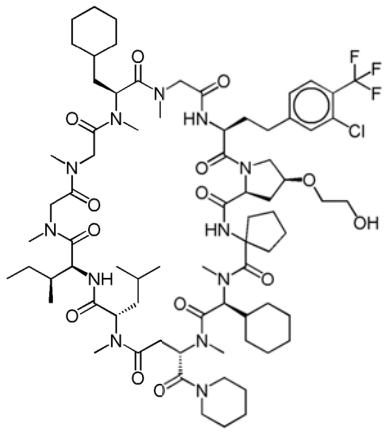
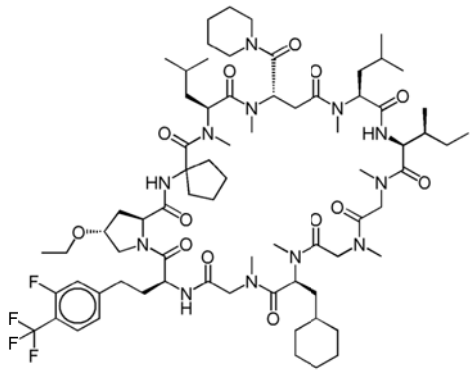
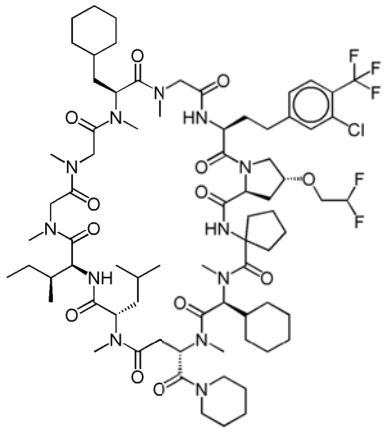
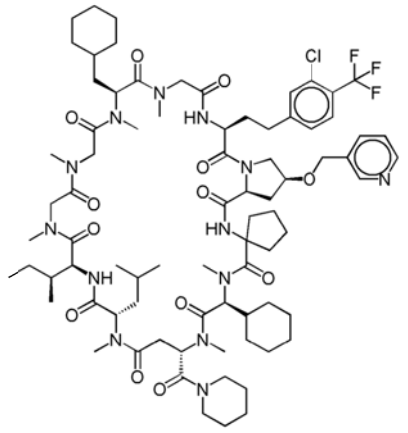
	
2098	2100
	
2097	2099

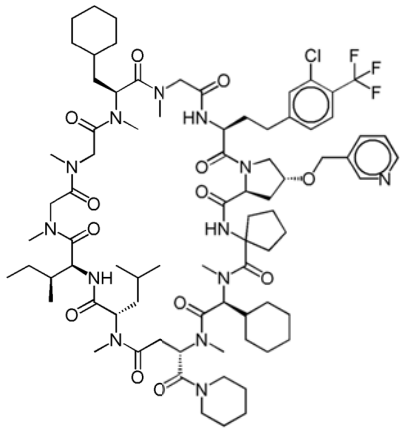
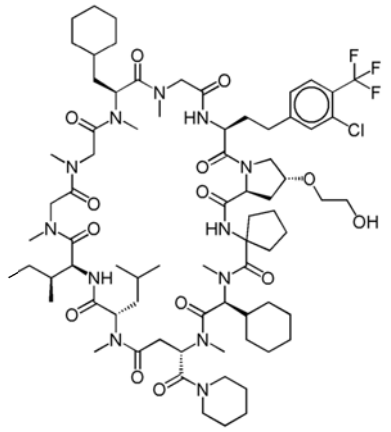
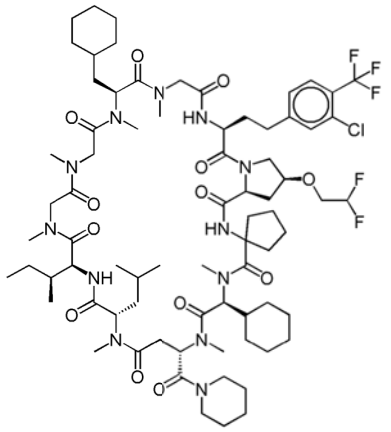
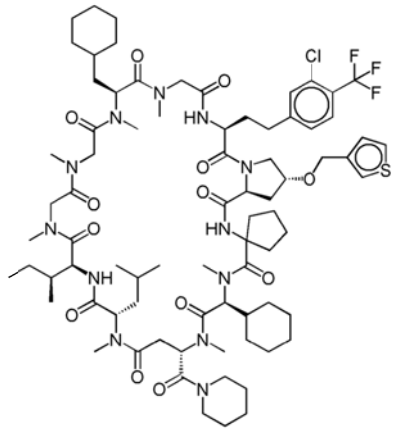
2101		2102	
2103		2104	

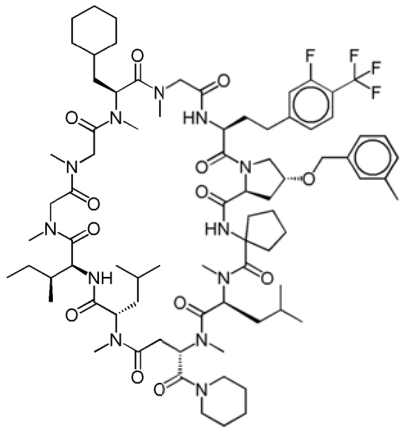
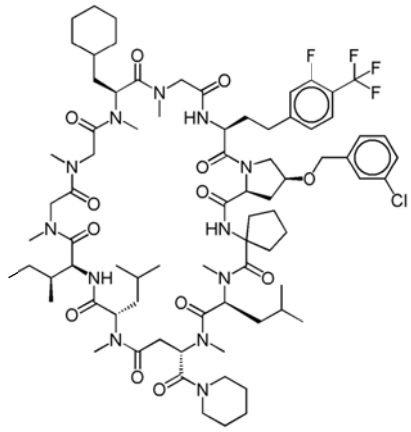
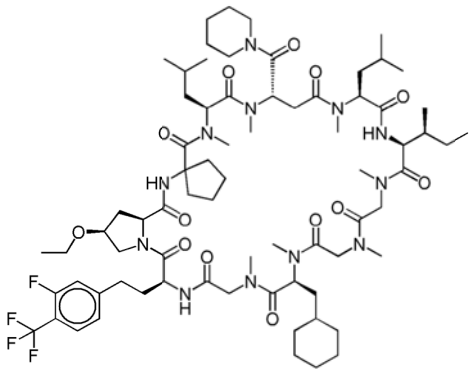
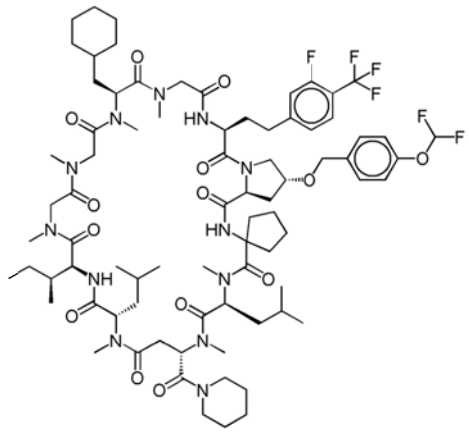
2105		2106	
2107		2108	

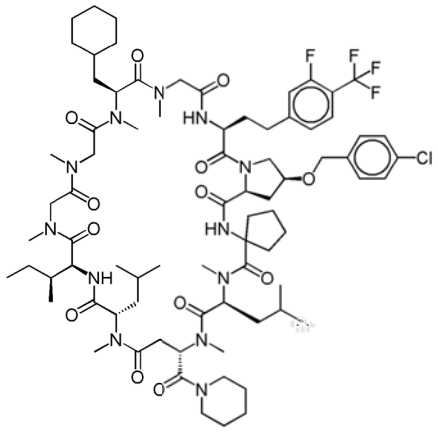
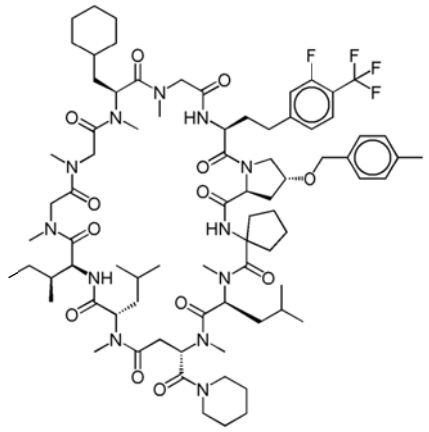
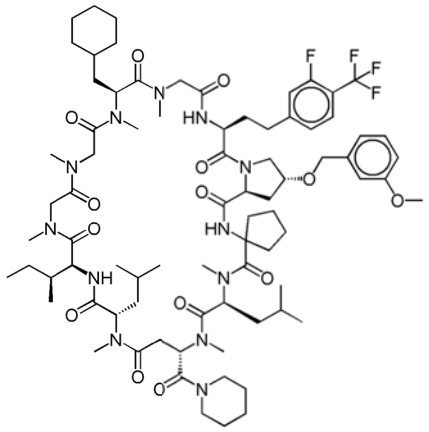
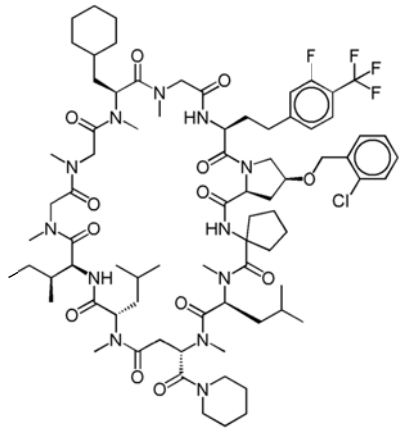
2110	2112
2109	2111

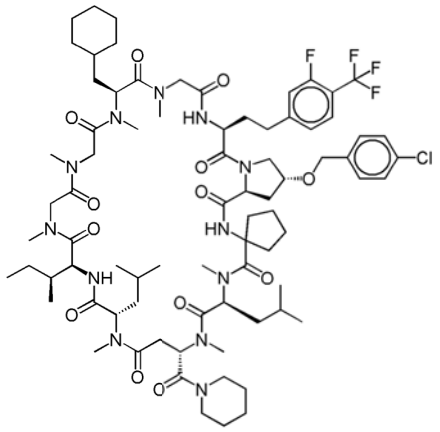
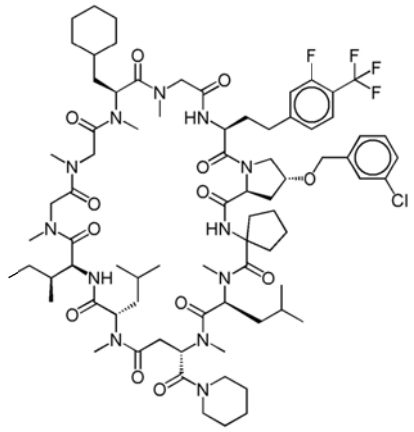
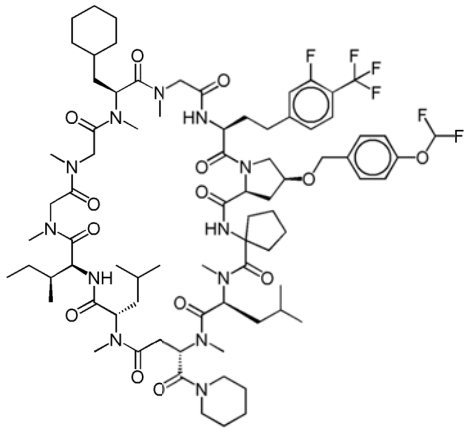
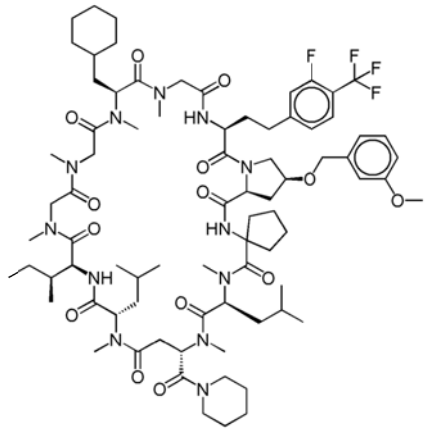
2113		2114	
2115		2116	

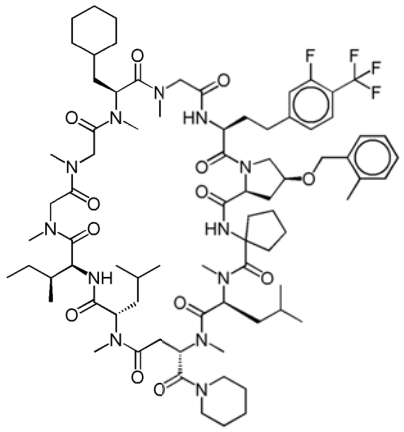
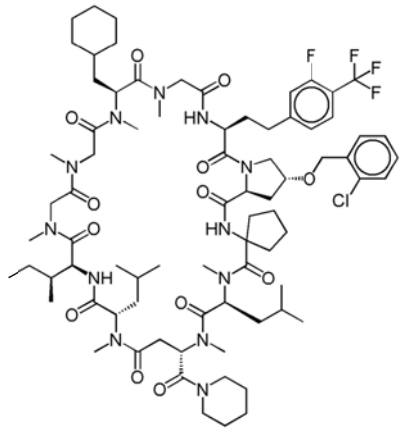
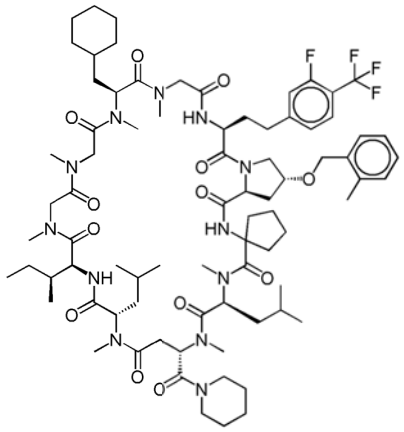
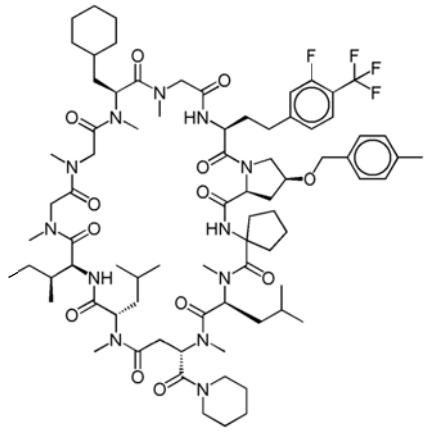
2117		2118	
2119		2120	

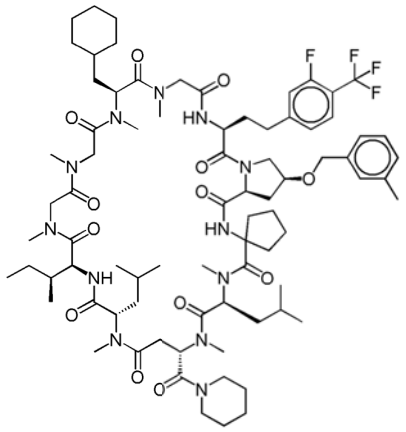
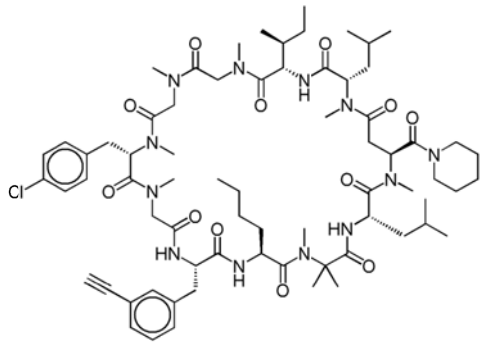
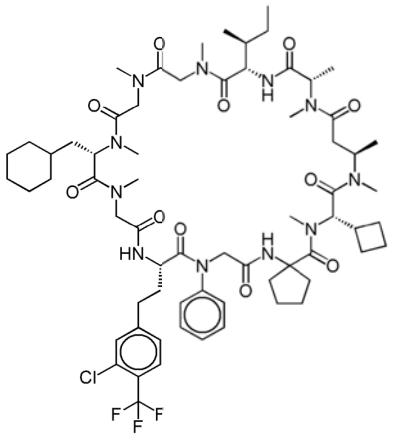
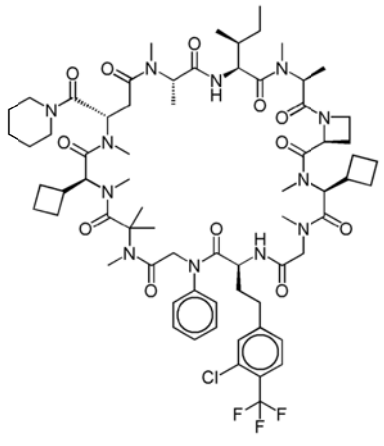
2121		2122	
2123		2124	

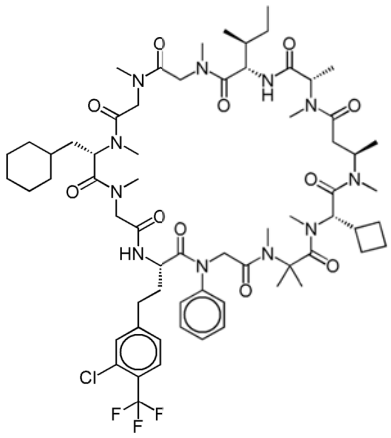
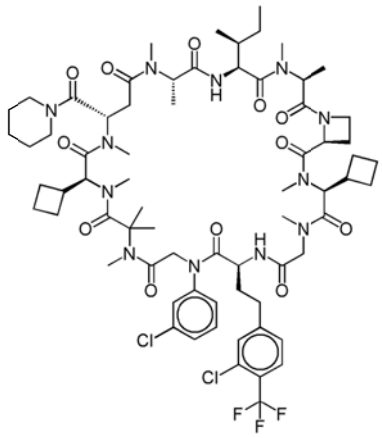
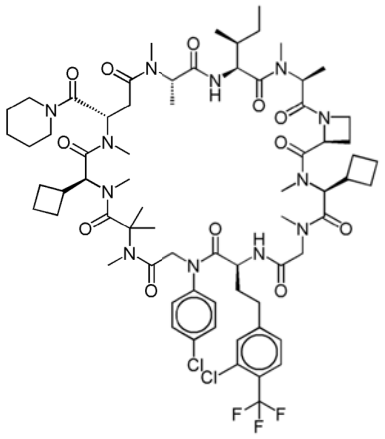
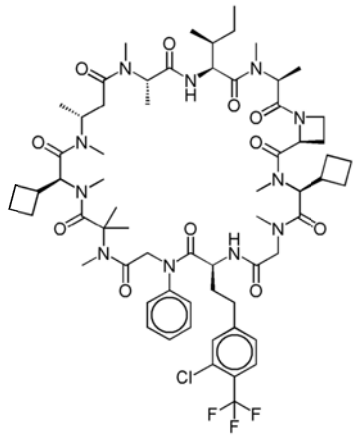
2125		2126	
2127		2128	

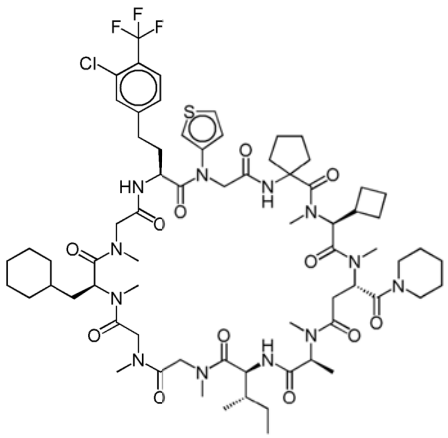
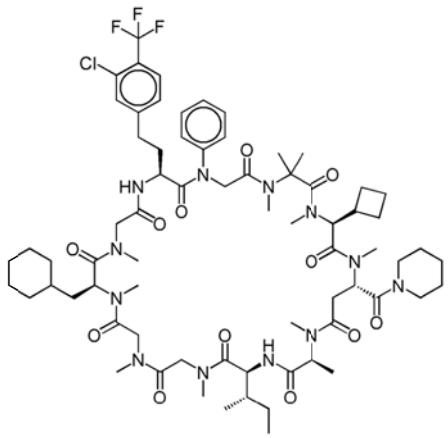
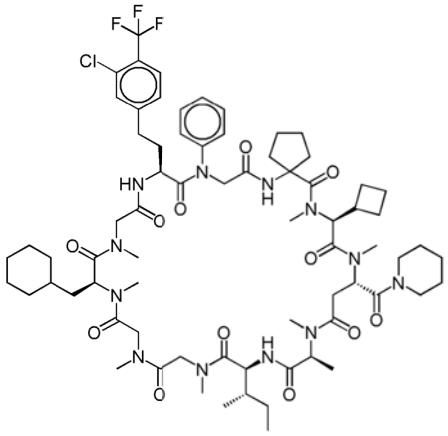
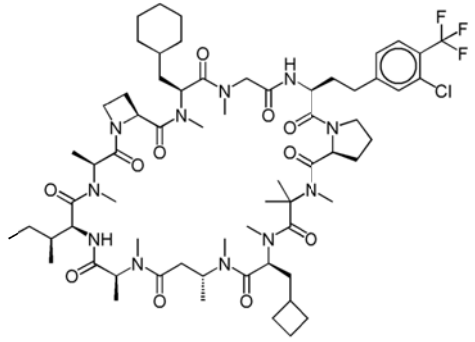
2129		2130	
2131		2132	

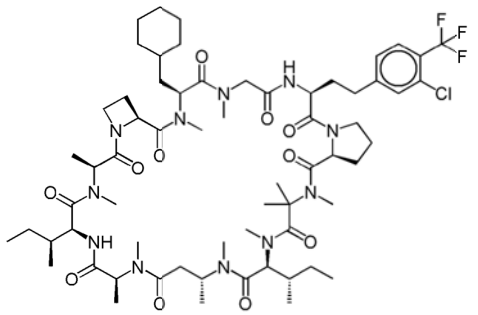
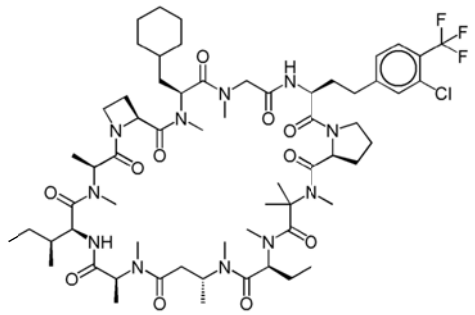
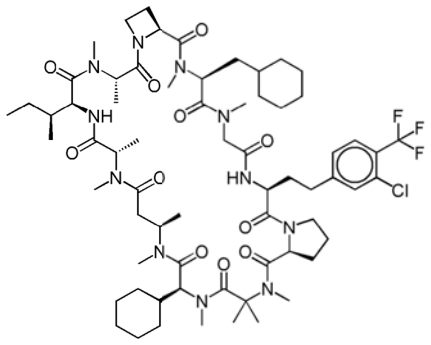
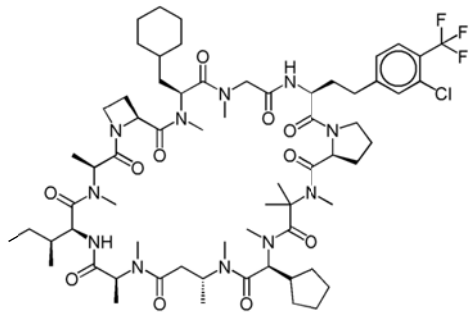
2133		2134	
2135		2136	

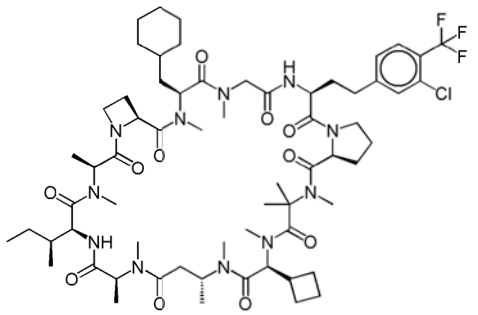
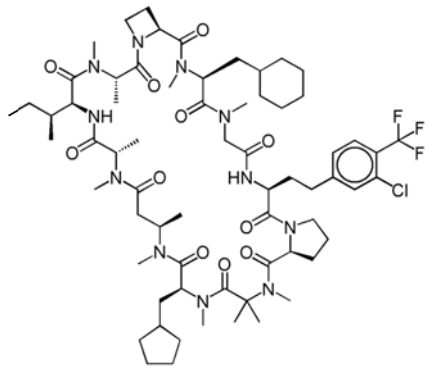
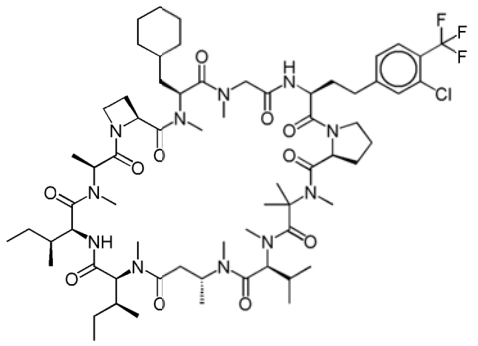
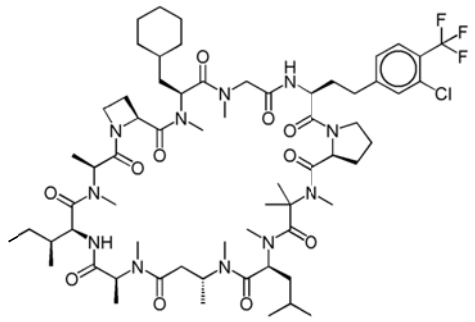
2137		2138	
2139		2140	

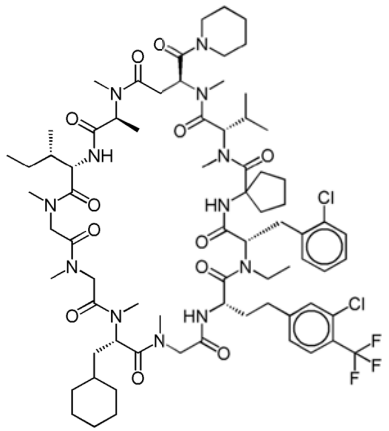
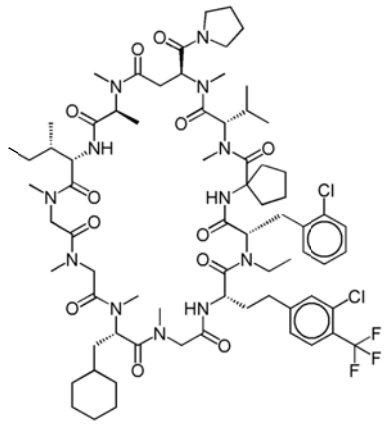
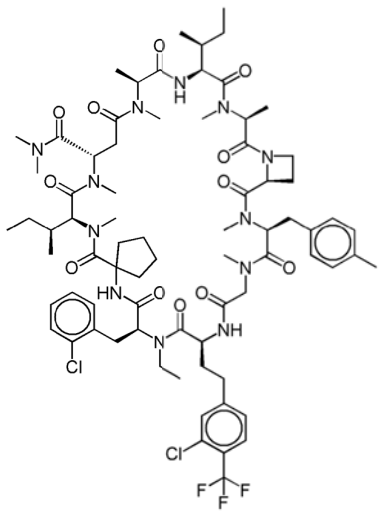
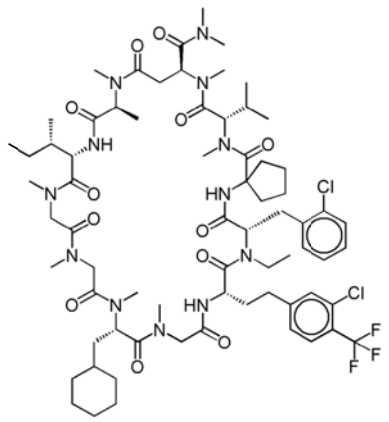
2141		2142	
2143		2144	

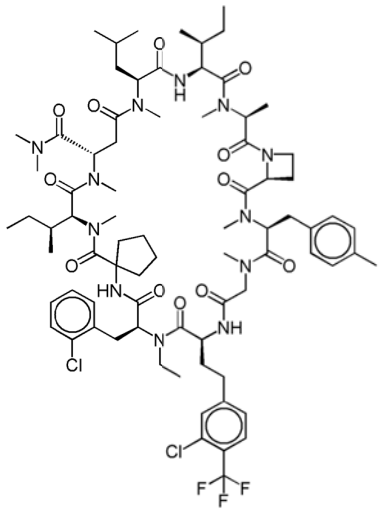
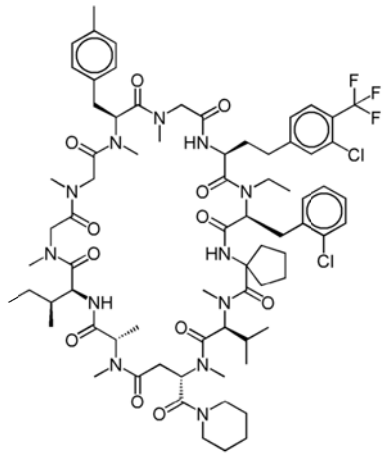
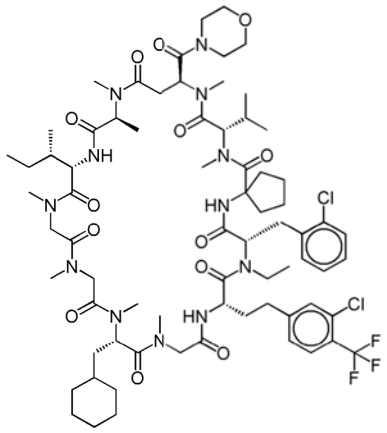
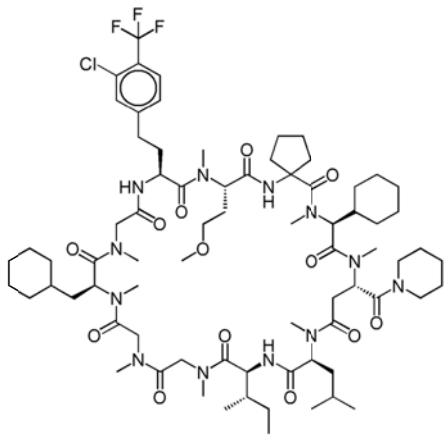
2145		2146	
2147		2148	

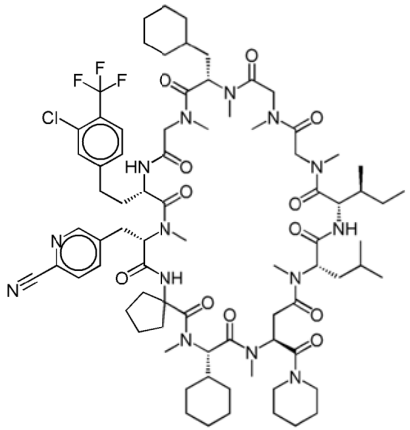
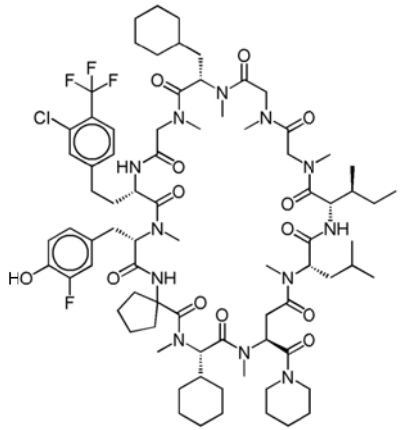
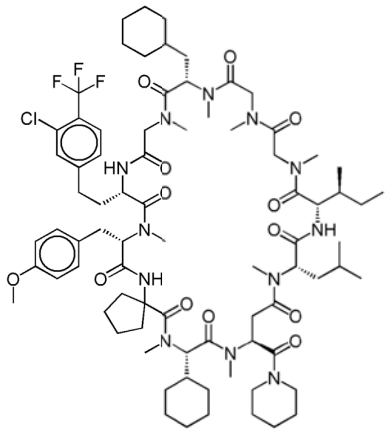
2149		2150	
2151		2152	

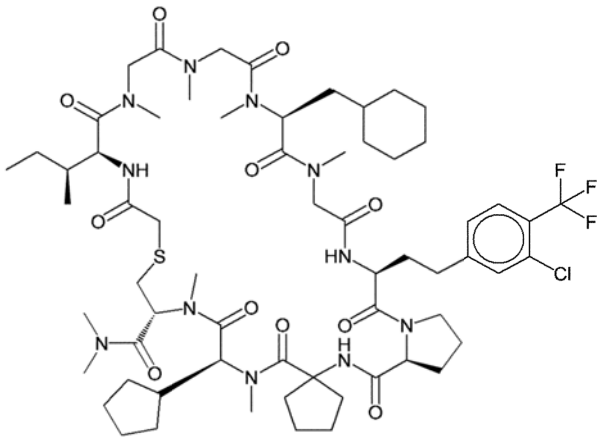
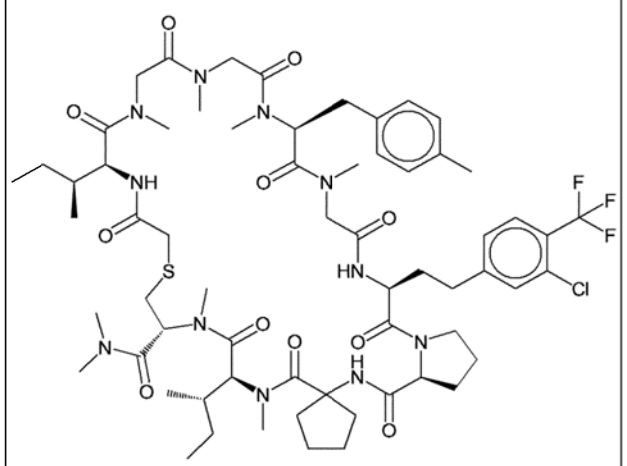
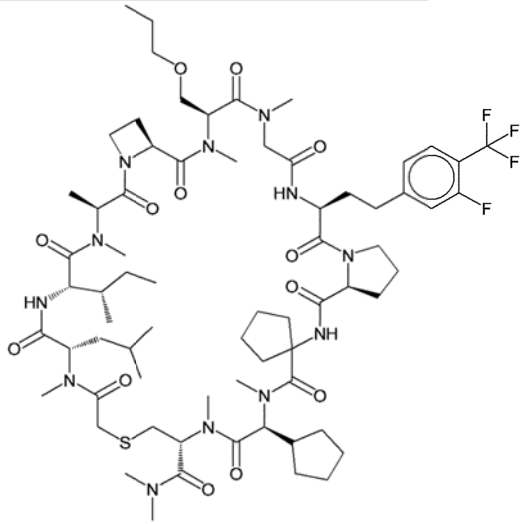
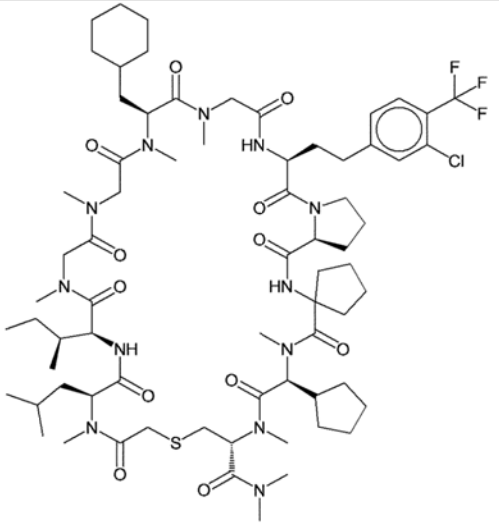
2153		2154	
2155		2156	

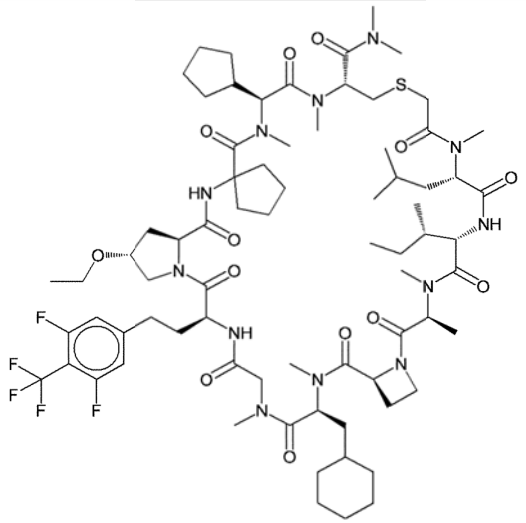
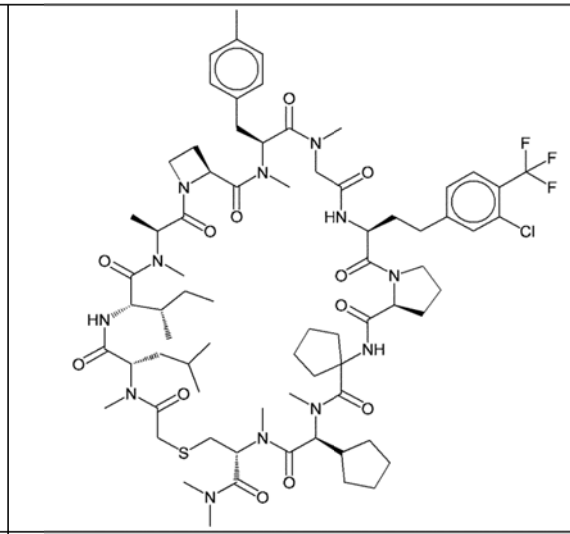
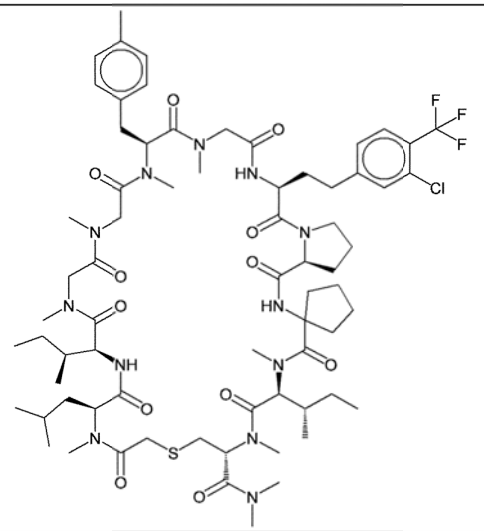
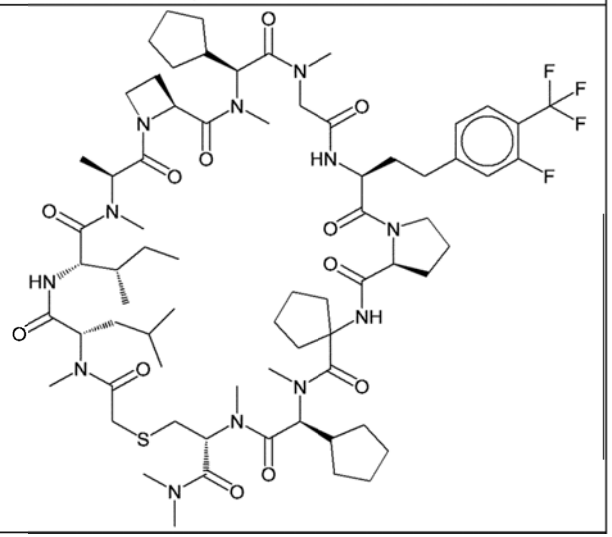
2157		2158	
2159		2160	

2161		2162	
2163		2164	

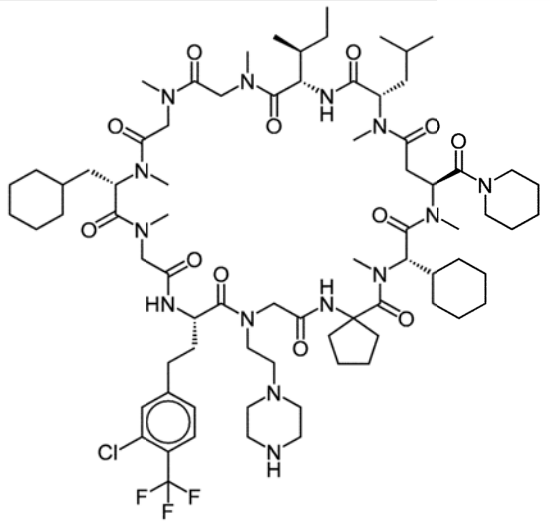
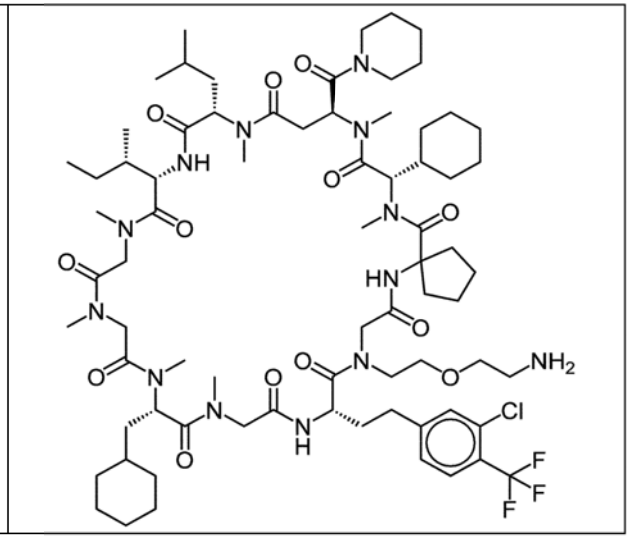
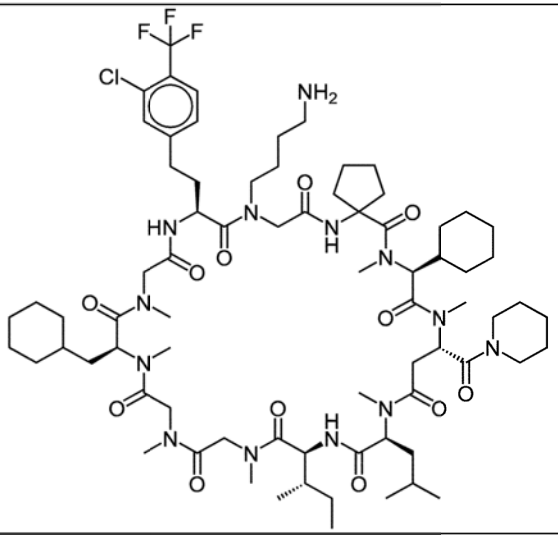
2165		2166	
2167		2168	

2169		2170	
2171			

2172		2173	
2174		2175	

2176		2177	
2178		2179	

2181	2183
2180	2182

2184		2185	
2186			

[Aplicación industrial]

[1122]

La presente invención proporciona compuestos de péptidos cíclicos que tienen un efecto inhibitorio de Kras. La presente invención también proporciona aminoácidos útiles como materias primas para los compuestos peptídicos cíclicos.